

**Rosana de Freitas Salomão
Sarah Nathaly de Carvalho da Silva**

**CURATIVOS POR PRESSÃO NEGATIVA NO
TRATAMENTO DE FERIDAS: REVISÃO DE
LITERATURA.**

Monografia apresentada ao
Instituto Superior de Medicina
(ISMD) para Conclusão do Curso
de Pós-Graduação *lato sensu* em
Dermatologia Clínica.

**São Paulo - SP
2015**

Rosana de Freitas Salomão
Sarah Nathaly de Carvalho da Silva

CURATIVOS POR PRESSÃO NEGATIVA NO
TRATAMENTO DE FERIDAS: REVISÃO DE
LITERATURA.

Monografia apresentada ao
Instituto Superior de Medicina
(ISMD) para Conclusão do Curso
de Pós-Graduação *lato sensu* em
Dermatologia Clínica.

Orientador: Dr. Alberto Bicudo-Salomão

São Paulo-SP
2015

SUMÁRIO

SUMÁRIO	3
RESUMO	5
ABSTRACT	6
1. INTRODUÇÃO	7
1.1 Aspectos Históricos	11
1.2 Bases Fisiológicas do Processo de Cicatrização das Feridas	15
1.2.1 Fase Inflamatória	15
1.2.2 Fase Proliferativa	18
1.2.3 Fase de Maturação	19
1.3 Modelos de Cicatrização por Primeira, Segunda e Terceira Intenção	21
2. JUSTIFICATIVA	24
3. OBJETIVO	26
4. MÉTODO	27
5. DESENVOLVIMENTO	30
5.1 Mecanismos de Ação	30
5.1.1 Mecanismos primários	31
5.1.1.1 Macrodeformação	31
5.1.1.2 Microdeformação	32
5.1.1.3 Remoção de Fluídos	34
5.1.1.4 Alterações no Ambiente da Ferida	35
5.1.2 Mecanismos Secundários	36
5.1.2.1 Hemostasia	37
5.1.2.2 Modulação da Inflamação	37
5.1.2.3 Resposta da Divisão Celular, Migração e Diferenciação	38
5.1.2.4 Estímulo à Angiogênese	39
5.1.2.5 Estímulo à Formação de Tecido de Granulação	39
5.1.2.6 Ativação Neurocutânea	41
5.1.2.7 Alterações na Carga Microbiana	42
5.2 Aplicações Clínicas dos Curativos por Pressão Negativa	43
5.2.1 Feridas Abertas	43
5.2.1.1 Aplicações Básicas	43
5.2.1.2 Combinação de Terapias Incorporando Fatores Bioativos	45
Prata antimicrobiana no Curativo por Pressão Negativa.	46
A instilação através do Curativo por Pressão Negativa.	46
Outros adjuvantes potenciais	47
5.2.2 Feridas Infectadas Profundas	48
5.2.3 Feridas com Exposição Óssea, Articulações ou Ambos	48
5.2.4 Infecção de Ferida Externa Profunda (Mediastinites)	49
5.2.5 Operações Abdominais e Torácicas	50

5.2.6	Aplicação em Deformidades Congênitas	53
5.2.7	Variações dos Sistemas Tradicionais de Curativos por Pressão Negativa	54
5.2.7.1	Incisões Cirúrgicas Fechadas	54
5.2.7.2	Imobilização de Enxertos de Pele	55
5.3	Contra Indicações	56
5.4	Complicações Relatadas	57
5.5	Perspectivas Futuras	57
5.5.1	Material de Interface	57
5.5.2	Força de Vácuo e Ciclagem	58
5.5.3	Adesivos	58
5.6	Emprego de Curativo por Pressão Negativa com Base em Evidências – Análise da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências do Sistema UNIMED	59
5.6.1	Discussão e Recomendações Apresentadas pelo Estudo do Sistema UNIMED	67
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
7.	REFERÊNCIAS	72

RESUMO

INTRODUÇÃO: O tratamento através de Curativos por Pressão Negativa (CPN) se refere a qualquer dispositivo que aplique sucção diferencial, com redução da pressão local. Quando esta tecnologia surgiu nos Estados Unidos foram produzidos uma série de dispositivos pela indústria, sendo comum a todos eles: cobertura para feridas semi-oclusiva, tubo de sucção e dispositivo de sucção. **OBJETIVO:** Revisar o conhecimento atual acerca da atualização de curativos por pressão negativa para o tratamento de feridas, tendo como foco o seu mecanismo de ação, situações clínicas em potencial onde os mesmos possam ser aplicados, contra-indicações, complicações relatadas, perspectivas futuras sobre o método e indicações. **METODO:** Estudo de revisão de literatura do tipo integrativa. **DESENVOLVIMENTO:** A terapêutica possui diferentes mecanismos de ação como a manutenção da umidade no leito da ferida; redução do edema; incremento do fluxo sanguíneo local; estímulo da angiogênese, da formação do tecido de granulação e da proliferação celular; redução da área de superfície cruenta e da complexidade da ferida. A maioria dos autores concordam que o tratamento deve ser iniciado estando o ferimento livre de tecidos desvitalizados e o uso deve ser interrompido em caso de exsudação purulenta presente. Estudos recentes têm demonstrado, com respaldo da Medicina Baseada em Evidência, que a indicação dos CPN em feridas de pacientes diabéticos de difícil cicatrização, enxertos de pele e infecções em operações cardíacas têm espaço bem estabelecido e traz benefícios objetivos considerando eficácia e custo. Adicionalmente, devem ser contra-indicados nos casos de tecido necrótico com escara presente, osteomielite não tratada, presença de neoplasia na ferida, exposição de vasos sanguíneos ou nervos. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Mais investigação acerca de revestimentos de interface cobertura-tecido e terapia de instilação são também necessários. O emprego do tratamento de feridas com curativos com pressão negativa representa um avanço da mecanobiologia, a ciência da cicatrização de feridas, que certamente, associada a compreensão dos biofilmes, e os avanços na terapia celular irão levar a alternativas cada vez melhores de tratamento para os nossos pacientes.

Palavras-chave: Curativos Oclusivos (DeCS), Cicatrização (DeCS), Tratamento de Feridas (MeSH), Pressão Negativa (MeSH), Curativos à Vácuo (MeSH).

ABSTRACT

INTRODUCTION: The treatment through curatives for Negative Pressure (ANC) refers to any device that applies suction differential, with reduced local pressure. When this technology emerged in the United States were produced a number of devices by the industry, it is common to them all: coverage for semi-occlusive wound, suction tube and suction device. **OBJECTIVE:** To review the current knowledge about the negative pressure dressings update for the treatment of wounds, focusing on its mechanism of action, potential clinical situations where they can be applied, contraindications, complications reported, future perspectives on the method and directions. **METHOD:** literature review study of integrative type. **DEVELOPMENT:** The therapy has different mechanisms of action such as maintaining moisture in the wound bed, reduction of edema, increase local blood flow, stimulation of angiogenesis, the formation of granulation tissue and cell proliferation, reduction of the open surface area and complexity of the wound. Most authors agree that treatment should be started being free of injury devitalized tissue and the use should be discontinued in case of purulent exudate present. Recent studies have shown, in support of the Evidence Based Medicine, indication of the ANC in wounds of diabetic patients poorly healing, skin grafts and infections in cardiac operations have well-established space and brings benefits objectives considering effectiveness and cost. Additionally, should be contraindicated in cases of necrotic tissue with eschar present, untreated osteomyelitis, presence of malignancy in the wound, blood vessels or nerves of exposure. **CONCLUSIONS:** More research on coverage-tissue interface coatings and instillation therapy are also needed. The use of wound healing with negative pressure represents an advance of mecanobiologia, the science of wound healing, which certainly associated with understanding of biofilms, and advances in cell therapy will lead to better and better treatment options for our patients.

Key-Words (MeSH): Bandages, Biofilms, Negative-Pressure Wound Therapy, Occlusive Dressings, Suction, Treatment Outcome, Wound Healing, Wounds and Injuries.

1. INTRODUÇÃO

Podemos definir ferida cutânea como sendo qualquer lesão da integridade da pele e dos tecidos adjacentes. As feridas, podem ser classificadas de diversas maneiras, dentre estas: quanto as suas causas, quanto ao conteúdo microbiano, quanto ao tipo de cicatrização e quanto ao grau de abertura¹.

Com relação às causas podemos agrupar as feridas em cirúrgicas, traumáticas e ulcerativas. As cirúrgicas são subdivididas em incisiva, por excisão e por cirurgia. A primeira delas ocorre quando não há perda de tecido e as bordas podem ser fechadas por sutura. As feridas por excisão se dão quando ocorre a remoção de uma área da pele. Por sua vez a ferida cirúrgica ocorre por ocasião de um procedimento clínico terapêutico. As feridas traumáticas ocorrem por ocasião de acidentes sofridos pelo paciente e podem ser de vários tipos a depender da espécie de acidente, podendo haver acidentes mecânicos, químicos ou físicos, relacionados por exemplo a perfurações, acidentes com ácidos sulfúricos e excesso de frio respectivamente. As feridas ulcerativas são aquelas circunscritas na pele, escavadas, formadas pela morte e a expulsão do tecido resultante de traumatismo ou doenças relacionadas com o impedimento do suprimento sanguíneo¹.

Conforme anteriormente citado, as feridas podem também ser classificadas quanto ao seu conteúdo microbiano. Com relação a esse critério, podem ser de quatro tipos: limpas, limpa-contaminadas, contaminadas e por fim, infectadas. Em sequência, o que diferencia uma da outra é que a ferida limpa possui condições assépticas sem micro-organismos, já as limpa-contaminadas são lesões em que o tempo entre o trauma e o atendimento é inferior a seis horas. As contaminadas se dão quando não há sinal de infecção porém o tempo entre a lesão e o atendimento é superior a seis horas. As

infectadas por sua vez contem a presença de agente infeccioso no local e a lesão apresenta evidencia de intensa reação inflamatória, podendo existir pus¹.

De acordo com tipo de cicatrização as feridas podem ser consideradas como de fechamento por primeira, segunda ou terceira intenção. Essa classificação se relaciona com a forma pela qual a cicatrização ocorrerá, mais À frente será discutido com mais detalhamento quais são as diferenças entre elas. A última das classificações agrupa as feridas quanto ao grau de abertura das mesmas. As feridas abertas possuem as bordas da pele afastadas uma das outras, já as nas feridas fechadas há justaposição entre as bordas².

Nas últimas décadas houve um grande número de estudos experimentais e clínicos acerca do processo de cicatrização, permitindo avanços no conhecimento da intimidade do mesmo e enriquecimento arsenal de medidas clínicas para melhorar o reparo das feridas. Uma falha na cicatrização das feridas representa um problema clinico com significativo índice de morbidade e mortalidade.

De acordo com Makuf Jr cols. (2012)³, o “aumento crescente de feridas complexas e crônicas avaliadas por cirurgiões e clínicos resultam de mudanças demográficas recorrentes do aumento da sobrevida em doenças crônicas, envelhecimento populacional, obesidade, diabetes *mellitus* entre outros. Conjuntamente com esses fatores, destacam-se o avanço no manejo dos politraumatizados, dos grandes queimados, do uso da radiação, o que contribui para o aumento na complexidade das feridas.”

Curativos para tratar feridas complexas tem sido tradicionalmente feitos de gaze de algodão, a qual pode ser embebida com uma variedade de componentes químicos. Na década de 1960, com importância de manter a ferida úmida, foi descoberta uma ampla matriz de hidrogéis, alginatos e outros

polímeros. Mais recentemente essas matérias de reparação vem sendo combinados com compostos antimicrobianos tais como a prata. Coletivamente, existem cerca de 1500 tipos de curativos disponíveis para serem utilizados por médicos, sendo que a maior parte desses produtos são utilizados com base na experiência clínica, muitas vezes acoplados com experimentos *in vitro* e *in vivos* e em ensaios clínicos não controlados⁴.

Para a maioria dos médicos, encontrar a melhor cobertura para uma ferida pode ser uma tarefa difícil. Em contraste, produtos avançados em tratamento de ferida, tais como fatores de crescimento, pele de bioengenharia e enxertos sintéticos, são poucos em número, apesar de possuírem dados clínicos robustos que demonstrem a sua eficácia; ao mesmo tempo são dispendiosos e podem ser logisticamente difíceis de serem utilizados. Geralmente esses produtos são usados somente após coberturas de produtos úmidos tradicionais apresentarem falhas ou para grandes feridas. O uso da pressão negativa para tratamento de feridas é um método que já vem sendo empregado à longa data, tendo seus primeiros relatos datados de pelo menos 1500 anos³. Outrossim, têm-se observado na atualidade seu uso crescente em especial nos últimos vinte anos, havendo inúmeros estudos publicados nos últimos anos sobre o tema que buscam explicar os seus mecanismos de ação bem como apontar os seus reais efeitos no tratamento de feridas de difícil cicatrização⁵.

O tratamento através de Curativos por Pressão Negativa (CPN), por vezes referido como terapia de ferida microdeformacional (*microdeformational wound therapy - MDWT*), ou terapia de feridas por pressão negativa (*negative pressure wound therapy – NPWT*), revolucionou o tratamento de feridas através dos últimos 15 anos⁴. Uma análise rápida da bibliografia atualizada nos indica que há resultados clínicos bastante interessantes com a utilização dessa técnica, especialmente na melhoria do tempo de cicatrização, bem como quanto a uma maior prevenção de infecções, a ponto de alguns autores

acreditarem que em um futuro próximo a utilização da pressão negativa poderá ser o curativo padrão ouro no manejo de feridas difíceis³.

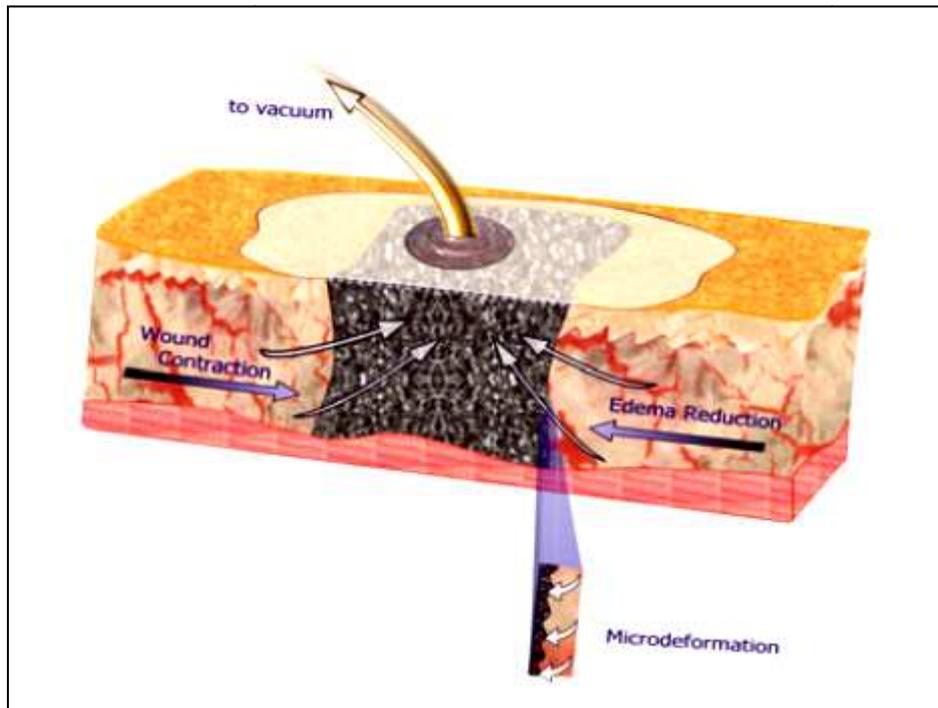


Figura 1: Modelo esquemático do funcionamento de um curativo por pressão negativa (CPN)⁵.

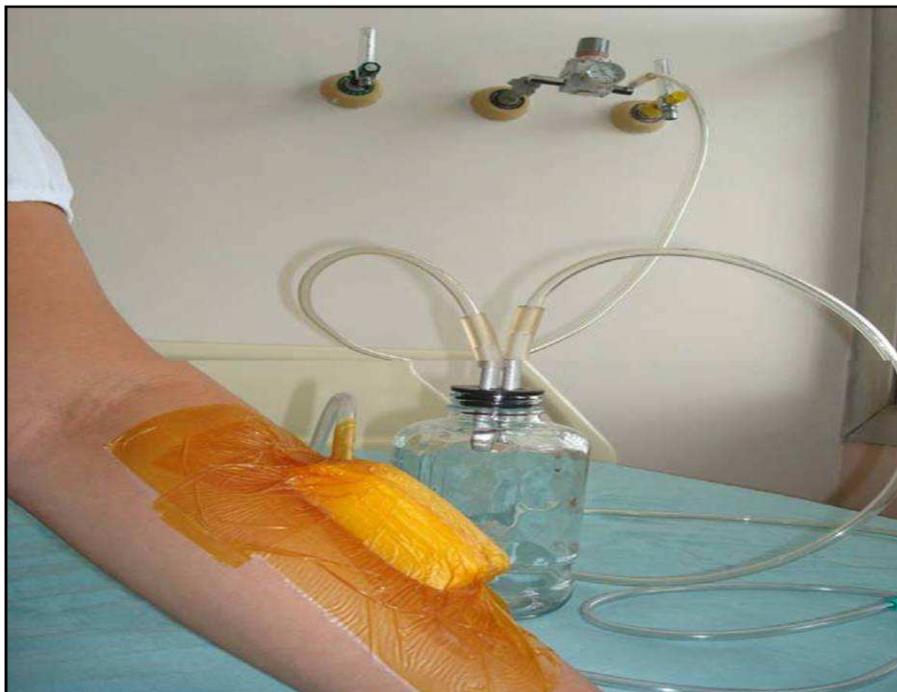


Figura 2: Modelo de curativo à vácuo confeccionado com espuma hidrofóbica de poliuretano de 400-600nm (imagem disponível on line via <http://enfermagemcurativos.blogspot.com.br/2012/06/terapia-com-pressao-negativa-topicatpnt.html>)

À seguir, apresentar-se-á uma breve revisão acerca de aspectos históricos e fisiológicos envolvendo o processo de cicatrização e a evolução dos métodos de tratamento de feridas ao longo das últimas décadas.

1.1 Aspectos Históricos

Tradicionalmente o lugar comum quanto ao tratamento de feridas é a gaze de algodão. Esses elementos, devido a facilidade de uso bem como devido a praticidade e ao baixo custo são largamente utilizados. A percepção de que a gaze umidificada mantida sobre o ferimento aceleraria o processo de cicatrização teve suas primeiras constatações em meados do século XX. À partir disso, originaram-se pelo menos 1500 produtos que vêm sendo utilizados amplamente nessa forma de tratamento em diversos locais do mundo³. Ao se rever essa evolução em termos históricos, chega-se à conclusão que ao durante os séculos, passou-se por um longo período de amadurecimento científico, marcado por diversas fases diferentes até se chegar às perspectivas atuais.

É fato que “as tentativas humanas de intervir no processo de cicatrização remontam à antiguidade, demonstrando que desde então já se reconhecia a importância de protegê-las de forma a evitar que se complicassem e repercutissem em danos locais ou gerais ao paciente”⁶. Há registros remontando a antiguidade, por volta de 3000-2500 anos A.C, em que se apontam tratamentos para cicatrização a base de mel, graxa linho e também diversos tipos de excrementos. Hipócrates, considerado aquele que construiu a base do pensamento médico moderno, preconizava que as feridas deveriam ser mantidas limpas com água morna, vinho e vinagre.

Com a Guerra da Crimeia, no século XIX, houve a criação de vários tipos de curativos a base de fibras e linho, que possuindo a capacidade de

serem reutilizadas se tornavam cada vez mais macios e eficientes. Entre o final do século XIX e a Primeira Guerra Mundial, houve uma mudança de foco com relação aos curativos, passando a ser rotina a utilização de antissépticos e agentes tópicos com ação antimicrobiana, tendo também como rotina a utilização de coberturas secas sobre as feridas.

Até o final da Segunda Guerra Mundial, os recursos utilizados para a proteção das lesões baseavam-se na crença de que o ambiente seco proporcionava melhores condições da cicatrização, sendo largamente desenvolvidos e utilizados agentes tópicos que provocavam o dessecamento do leito da ferida, as coberturas consistiam basicamente de gaze seca, fixada com espessa camada de fitas adesivas. Com o avanço dos estudos houve uma mudança na direção da utilização de curativos úmidos. Sobre esse assunto, embora já se aceitasse o pressuposto de que a criação de um ambiente úmido na ferida trazia efeitos extremamente benéficos para o processo cicatricial, bem como reduzia a dor, devido à proteção das terminações nervosas contra o dessecamento, até início da década de 1960 esses recursos ainda não estavam sendo desenvolvidos pela indústria.

Só a partir de 1962, quando Winter e Roove demonstraram que a taxa de epitelização era 50% mais rápida em um ambiente úmido e que a formação de crostas era minimizada, houve grande interesse pelo desenvolvimento de pesquisas, produção e comercialização desse tipo de recurso, ocorrendo uma verdadeira "revolução no conceito de curativos"⁶.

Com o advir da década de 1970, em especial nos Estados Unidos e na Europa, registra-se uma grande quantidade de novos recursos clínicos nessa área. Ocorre que essa avanço no número de vias disponíveis não se deu em paralelo a uma consolidação nos estudos sobre a eficiência desses métodos.

Assim, a partir de 1980 passam a ser realizados estudos em larga escala, nos Estados Unidos e em vários países da Europa, visando

desenvolver instrumentos mais adequados para a avaliação de feridas e princípios para a reformulação de protocolos e revisão de procedimentos e de técnicas utilizadas para a realização de curativo”⁶.

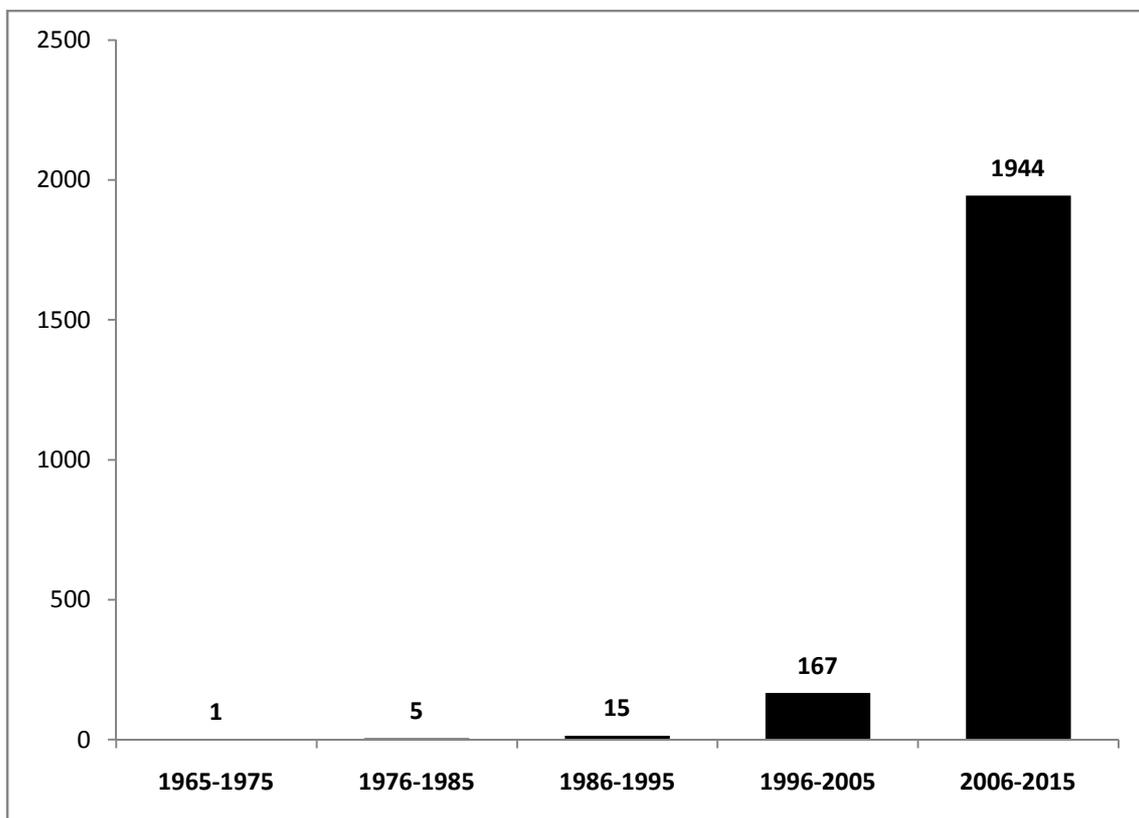
Os anos oitenta trazem também as coberturas a base de hidrocolóides, que passam a ser bastante usadas em feridas de espessura parcial. Pouco depois são apresentados os hidropolímeros que para além de manter o meio úmido possuem a propriedade de permitir a evaporação do exsudato o que, como se sabe, favorece a granulação e diminui a maceração de tecidos neoformados. É então à partir dos anos noventa que o estudo sobre o tema passa a ganhar relevo na universidade brasileira. Vê-se sobre esse assunto que as análises eram pontuais e esparsas, não deixando claro o cotejo especialmente quanto a relação custo-benefício de cada método de tratamento⁷. Atualmente surgem outros métodos de tratamento dentre os quais se destaca o tratamento de feridas por pressão negativa. No Brasil surgem alguns trabalhos analisando a eficiência desse método³.

A compreensão de uma crescente aplicação de pressão negativa como método *standard* para o tratamento de feridas difíceis, na visão de Ivan Maluf Jr e cols³ se baseia nos bons resultados que os relatos de caso vem nos apresentando. Mauricio de Oliveira e cols (2010)⁸, em relato caso referente a sete pacientes nos apresenta resultados promissores na utilização dessa técnica, ressaltando benefícios como a remoção dos fluidos do ferimento reduzindo o edema, a aproximação dos bordos da ferida ao centro o que diminui a dimensão da mesma e também a promoção da vasodilatação arterial e a sua consequente estimulação da formação do tecido cicatricial de granulação, essa última estimulada pelo aumento do fluxo sanguíneo dos tecidos.

Diversos outros relatos de caso, análise de série de casos e revisões apontam as possibilidades do método, enfatizando diversos cenários de aplicação. Em uma pesquisa rápida à plataforma eletrônica *on line* Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), desenvolvida pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI) e mantida pela National Library of Medicine,

à trabalhos indexados ao banco de dados *Medline*, de 1964 a 2015 encontram-se 2.164 citações para "*negative pressure wound therapy*", com um significativo incremento de trabalhos publicados ao longo dos últimos dez anos, como mostra o gráfico abaixo, denotando a importância que se têm sido dada ao tema na atualidade.

Gráfico 1: Citações no *Medline*, entre 1965 a 2015, separadas em intervalos de dez anos, obtidos através da busca por "*negative pressure wound therapy*" na plataforma Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) no mês de janeiro de 2015.



1.2 Bases Fisiológicas do Processo de Cicatrização das Feridas

O reparo de feridas é o esforço dos tecidos para reparar a função e a estrutura usuais após o trauma, reparar barreiras a perda de líquidos e infecção, limitar a entrada adicional de micro-organismos e materiais estranhos, restabelecer os padrões de fluxo sanguíneo e linfático normais e restaurar a integridade mecânica do sistema lesado⁷.

Todas as feridas passam pelas mesmas etapas básicas de reparo, uma cascata organizada e complexa de eventos celulares e bioquímicos resultam em uma ferida cicatrizada. O processo pode ser dividido em três fases distintas: inflamação, proliferação e maturação¹².

As feridas agudas avançam em processo reparador ordenado e tempestivo para atingir restauração sustentada da estrutura e da função. A ferida crônica, no entanto, não avança para uma restauração na integridade funcional, ela é bloqueada na fase inflamatória devido a uma variedade de etiologias, não evoluindo para o fechamento. Vamos abaixo discorrer de maneira mais detalhada acerca de cada uma dessas fases².

1.2.1 Fase Inflamatória

A fase inflamatória é considerada essencial à cicatrização, porém, precedida pela hemostasia. A lesão e ruptura obrigatória concomitante dos vasos expõem o colágeno subendotelial às plaquetas, resultando em sua agregação e na ativação da parte intrínseca da cascata da coagulação. Ocorre ativação de protrombina para trombina que por sua vez converte fibrinogênio em fibrina. A fibrina é fator importante na estabilização do coágulo e representa a matriz para migração e fixação inicial de células.

O contato entre colágeno e plaquetas, assim como a presença de trombina, fibronectina e seus fragmentos resulta na liberação de citocinas e

fatores de crescimento que terão papel fundamental no afluxo de células ao local, diferenciação e divisão celular.

O coágulo de fibrina formado funciona como arcabouço para as células em migração. Três tipos principais de substâncias são liberadas nesta fase inicial de degranulação das plaquetas: (1) Alfa grânulos, especialmente os fatores de crescimento, assim com fibronectina e fibrinogênio; (2) drogas amino vasoativas como a serotonina que aumenta a permeabilidade vascular; (3) Lisossomos que contêm hidrolases e proteases. A interação destes produtos levam a formação do coágulo e a hemostasia. Posteriormente, inicia-se a fase inflamatória, com a diapedese e afluxo local inicialmente de neutrófilos e a seguir de monócitos.

Os neutrófilos são a primeira onda de células migrantes que se dirigem para a ferida. A maior permeabilidade vascular devida à inflamação e liberação de prostaglandinas juntamente com um grande gradiente de concentração de substâncias quimiotáticas estimulam a migração dos neutrófilos. Os mesmos têm a função principal, auxiliado por inúmeras outras substâncias ativas como por exemplo cininas (TNF- α e IGF-1), e o complemento 5 (C5), de reter os detritos celulares e as bactérias. A seguir, os monócitos infiltram a ferida e são transformados em macrófagos, que tem importância fundamental na orquestração da reparação tecidual. A grande maioria dos macrófagos são provenientes da conversão dos monócitos recrutados da circulação, porém podem ser provenientes de replicação de macrófagos do tecido local.

Os macrófagos continuam o trabalho de limpeza de detritos celulares e bactérias, porém mais importante, secretam uma gama de fatores de crescimento que são fundamentais na angiogenese e na fibroplasia, pois ativam células endoteliais, fibroplastos e células epiteliais para iniciarem suas funções respectivas na formação de tecido de granulação. Depleção de monócitos e macrófagos causam importantes alterações na cicatrização com debridamento impróprio, retardo na proliferação de fibroplastos e angiogênese inadequada. Em fase mais tardia há aparecimento dos linfócitos, que contribuem no processo com liberação de linfocinas. Interleucina-1 é um

produto dos linfócitos que regulam a atividade da colagenase, portanto o linfócito pode estar envolvido na modelação do colágeno, como será visto mais à frente.

A ativação das células durante a cicatrização das feridas significa também uma profunda mudança fenotípica de certas populações de células, entre essas, a dos fibroblastos. Em uma ferida em cicatrização, esses se caracterizam por maior síntese de colágeno e capacidade de contração, porém com menor poder de proliferação em comparação com o fibroblasto dérmico normal. Por esse motivo, nessas condições recebe a designação de “fibroblasto da ferida”. Vale lembrar que, outras células também sofrem esta alteração fenotípica, como por exemplo as células epiteliais, e estas alterações são realizadas pelos fatores de crescimento liberados pelos macrófagos.

As respostas inflamatórias reduzidas afetam profundamente a cicatrização, como foi demonstrado clínica e experimentalmente no diabetes e no tratamento com esteróides. No diabetes, a ativação reduzida das células inflamatórias juntamente com uma quimiotaxia reduzida, resulta em destruição menos eficiente das bactérias com subsequente maior incidência de infecção e menor deposição do colágeno. A inflamação reduzida induzida pelos esteróides afeta a migração celular, a proliferação e a angiogênese².

Na atualidade, o estudo de fatores de crescimento no processo de cicatrização e reparo tecidual têm ganho crescente importância. Tratam-se de moléculas polipeptídicas que controlam o crescimento, a diferenciação e o metabolismo das células durante as fases da cicatrização. Estão presentes em todo o corpo em concentração mínimas, porém, exercem uma poderosa influência local sobre o reparo das feridas. Interagem com receptores específicos na superfície das células, dando origem a respostas específicas determinadas pelas vias de transdução dos sinais mediados por receptores dentro das células alvo. Os fatores de crescimento estimulam a proliferação celular, a quimiotaxia, a angiogênese, a expressão das proteínas e a produção de enzimas. A sua ação pode ser sobre células adjacentes (função parácrina), sobre a célula que produz o fator de crescimento (função autócrina) ou podem

agir dentro da célula produtora (função interócrina). Alguns são transportados através do plasma ligados a proteínas carreadoras e, desta forma, são fornecidos como fatores endócrinos.

Médicos em futuro próximo poderão melhorar as condições de cicatrização utilizando fatores de crescimento no seu arsenal terapêutico. O uso da tecnologia com recombinação de DNA tem permitido o desenvolvimento de inúmeros peptídeos de função biológica ativa. Como dito, estas substâncias estão sendo cada vez mais estudadas e em breve deverão ter seu emprego clínico melhor definido.

1.2.2 Fase Proliferativa

A medida que as respostas aguda de hemostasia e inflamação começam a resolver, o arcabouço é derrubado para reparo da ferida com angiogênese, fibroplasia e epitelização. Esse estágio caracteriza-se pela formação de tecido de granulação consistindo em um leito capilar, fibroblastos, macrófagos, um frouxo arranjo de colágeno, fibronectina e ácido hialurônico.

Múltiplos estudos tem usado fatores de crescimento para mudar o tecido de granulação, em particular fibroplasia, transferência adenoviral, aplicação tópica ou injeção subcutânea de PDGF, TGF-BETA, Fator de Crescimento de Cernanócito (KGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento epidérmico (EGF), tem sido testados para aumentar a proliferação de tecidos de granulação⁶. Resumindo essa fase da cicatrização, Habib (2012)⁹ nos aponta que “os macrófagos ativados liberam fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) para estimular a formação do tecido de granulação.

Os fibroblastos povoam a ferida após 48 a 72 horas. Os fibroblastos produzem uma matriz colágena, vasos sanguíneos neoformados invadem o tecido de granulação formado, e células epidérmicas migram através da

superfície da ferida para fechá-la. Os queratinócitos inicialmente migram sobre uma matriz de fibrina, colágeno e elastina. Essa matriz atua como um suporte estrutural para a migração celular.

A migração e a proliferação epidérmica ocorrem a partir das células epiteliais situadas na extremidade da ferida e de estruturas anexiais cutâneas remanescentes no leito da ferida. A taxa de reepitelização está diretamente relacionada ao grau de umidade da ferida. As feridas abertas e secas reepitelizam mais lentamente do que feridas ocluídas e úmidas.

A migração de queratinócitos sobre uma crosta seca é mais lenta do que a migração sobre uma ferida ocluída e úmida, onde o plano de migração das células epiteliais se situa próximo à superfície da ferida. As deficiências de proteína ou vitamina podem prejudicar a produção de colágeno, e tecido necrótico no leito da ferida pode impedir a reepitelização.”

1.2.3 Fase de Maturação

Essa fase é caracterizada pela deposição de colágeno. A contração de ferida é o movimento centrípeto de toda a espessura da pele circundante, reduzindo a quantidade de cicatriz desorganizada. Contratura de ferida, em contrapartida, é uma construção física ou limitação de função, sendo resultando do processo de contração de ferida. Ocorre contraturas quando uma cicatriz recessiva excede a contração normal da ferida resultando em incapacidade funcional.

Clinicamente, a fase de maturação têm sido considerada como a mais importante da cicatrização, pois a velocidade, a qualidade e a quantidade total da deposição da matriz determinam a resistência da cicatriz. Há uma gradação de aparecimento dos elementos que a compõe, sendo inicialmente com fibrina e fibrinectina, depois glicosaminas e finalmente o colágeno.

O colágeno é a proteína mais comum no mundo animal e proporciona o arcabouço estrutural de todos os organismos multicelulares. Com base na composição bioquímica das cadeias que constituem a tríplice hélice da molécula de colágeno, podem ser distinguidos cerca de 14 tipos de colágeno. É sintetizado na célula sob a forma de procolágeno e, logo após sua liberação para o meio extracelular, as procolagenopeptidases clivam as cadeias terminais peptídicas e promovem a formação de fibrilas. Fibrilas verdadeiras formam-se, portanto, no espaço extra-celular e conferem força ao tecido conjuntivo. Isto é resultado da formação de ligações cruzadas entre as cadeias a de moléculas adjacentes e corresponde à base para a estabilidade estrutural do colágeno.

A formação de ligações cruzadas é um componente importante do potencial de resistência do colágeno. O colágeno mais comum no tecido conjuntivo é o do tipo I e tipo III. A quantidade final do colágeno, contudo, depende não apenas da síntese, mas também da degradação do colágeno. A degradação do colágeno e de outras proteínas de matriz extra-celular é realizada por uma família de enzimas proteolíticas, a colagenase¹⁰.

A colagenase cliva o colágeno, a fibronectina e atua sobre diversos componentes da matriz extra-celular. Estas enzimas são produzidas por diversos tipos celulares (fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviais e algumas células epiteliais) e sua secreção é induzida por vários estímulos, como fatores de crescimento (PDGF, FGF), citocinas (IL- 1, TNF- α) e estímulos fagocitários. A degradação ajuda a desbridar as regiões agredidas e a remodelar o tecido conjuntivo necessário à reparação do defeito. O equilíbrio entre a síntese e a degradação da matriz determina a resistência da ferida¹¹.

Quando as suturas são retiradas, geralmente ao final da primeira semana, a força da ferida corresponde a aproximadamente 10% da força da pele ilesa. No entanto, ao longo das quatro semanas seguintes, esta força aumenta rapidamente até três meses aproximadamente após a incisão original,

quando é atingido um patamar correspondente a 70 - 80% da força de estiramento original da pele ilesa. A recuperação da força de estiramento decorre do fato de nos primeiros dois meses, a síntese de colágeno superar sua degradação e da modificação das estruturas das fibras colágenas (formação de ligações cruzadas, aumento do tamanho da fibra) quando cessa a síntese do colágeno posteriormente¹¹.

Normalmente há equilíbrio entre a síntese e a degradação do colágeno. Uma quebra nesse equilíbrio pode levar a formação de cicatrizes com concentração aumentada de tecido fibrótico, e com aspecto hipertrófico, conhecido como queloide. O prolongamento do estágio inflamatório nas grandes feridas tipo queimaduras, ou após uma infecção, exagera a fase inflamatória da cicatrização e, conseqüentemente, exacerba a atividade das citocinas fibrogênicas, aumentando o risco de surgimento de uma cicatriz hipertrófica. Isto pode ser devido a aumento na produção do colágeno como também uma degradação deficiente por parcial inativação da colagenase.

1.3 Modelos de Cicatrização por Primeira, Segunda e Terceira Intenção

Cabe, ainda que de maneira sucinta, diferenciar as três formas (modelos) de cicatrização: a de primeira, segunda ou terceira intenção. A primeira delas se dá pela aproximação das bordas da ferida por meio de suturas. A cicatrização se dá sem complicações, há a formação de pouco tecido cicatricial e pode ser exemplificado pelas cicatrizes resultantes de intervenções cirúrgicas. Nesse tipo de cicatrização não há ocorrência de infecção ou perda de material.

A cicatrização por segunda intenção se dá quando as feridas restam propositamente abertas, sendo que aproximação das bordas se dará pela granulação e contração das mesmas. Exemplos desse tipo de cicatrização

ocorrem em feridas com a presença de infecção ou ainda em queimaduras profundas.

Por fim a cicatrização por terceira intenção ocorre quando as feridas são deixadas abertas em um primeiro momento, e fechadas após desbridamentos repetidos e após algum tempo a mesma é fechada por meio de sutura e enxertos.

As feridas abertas (cicatrizadas por segunda intenção), com ou sem perda de substância, embora apresentem os componentes morfológicos e químicos semelhantes da sutura fechada (cicatrização por primeira intenção), tem na contração e na epitelização uma participação importante. As feridas incisivas que são deixadas abertas iniciam o processo de cicatrização normalmente. Surgem um exsudato inflamatório na superfície, as células epiteliais marginais são mobilizadas, dividem-se e migram para os bordos da lesão; as vênulas lesadas se agregam dando origem a redes capilares e os fibroblastos invadem a lesão, formando um aspecto granular designado de tecido de granulação.

Neste tipo de cicatrização, a contração da ferida e conseqüente aproximação das bordas é fundamental. Atualmente acredita-se que tal propriedade é derivada da especialização do fibroblasto, que apresentaria componente muscular em seu citoplasma, dando origem ao miofibroblasto. Estas células tem sido identificadas em inúmeros tecidos que apresentam contração importante, como nos queimados e na síndrome de Dupuytren. Entretanto, em determinadas situações a contração pode ser exacerbada e provocar deformidades estéticas ou alterações funcionais para o paciente. É interessante lembrar que esta reação não é apenas na pele, podendo acontecer em vísceras ocas como esôfago e vias biliares, impedindo ao órgão desenvolver sua função.

Em suma, a cicatrização de feridas, enquanto protótipo de muitas outras formas de reparação tecidual, é um processo dinâmico e em constante transformação. A fase inicial inflamatória é seguida por uma etapa de

fibroplastia e pelo remodelamento tecidual e formação da cicatriz. Diferentes mecanismos, que ocorrem em variadas ocasiões, desencadeiam a liberação de sinais químicos que modulam a migração, a proliferação e a diferenciação ordenadas das células, bem como a síntese e a degradação de proteínas da matriz extra-celular. Estas proteínas, por sua vez, afetam diretamente os eventos celulares e modulam a responsividade celular a fatores de crescimento solúveis.

2. JUSTIFICATIVA

Como visto no conteúdo introdutório, têm sido observado uma evolução crescente no conhecimento acerca da fisiologia do processo cicatricial. Além disso, em especial ao longo das últimas décadas, as feridas, sobretudo as mais complexas, têm sido tratadas de inúmeras maneiras. Não obstante, nota-se que tais métodos seguem princípios elementares que, à grosso modo, persistem desde o advento do cuidado asséptico ao longo do século XIX. O emprego de curativos com pressão negativa traz novas perspectivas sobre o tema. Ainda que não se trate de um método necessariamente de vanguarda, haja vista o conhecimento milenar acerca de seu uso, inúmeros trabalhos publicados ao longo dos últimos anos o têm apontado como uma alternativa extremamente promissora em diversas situações clínicas, carreando avanços nos resultados do tratamento de diversos tipos de feridas.

A técnica se refere a qualquer dispositivo que aplique sucção diferencial, com redução da pressão local⁴. Quando esta tecnologia surgiu nos Estados Unidos foram produzidos uma série de dispositivos pela indústria, sendo comum a todos eles: cobertura para feridas semi-oclusiva, tubo de sucção e dispositivo de sucção.

De uma forma geral os curativos com pressão negativa promovem o encolhimento significativo da ferida, aproximando os bordos pela contração do tecido em contato com a superfície absorvente da cobertura, criando microdeformações na interface da ferida que estendem-se as células e estimulam a angiogênese. Em feridas com edema, ocorre remoção de grande parte do fluido edematoso. Observa-se também a manutenção do meio quente e úmido, devido ao isolamento promovido pelo sistema. Porém, têm se ressaltado a importância da técnica ser utilizada em feridas desbridadas e, portanto, livres de tecido necrótico. A troca desses dispositivos é feito em geral

a cada 2-3 dias, diminuindo a manipulação se comparados a outros métodos em uso.

As bombas de sucção utilizadas nos curativos por pressão negativa podem ser aplicadas de forma contínua ou intermitente, ainda podendo ser instilados por meio delas substâncias para irrigação da ferida, como antibióticos. Além disso, a evolução destes curativos vem permitindo ao médico personalizar o tratamento de seu paciente, com mudanças na interface de contato do dispositivo como por exemplo o tamanho dos poros, o que promove melhor resposta biológica em feridas específicas, dependendo do tamanho deste a formação do tecido de granulação.

De fato, os resultados clínicos iniciais observados bem como os relatos de casos têm sido impressionantes, o que vem levando à aplicação dessa tecnologia em uma ampla gama de situações clínicas tais como: úlceras de pressão, deiscências, pés-diabéticos, queimaduras e enxertos de pele.

Partindo de tais premissas, nos propomos nesta monografia a revisar a atual compreensão dessa tecnologia, com ênfase nos seus mecanismos de ação, aplicações clínicas, contra-indicações, potenciais complicações e questionamentos sobre o futuro do método. Para tanto, torna-se mister discorrermos acerca do que se dispõe de evidências sobre o tema, tentando dessa maneira definir critérios de uso baseados em recomendações mais criteriosos e cientificamente respaldadas. Com isso, as argumentações aqui presentes poderão servir de base para a formulação de novos protocolos que permitam a incorporação dessa alternativa de tratamento tanto ao nível de serviços públicos de saúde, como na medicina complementar. Além disso, poderá servir de referencial teórico para novos estudos clínicos e experimentais sobre o tema, possibilitando que novos ensaios metodologicamente bem desenhados tragam respostas mais assertivas para questões ainda não bem esclarecidas.

3. OBJETIVO

Revisar o conhecimento atual acerca da atualização de curativos por pressão negativa para o tratamento de feridas, tendo como foco o seu mecanismo de ação, situações clínicas em potencial onde os mesmos possam ser aplicados, contra-indicações, complicações relatadas, perspectivas futuras sobre o método e indicações.

4. MÉTODO

Estudo tipo revisão integrativa. Inicialmente procedeu-se a seleção do tema e dos descritores, seguindo-se da definição das bases de dados para busca; estabelecimento dos critérios para seleção de estudos, identificação do panorama geral do resultado da busca, construção de um arquivo para registro dos estudos coletados, análise e interpretação das publicações e seus principais resultados e apresentação da revisão.

O levantamento bibliográfico foi realizado por meio de consulta na base de dados Medline, via PubMed (*U.S. National Library of Medicine*). Foram selecionadas Revisões e Metanálises, publicadas entre os anos de 2009 a 2014 (05 anos), em língua portuguesa ou inglesa, com textos completos disponíveis para leitura (*free full text*).

Para pesquisa, foram utilizados os descritores (DeCS): "Negative-Pressure Wound Therapy" [All Fields] OR "Topical Negative Pressure" [All Fields] OR "Vacuum Assisted Closure" [All Fields]. Conforme estabelecido, foram empregados os seguintes critérios de refinamento da busca: "*Review, Meta-Analysis, Free full text, published in the last 5 years, Humans, English, Portuguese*". Além dos limites estabelecidos na busca bibliográfica, considerando os objetivos da revisão, foram selecionados estudos que deveriam conter em seu escopo comparação em relação ao uso de curativo a vácuo com outra(s) técnica(s) de curativo e/ou avaliação do uso do curativo a vácuo para a cicatrização de feridas crônicas.

Realizou-se a leitura dos resumos de cada um dos trabalhos encontrados com vista a identificar o panorama genérico das publicações. Definidos os trabalhos selecionados, procedeu-se a captura dos textos completos, para análise e interpretação de acordo com o foco do estudo.

A amostra inicial foi constituída de 22 publicações que atendiam aos critérios da busca. Após a leitura dos textos, verificou-se a duplicidade de uma publicação. Treze estudos foram excluídos porque, apesar de mencionarem o emprego da pressão negativa como método de tratamento, não apresentaram aderência ao objetivo dessa revisão. Desta forma, oito publicações constituíram a amostra final, conforme segue:

1. Huang C, Leavitt T, Bayer LR, Orgill DP. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr Probl Surg*. 2014 Jul;51(7):301-31. doi: 10.1067/j.cpsurg.2014.04.001. Epub 2014 Apr 26. Review. PubMed PMID: 24935079.
2. Nikitovic M, Brener S. Health technologies for the improvement of chronic disease management: a review of the Medical Advisory Secretariat evidence-based analyses between 2006 and 2011. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2013 Sep 1;13(12):1-87. eCollection 2013. Review. PubMed PMID: 24228075; PubMed Central PMCID: PMC3817826.
3. Arzt H, Fromantin I, Ribinik P, Barrois B, Colin D, Michel JM, Passadori Y. Which medical device and/or which local treatment are to be used, as of 2012, in patients with infected pressure sore? Developing French guidelines for clinical practice. *Ann Phys Rehabil Med*. 2012 Oct;55(7):498-507. doi:10.1016/j.rehab.2012.08.004. Epub 2012 Sep 11. Review. PubMed PMID: 23059419.
4. Peinemann F, Sauerland S. Negative-pressure wound therapy: systematic review of randomized controlled trials. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 Jun;108(22):381-9. doi: 10.3238/arztebl.2011.0381. Epub 2011 Jun 3. Review. PubMed PMID: 21712971; PubMed Central PMCID: PMC3123764.
5. Reddy M. Pressure ulcers. *Clin Evid (Online)*. 2011 Apr 28;2011. pii: 1901. Review. PubMed PMID: 21524319; PubMed Central PMCID: PMC3217823.
6. Borgquist O, Ingemansson R, Malmsjö M. Individualizing the use of negative pressure wound therapy for optimal wound healing: a focused review of the literature. *Ostomy Wound Manage*. 2011 Apr;57(4):44-54. Review. PubMed PMID: 21512192.

7. Pan A, Cauda R, Concia E, Esposito S, Sganga G, Stefani S, Nicastrì E, Lauria FN, Carosi G, Moroni M, Ippolito G; GISIG (Gruppo Italiano di Studio sulle Infezioni Gravi) Working Group on Complicated Skin and Skin-Structure Infections. Consensus document on controversial issues in the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Int J Infect Dis.* 2010 Oct;14 Suppl 4:S39-53. doi: 10.1016/j.ijid.2010.05.007. Epub 2010 Sep 20. PubMed PMID: 20851013.

8. Wu SC, Marston W, Armstrong DG. Wound care: the role of advanced wound healing technologies. *J Vasc Surg.* 2010 Sep;52(3 Suppl):59S-66S. doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.009. Review. PubMed PMID: 20804934.

Adicionalmente, considerando a importância de investigação do tema considerando exclusivamente o cenário Nacional, através de busca ativa na *world wide web* (WWW) utilizando-se da plataforma de busca Google® (www.google.com.br), procedeu-se busca específica de protocolos brasileiros acerca do uso de curativos com pressão negativa, publicadas nos últimos cinco anos. Por essa via, obteve-se acesso a uma Recomendação da Câmara Técnica Nacional de Medicina Baseada em Evidências do Sistema Unimed, datada do mês de agosto do ano de 2012, incluindo 12 revisões sistemáticas e 02 ensaios clínicos randomizados (selecionados entre 1990 a maio de 2012), a qual também fez parte da presente revisão.

5. DESENVOLVIMENTO

5.1 Mecanismos de Ação

Os eventos relacionados à melhoria na cicatrização observada com o uso de Curativos por Pressão Negativa (CPN) podem ser amplamente classificados em dois grupos: (1) mecanismos primários; e (2) os seus efeitos secundários associados. No geral, foram propostas quatro mecanismos principais de ação:

- Encolhimento ferida ou macrodeformação;
- Microdeformação na interface da superfície da ferida-espuma;
- Remoção de fluidos;
- Estabilização do ambiente da ferida.

Existem também vários efeitos secundários, provavelmente envolvidos em vias de mecanotransdução, que alteram a biologia da cicatrização de feridas, incluindo a angiogênese, a neurogênese, a formação de tecido de granulação, a proliferação celular, a diferenciação e a migração⁴.



Figura 3: Exemplo de sistema de Curativo por Pressão Negativa - V.A.C System® (disponível em <http://www.kci1.com/KCI1/vactherapy>)

5.1.1 Mecanismos primários

5.1.1.1 Macrodeformação

Macrodeformação refere-se à contração induzida da ferida causada pelo colapso dos poros e as forças centrípetas exercidas sobre a superfície da ferida pelo curativo. As espumas de poliuretano de éter expostas a 125 milímetros de mercúrio de sucção pode diminuir o volume de espuma por, aproximadamente, 80% e 13 resultar numa redução substancial da área da superfície da ferida em um modelo suíno⁴.

O grau de contração é em grande parte dependente da deformidade da ferida. A tensão da linha de base da pele provoca naturalmente uma separação das margens da ferida. Por causa da tensão inerente da derme e a agregação variável das estruturas subjacentes, diferentes feridas contraem em graus diferentes. Por exemplo, a baixa elasticidade da pele do couro cabeludo faz com que ela seja propensa a contrair menos do que um grande ferimento abdominal em paciente obeso.

É interessante perceber, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, um aumento aparentemente paradoxal na pressão extracelular que é observado no tecido subjacente ao leito da ferida, presumidamente devido à compressão do tecido induzida por macrodeformação¹². Tal fenômeno pode parecer mais evidente com usos circunstanciais de CPN, por exemplo, no tratamento de lesões grandes em que o desenlramento ocorre em uma parte. Da maneira como a sucção é aplicada, o ar é evacuado da espuma e a sua redução do volume resulta na compressão do tecido subjacente. O aumento da pressão do tecido é também observado quando CPN é aplicado em feridas mais cavidadas, onde o topo da espuma do CPN está praticamente ao mesmo nível da pele circundante.

5.1.1.2 Microdeformação

Logicamente, pode-se supor que as pressões negativas se traduziriam em menor pressão nos tecidos adjacentes. No entanto, a pressão no tecido subjacente aumenta com sucção elevada. Estas mudanças de pressão extracelulares também pode variar com a distância a partir da interface da ferida-espuma e o tempo de tratamento.

Tomar estes resultados em consideração pode reduzir os riscos de CPN em pacientes com perfusão comprometida e potencialmente contra indicar esse tratamento, especialmente se forem ser usados curativos circulares ou sucção de maior pressão⁴.

Em geral, os efeitos da macrodeformação dependem do tipo de tecido tratado, o nível de sucção, o volume da espuma, a fração de volume de poros do material de enchimento (proporção de esponja ocupada por ar), e a capacidade de deformação dos tecidos circundantes. A microdeformação refere-se à superfície ondulada da ferida induzida interface porosa do material quando exposta a sucção. Estas mudanças físicas ocorrem na escala milimétrica, dado os diâmetros dos poros comuns estarem na faixa de 400-600mm, e desencadeiam uma série de outros efeitos que ajudam no processo da cura.

Para melhor compreender as alterações micromecânicas envolvidas, modelos foram concebidos para imitar a distensão do tecido esticado por uma combinação de sucção e uma força contrária realizada pela superfície da esponja. Nas simulações de computador desta interface utilizando-se a análise de elements finitos (FEA - *Finit Elements Analysis*), os modelos indicam que a 110mmHg, a aplicação de CPN usando tamanhos de poro de espuma

regulares faz com que haja uma tensão média de tecido de 5-20% durante a maior parte da superfície da ferida. Quantitativamente à percentagem de aumento ou diminuição do comprimento de um dado material sujeito a forças externas corresponde a distensão do tecido.

Estas forças mecânicas parecem ser transmitidas para as células individuais através da membrana extracelular. Em CPN as células são sujeitas a uma variedade de forças mecânicas, incluindo cisalhamento e pressão hidrostática do fluido extracelular, estiramento e compressão da sua matriz circundante, e a atuação constante de outras forças mecânicas, particularmente a gravidade.

Esta microtensão é também altamente variável na extensão da superfície das feridas (embora se dê em um padrão de repetição entre os poros da esponja). Estudos têm demonstrado que o tecido imediatamente abaixo das escoras de espuma experimenta compressão, enquanto que a tensão é encontrada ao longo da superfície da ferida de maneira centralizada no poro¹³.

Em geral, o microambiente ainda altamente variável, criada durante esta terapia é o que faz com que ocorra a microdeformação. Esta, em essência, é o resultado morfológico desses mecanismos integrados. O formato da célula tem demonstrado ser um fator determinante na função celular. Além disso, as células possuem a capacidade de se adaptarem às tensões físicas. Portanto, as alterações nas funções celulares podem ser iniciadas por estas alterações físicas dinâmicas. Este conceito tem sido discutido em maior detalhe nos efeitos secundários da ação do CPN.

5.1.1.3 Remoção de Fluidos

Os fluidos corpóreos têm sido classicamente divididos naqueles presentes em três compartimentos: (1) intravasculares, (2) intracelulares, e (3) extracelulares. O transporte de fluidos entre estes compartimentos é regulado essencialmente pela equação de Starling, que leva em conta as diferenças de pressão hidrostáticas e através das membranas semipermeáveis osmóticos¹³. O mais variável desses compartimentos é o espaço extracelular. O excesso de líquido neste compartimento é comumente visto como edema, enquanto a falta de líquido neste compartimento é um sinal de desidratação. O compartimento de fluido extracelular é drenado pelo sistema linfático, cujo rompimento pode levar a linfedema¹⁴.

Dependendo da patologia subjacente, feridas crônicas e edema são muitas vezes concomitantes, como se dá no caso das úlceras diabéticas das extremidades inferiores. O excesso de acúmulo de fluido é geralmente aceito como um fator prejudicial na cicatrização, em parte devido ao efeito que a compressão pode exercer sobre as células e os tecidos locais.

As células geram tensão intrínseca através do seu citoesqueleto e interações com a matrix extra-celular, induzindo uma resposta proliferativa. Os fluidos a partir do espaço extracelular parecem se comunicar com a superfície da ferida. Aplicar vácuo a esta superfície resulta na remoção de fluido a partir de várias feridas, incluindo o espaço extracelular. A remoção do líquido provavelmente reduz a compactação da microcirculação, otimizando a perfusão tecidual, reduzindo a diferença e potencialmente permitindo o aumento do fluxo sanguíneo para a área¹⁴.

Em diversos sistemas de cobertura de pressão por negativa, a superfície absorviva é constituída de uma cortina de poliuretano semi-permeável, permitindo que uma pequena quantidade de ar entre no sistema, dessa forma

prevenindo uma prisão de fluídos e permitindo uma continua evacuação dos fluídos. O CPN também parece reduzir a quantidade de fluidos que devem ser limpos pelo sistema linfático. As toxinas da ferida, bactérias, e exsudato pode também ser removidas com os fluidos. O CPN também influencia a remoção de fluido de maneira indireta. A microdeformação associada melhora a drenagem do líquido e, em última análise, reduz o edema do tecido, gerando um aumento do gradiente de pressão entre o espaço intersticial e da compressão material. Essa compressão também pode ser um mecanismo para aumentar a drenagem linfática do ferimento. Além disso, o CPN induz um aumento gradual da densidade linfática nas bordas da ferida, melhorando assim a drenagem¹⁵.

5.1.1.4 Alterações no Ambiente da Ferida

A remoção do líquido é um elemento importante na obtenção de um ambiente propício para a cura de feridas. A evacuação completa de fluido com os seus acompanhantes eletrólitos e proteínas, em teoria, também estabilizam osmóticos e gradientes oncóticos na superfície da ferida. O material de espuma e da cortina semi-oclusiva, presente em dispositivos de CPN agem como isolantes térmicos para manter a ferida aquecida⁴.

A cortina de poliuretano semi-oclusiva é fundamental na manutenção de pressões sub-atmosféricas no leito da ferida e evita a perda de água por evaporação. O curativo é impermeável à proteínas e microorganismos, reduzindo significativamente o risco de contaminação da ferida. Além disso, a cortina apresenta uma permeabilidade limitada referente ao vapor de água e outros gases, ajudando a manter um ambiente úmido e estável da ferida.

Diferentes tipos de CPN também podem otimizar o ambiente de ferida para tratar de aspectos específicos do processo de cura. A instilação de fatores bioativos e o uso de espuma ligadas com prata antimicrobiana são exemplos comuns de como a interface com a ferida pode ser alterada. Estes métodos

podem melhorar o ambiente da ferida e possivelmente melhorar os resultados dos pacientes.

Em geral, os dispositivos CPN auxiliam na cicatrização de feridas, em parte por causa do controle de fluidos da ferida, mantendo um microambiente quente e úmido. Em comparação com as terapias convencionais, o reduzido número de trocas de curativos necessários no CPN também pode adicionar conforto para o paciente¹³.

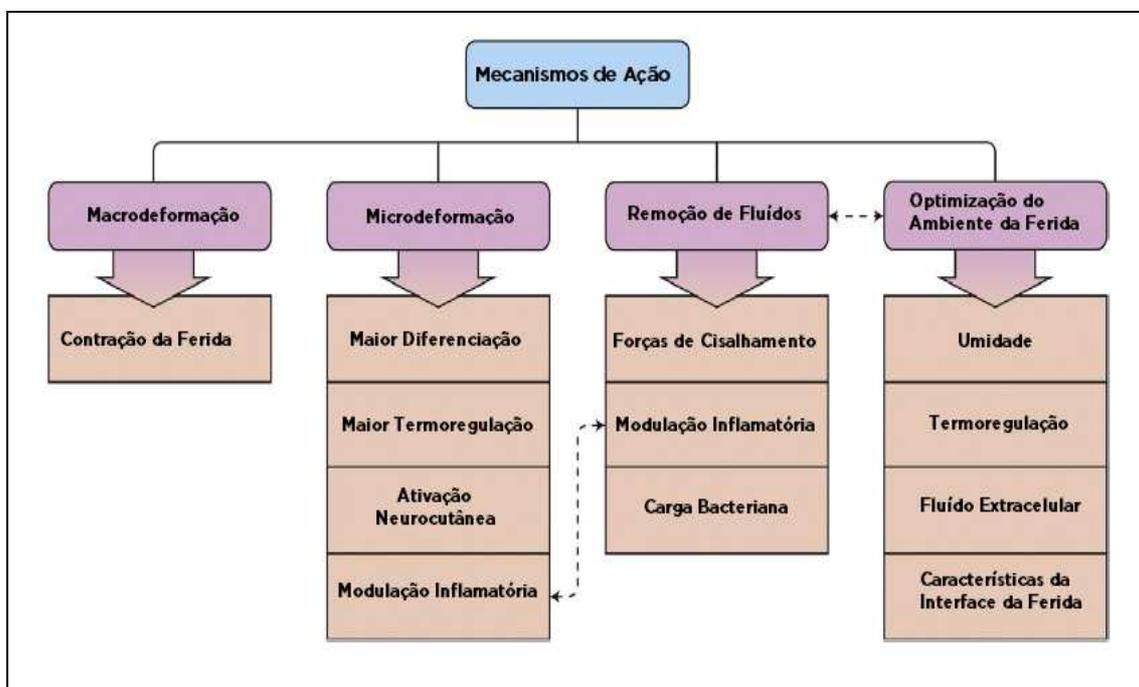


Figura 4: Quadro sintetizando os principais mecanismos de ação primários relacionados aos curativos por pressão negativa no tratamento de feridas. Adaptado de Huang e cols⁴.

5.1.2 Mecanismos Secundários

Como visto no capítulo introdutório desta monografia, a cicatrização de feridas é mais frequentemente descrita em termos de quatro fases que se sobrepõem: a hemóstase, a inflamação, a proliferação e a remodelação. Um

modelo alternativo divide o processo em fases precoces e a fases celulares, oferecendo uma delimitação mais clara entre os processos envolvidos na cicatrização de feridas.

A fase inicial é imediatamente iniciada pela lesão tecidual e em grande parte envolve a resposta hemostática e as consequentes mudanças bioquímicas que estabelecem os processos inflamatórios em movimento. A fase celular compreende a formação de resposta inflamatória, a rápida proliferação, diferenciação e tecido de granulação que se segue e, finalmente, a re-epitelização e a formação de cicatriz. Estas classificações de mecanismos de reparo da ferida proporcionam um contexto adequado para discutir o conhecimento atual dos efeitos secundários de CPN.

5.1.2.1 Hemostasia

As eficientes espumas de poros abertos requerem que a hemostasia esteja quase completa antes da aplicação de sucção, usando precaução em doentes com coagulopatias. Os dispositivos de sucção devem ter alarmes de transbordamento para alertar os clínicos quando há perda excessiva de sangue.

5.1.2.2 Modulação da Inflamação

Durante a fase inflamatória, o CPN remove a infiltração de leucócitos e ao mesmo tempo induz a inflamação. Estas conclusões são apoiadas pela evidência de aumento da celularidade do exsudato da ferida (especialmente leucócitos e hemácias) e aumento da expressão gênica de fatores quimotáticos para leucócitos, como a interleucina-8, em feridas tratadas com CPN.

5.1.2.3 Resposta da Divisão Celular, Migração e Diferenciação

O CPN gera um ambiente mecânico complexo na superfície da ferida. As deformações celulares resultantes conduzem a uma função alterada nas fases celulares de proliferação, migração e diferenciação. A forma da célula tem sido bem estabelecida como um item que governa o seu comportamento; a alteração do citoesqueleto gera pistas da orientação organizacional das células. Por exemplo, a sensibilidade das células aos mitógenos solúveis é melhorada com o aumento da deformação. Assim, a deformação celular e seu estiramento causado pelo CPN induzem a proliferação celular, promovendo assim a cicatrização de feridas.

Isto é apoiado por evidências de que as aplicações intermitentes curtas (6 horas) de CPN para um modelo de rato diabético causou uma resposta proliferativa de células alargada com o aumento da expressão de Ki-67, um marcador para a proliferação celular. Também é importante notar que a tensão do tecido induzida pelo CPN (5% de aumento 20% em comprimento) possui o mesmo nível de esforço necessário para promover a proliferação celular *in vitro*⁴.

O trabalho de Huang e Ingber¹⁶ demonstrou a necessidade das células de experimentarem tensão isométrica a fim de proporcionar o contexto mecânico necessário para a proliferação celular. Descobriu-se que os fatores de crescimento e fixação celular das proteínas da MEC são essenciais, ainda que insuficientes, como estimulação na ausência tensão isométrica das células. Nas feridas crônicas, pode estar ausente a base estável estrutural necessária para a aderência células, prevenindo assim o desenvolvimento da tensão isométrica dentro da célula. Isto leva a falcisação e eventualmente apoptose. No entanto, as forças de sucção geradas pelo CPN podem induzir uma variedade de forças mecânicas no interior dos tecidos, permitindo assim que as células se proliferem em resposta a outros ativadores mecânicos e químicos.

Embora a proliferação de células epiteliais e a sua migração aumente, a diferenciação durante CPN foi demonstrada como sendo menor. O CPN inibe ainda a diferenciação dos queratinócitos. Alterações induzidas na matriz tecidual da ferida por CPN podem influenciar a diferenciação, uma vez que as linhagens de células mesenquimais são altamente específicas para as características mecânicas da mesma. Nessas células, matrizes macias, firmes e rígidas, guiam a diferenciação em direção a neurogênese, miogênese, e osteogênese, respectivamente. A interpretação global de vários estudos é que o CPN pode promover a cicatrização por modulação inflamação e a migração de células, enquanto inibem o desenvolvimento e maturação epidérmica⁴.

5.1.2.4 Estímulo à Angiogênese

A angiogênese no local da ferida é iniciada através microdeformação mecânica, a qual estabelece um gradiente de hipóxia e, subsequentemente, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) aciona e direciona o crescimento dos vasos sanguíneos. Tem sido sugerido que a redução temporária do fluxo sanguíneo na superfície da ferida estimula a angiogênese através da hipóxia induzida via fator-1 α -VEGF (vascular endotelial growth factor - fator de crescimento vascular endotelial); o tecido que sofreu hipóxia desencadeia a regulação positiva do fator-1 α induzível por hipóxia, que por sua vez estimula a expressão de VEGF¹⁷.

Não é de estranhar que CPN demonstra maior densidade microvascular durante o tratamento de feridas crônicas. Os estudos *in vitro* utilizando CPN intermitente alcançou resultados semelhantes de resposta angiogênica¹⁸.

5.1.2.5 Estímulo à Formação de Tecido de Granulação

O resultado de crescimento células endoteliais e fibroblastos dentro da superfície da ferida, isto é, o tecido de granulação, que também inclui as células da matrix extracelular e macrófagos migratórios, representa um estroma especializado designado para reparação.

Na fase de proliferação, os efeitos de granulação do CPN incluem a formação de tecido robusto, a proliferação celular, e a germinação de vasos sanguíneos. A ativação precoce e continuada por mastócitos é um componente necessário desses processos, que estão ausentes em ratos com deficiência de células masto. Da mesma forma, a maturação do colágeno apresenta estrita dependência de mastócitos nas fases de proliferação e remodelação. No entanto, a produção de colágeno não apresenta esta dependência. Tanto a produção e maturação de colágeno são acelerados por CPN, mas em ratos com deficiência de células masto, apenas a produção aumentou e não a maturação¹⁹.

A mecanotransdução, o processo pelo qual as células transduzem as forças mecânicas em sinais biológicos (por exemplo, o ambiente intracelular alterado ou expressão de genes), é parte integrante dos mecanismos subjacentes do CPN na medida em que permite que as células respondam diretamente aos diferenciais de pressão aplicadas.

A sinalização da mecanotransdução no tecido conjuntivo tem sido exaustivamente estudada em distúrbios fibroproliferativos; a investigação tem se concentrado principalmente na regulação das interações célula-célula da matrix extracelular através de uma variedade de sinais, tais como o fator de crescimento *transformante- β* (*TGF- β -Smad*) e o fator de necrose tumoral- α /fator nuclear-cadeia leve *kappa* potenciador de células B ativadas (*TNF- α /NF- κ B*). A investigação da mecanotransdução no CPN é uma área relativamente nova de estudo. Atualmente acredita-se que moléculas associadas à hipoxia tais como o óxido nítrico estejam também envolvidas²⁰.

Dada a complexidade do ambiente gerada pelo *stress* mecânico criado no leito da ferida durante o uso de CPN, grande parte dos dados atuais da literatura são resultados de estudos *in vitro*. Biorreatores de engenharia de tecidos são normalmente usados para simular o ambiente *in vivo* micromecanicamente, bem como a interface entre o curativo e a ferida²¹.

Wilkes e cols^{22,22} desenvolveram um novo biorreator tri-dimensional para melhor imitar o ambiente do leito da ferida, bem como os curativos aplicados disponíveis comercialmente. Com este dispositivo, eles submetem tecido análogo ao CPN. Após um período de incubação de 48 horas, observou-se o espessamento dos corpos das células de fibroblastos à partir de uma morfologia bipolar alongada inicial. Estruturas corticais densas de actina também foram observadas com o avançar do tratamento.

Utilizando-se de uma matrix de fibrina tridimensional McNulty e cols²³, descobriram que o CPN influencia a energia em nível fobroblástico: a carga de energia, a razão de difosfato de adenosina, de trifosfato de adenosina e os níveis de oxidase de citocromo *c* mostraram ter aumentado. De maneira importante também se percebeu que o aumento observado no estado de energia foi voltado para processos biossintéticos associados com a cura; níveis de fatores de crescimento TGF- β e fatores de crescimento derivados de plaquetas e α β também mostraram aumentar com a aplicação combinada de pressão subatmosférica e uma espuma de células reticuladas abertas. Ambos são importantes na formação de tecido de granulação à medida que regulam positivamente a produção de colágeno, da mesma forma fatores de crescimento derivados de plaquetas e α β também regulam positivamente a síntese de glicosaminoglicanos e fibronectina em fibroblastos.

5.1.2.6 Ativação Neurocutânea

Younan e cols²⁴, demonstraram que o uso do CPN também ativa o sistema neurocutâneo, estimulando assim o crescimento neural e expressão de neuropeptídeos. A extensão em que isto ocorre está correlacionada com a quantidade de microdeformação, e o uso do CPN demonstrou ter um efeito mais pronunciado do que sucção contínua. Além disso, o uso do CPN mostrou provocar elevações transitórias de epinefrina e norepinefrina no plasma, seguido de um aumento lento, mas de longa duração de substância P e neuropeptídeos Y. Atualmente, neuropeptídeos são reconhecidos como fatores-chave na homeostase da pele e sua secreção pode ter um papel no mecanismo secundário do uso do CPN.

5.1.2.7 Alterações na Carga Microbiana

Permanece controverso a influencia do CPN na carga bacteriana. Os resultados divergem a respeito do efeito do CPN. Alguns estudos mostraram um decréscimo na carga bacteriana em resposta o CPN. Outros indicaram níveis comparáveis entre os grupos de tratamento controle, comparando curativos úmidos na presença e na ausência de sucção, respectivamente. No entanto, este resultado foi, no contexto de uma análise in vitro utilizando tecido não-viáveis, concentrando-se predominantemente sobre a relação entre as bactérias e força de sucção.

Isto sugere que qualquer observação da diminuição da carga bacteriana são resultados obtidos apenas em relação a pura sucção física. Em contraste, um outro estudo observou uma diminuição do número de bacilos gram-negativos não-fermentadores, ao passo que o nível de *Staphylococcus aureus* aumentou. O efeito de CPN em carga bacteriana continua a ser uma área para explorar ainda mais, especialmente em termos da diversidade de respostas que podem ser induzidos por diferentes estirpes. Contagem bacterianas altas foram medidas em secreções sonicadas. A carga polimicrobiana muito elevada foi encontrada em todas as secreções estudadas. Curativos de poliuretano éter

em alta sucção (125mmHg) tiveram menos bactérias do que os curativos de álcool polivinílico em baixa sucção.

5.2 Aplicações Clínicas dos Curativos por Pressão Negativa

Os CPN têm sido aplicados a uma grande variedade de ferimentos, variando em localização, complexidade, e patologia subjacente. Ele altera as fases tradicionais de cicatrização de feridas e, à priori, pode ser utilizado em uma variedade de localizações anatômicas²⁵.

A aplicação original da sucção em feridas parece ser um conceito bastante simples. No entanto a determinação da aplicação ótima do CPN para uma ferida específica pode ser uma tarefa difícil. A seção abaixo faz uma revisão dos diversos tipos de ferida que já foram objeto de estudo.

5.2.1 Feridas Abertas

5.2.1.1 Aplicações Básicas

Classicamente, o CPN foi usado no contexto da gestão de ferida aberta; a interface de espuma é aplicada diretamente ao leito da ferida, o qual é visível na superfície do corpo. Dado o efeito que os diferenciais de pressão podem exercer no leito da ferida, úlceras de difícil tratamento são alvos comuns para o a utilização do CPN. Necroses derivadas de úlcera de pressão, diabetes e patologias venosas ou arteriais, muitas vezes podem se beneficiar do uso do CPN. No tratamento de úlceras de pressão, série aleatórias de ensaios controlados demonstraram uma redução na área da superfície da ferida, volume e profundidade, a melhoria da formação do tecido de granulação, e uma frequência reduzida de hospitalização em pacientes submetidos o CPN. Esta terapia pode ser uma opção para o gerenciamento de úlceras de pressão

profundas e crônicas cobertas por tecido necrosado ; feridas tratadas com o CPN apresentam frequentemente uma rápida formação de tecido de granulação. Em um estudo retrospectivo avaliando úlceras da diabetes crônica, arterial, e venosas em pacientes de alto risco, o tratamento com o CPN demonstrou o aumento da incidência de fechamento da ferida (por um fator de 3.3, 2.3, e 6.3, respectivamente). A aplicação antecipada do CPN para estas feridas também resulta em uma cicatrização mais rápida.No tratamento de úlceras do pé diabético, o CPN promove redução da área da ferida, a formação mais rápida do tecido de granulação, e diminuição na carga microbiana, permitindo assim uma maior taxa de salvamento de membros. Esse último aspecto se dá, especialmente em úlceras grau 3 e grau 4 de Wagner evitando a amputação de dígitos no tratamento não cirúrgico, com o CPN, de úlceras ocasionadas por esclerodermia²⁶.

Os efeitos do CPN são específicos tanto para a localização quanto para a doença. O CPN deverá ser usada em conjunto com o tratamento de outras comorbidades, tais como diabetes, hipertensão, doença vascular periférica e estase venosa. Zutt e cols²⁷ mostraram a importância do tratamento médico concomitante de vasculite e pioderma gangrenoso, juntamente com debridamento e aplicação do CPN adequada.

O CPN é muitas vezes usado no tratamento de feridas cirúrgicas como uma ponte para o posterior fechamento com um enxerto de pele ou aba, ou ainda na cicatrização secundária com o CPN; por exemplo sendo utilizado após a excisão de melanoma, fornecendo resultados funcionais e estéticos que incluem a melhoria da vascularização e redução da altura da cicatriz. Da mesma forma, o CPN pós-operatório para Linfangioma em crianças tem demonstrado a sua eficácia na redução da incidência de recorrência e infecção.

O CPN é comumente utilizada para a preparação do local destinado à enxertos de pele e moldes dérmicos. O enxerto de pele autóloga é geralmente

um método rápido para o fechamento de grandes feridas que possuam tecido de granulação, cirurgicamente. Em feridas com pequenas áreas de osso ou tendão exposto, moldes dérmicos muitas vezes pode ser uma estratégia eficaz para produzir uma superfície de ferida completamente vascularizada antes do enxerto de pele. A combinação do CPN com scaffolds dérmicos proporciona excelente imobilização e contato entre o scaffold e a superfície da ferida.

Em um estudo prospectivo randomizado multicêntrico demonstrou-se efeitos a longo prazo relacionados a combinação de moldes dérmicos com o CPN. Nas cicatrizes, observou-se maior elasticidade e pigmentação da pele mais natural em um período de 12 meses de pós-operatório, enquanto a taxa de contaminação da ferida pós-operatória diminuiu²⁸.



Figura 5: Aplicação de Curativo por Pressão Negativa em ferida aberta⁸.

5.2.1.2 Combinação de Terapias Incorporando Fatores Bioativos

Tem havido várias abordagens novas para o CPN, que foram recentemente desenvolvidos.

Prata antimicrobiana no Curativo por Pressão Negativa.

A CPN tradicional utiliza espuma de poliuretano éter; no entanto, os seus efeitos sobre as bactérias da ferida tem sido inconsistentes. Para tentar reduzir a carga bacteriana das feridas, tem sido adicionado a prata ao revestimento de espuma. A prata foi adicionada a muitos curativos e tem sido muito popular para o tratamento de queimaduras. Stinner e cols²⁹ investigaram esta terapia potencial através da simulação de infecções nas feridas da perna proximal em um modelo de cabra; curativos de prata foram colocados por baixo da pressão negativa em curativos de feridas ortopédicos complexos inoculados com bactérias. Os autores observaram um declínio na carga bacteriana (particularmente *S. aureus*) com este tratamento, em comparação com a CPN padrão. Um passo a mais no tratamento das questões de infecção é o de modificar a própria espuma, impregnando a espuma do CPN de prata, que confere dessa forma benefícios antimicrobianos adicionais. Esta técnica tem sido utilizada com sucesso na preparação do leito da ferida para substanciais enxertos de pele de espessura parcial, no tratamento de úlceras de estase venosa recalcitrante.

A instilação através do Curativo por Pressão Negativa.

A terapia de instilação fornece uma metodologia para adicionar intermitentemente fluido para a ferida, isso pode ser feito pela mesma porta no tubo que produz o vácuo ou uma porta diferente no mecanismo do CPN. É possível instilar soro fisiológico ou outros agentes para ajudar a cicatrização de feridas, tais como agentes antimicrobianos. Isto tem sido demonstrado na esterilização de feridas com estase venosa maciça antes de se inserir um enxerto de pele de espessura parcial.

Administrou-se uma solução Dakin diluída (hipocloreto de sódio) por um curto período após ciclos intermitentes de estimulador de crescimento NWPT. Este sistema com um único instilador criou um ambiente único que pareceu maximizar a reparação do leito da ferida. Uma NWPT com instilador contínuo é uma outra variação que possui uma segunda porta a ser ligado a um sistema de gotejamento contínuo. A insulina em instilação contínua em conjunto com NWPT alcança êxito na diminuição do tempo de cura para feridas. Outros fatores bioativos sugeridos por Scimeca e cols, que podem ser introduzido através do sistema de controle da instilação incluem doxiciclina, Betadine diluído, lactoferrina, e fenitoína. Ensaios clínicos controlados cuidadosamente serão necessários para melhor demonstrar a eficácia deste conceito³⁰.

Outros adjuvantes potenciais

Vários outros métodos possíveis de CPN têm sido propostas, incluindo o uso de gel de plaquetas. No caso de uma fístula íleo-cutânea crônica, gel de plaquetas foi adicionado ao leito da ferida após a formação do tecido de granulação induzido por CPN inicial. O CPN, então, aplicada continuamente, acabou levando a correção cirúrgica definitiva. Administração concomitante de proteína C ativada, um anticoagulante, também tem gerado resultados positivos onde a CPN padrão utilizada por longo tempo falhou. Em seu estudo piloto, Wijewardena e cols³¹ administraram injeções de proteína C ativada nos leitos dos ferimentos ortopédicos recalcitrantes. Os autores observaram, subsequentemente, uma redução bem sucedida no tamanho da ferida e em sua profundidade, acompanhada pela formação significativa de tecido de granulação dentro de apenas uma semana de tratamento. A tolerância do paciente a esse tipo de tratamento também foi satisfatória. Suplementos alimentares ricos em arginina, também têm sido estudados como um complemento nutricional para CPN. Este é um assunto de interesse devido ao seu potencial na melhoria da circulação local, no leito da ferida. Os resultados indicaram que a deiscência induzida por infecção da ferida tinha resolução com a cura completa dentro do primeiro mês de tratamento, sem evidência de recidiva em 6 meses de follow-up. Outros adjuvantes, tais como

mel de Manuka e Leptospermum, têm sido usados no tratamento de uma lesão flegmonosa abdominal e uma ferida pós-operatória crônica, respectivamente^{32,33}.

5.2.2 Feridas Infectadas Profundas

Muitos médicos têm aplicado CPN em feridas profundas, uma situação que também foi estudado em um modelo suíno. Ferimentos por explosão de tecidos moles foram simulados em suínos para observar mais profundamente mudanças na carga bacteriana posterior o CPN. Comparado com compressas de gaze tradicionais, este estudo mostrou que o CPN diminuiu a carga bacteriana, bloqueando a necrose tecidual induzida por infecção, o que resultou na formação prematura de tecido de granulação.

Nos seres humanos, o CPN tem demonstrado ser eficaz no controle das infecções de feridas. Isto é particularmente verdadeiro nas lesões torácicas, abdominais e ferimentos profundos, onde a gestão de infecção é fundamental no tratamento. Embora muitas vezes útil, curativos infundidos com prata não são sempre indicados ou mesmo necessários com o CPN. Sistemas de CPN são capazes de isolar feridas do ambiente externo, com um sistema de drenagem que pode ser superior à drenos padrão.

5.2.3 Feridas com Exposição Óssea, Articulações ou Ambos

Recentemente, fraturas expostas, principalmente dos membros inferiores, vem sendo tratadas com sistemas CPN. Estes sistemas sustentam a ferida limpa de contaminação externa e a mantém úmida e quente. Em seu estudo de coorte retrospectivo de fraturas de tíbia, Blum e seus colegas compararam a taxa de infecção profunda entre CPN e grupos de tratamento

curativo convencional (8,4% e 20,6%, respectivamente). Houve uma redução de quase 80% no risco de infecção de tecidos profundos após o ajuste para a análise multivariada³⁴.

Da mesma forma, em um paciente com exposição da articulação do joelho esquerdo, o grande defeito do tecido mole foi gerido por um curso de 20 dias de CPN. Apesar da infecção de ferida grave inicial (após a redução aberta e fixação interna de uma fratura de patela), um leito da ferida granulado que cobre totalmente os ossos expostos e articulação foi observada após o tratamento de pressão negativa.



Figura 6: Curativo por Pressão Negativa aplicado em área de exposição óssea e articular. À direita observa-se resultado após duas semanas de tratamento (Lesiak AC, Shafritz AB. Negative-pressure wound therapy. J Hand Surg Am. 2013 Sep;38(9):1828-32.)

5.2.4 Infecção de Ferida Externa Profunda (Mediastinites)

A infecção por ferida externa profunda, também conhecida como mediastinite, é uma complicação devastadora da cirurgia cardíaca, que apresenta riscos graves para os pacientes no pós-operatório. Sem tratamento imediato, a taxa de mortalidade por esta condição pode ser superior a 50%. O

tratamento tradicional de feridas no esterno muitas vezes resulta em hemorragia maciça ou extensões drenagem de sinusite crônica. Em um estudo de pacientes com infecção por ferida de esterno profunda, o CPN reduziu o risco de início reinfecções quando usado como primeira linha de tratamento. Os dados também foram sugerem uma diminuição na incidência de infecções do esterno crônicas tardias e da mortalidade.

Em uma meta-análise avaliando o efeito do CPN em infecções do esterno³⁵ concluiu-se que o tempo de internação hospitalar diminuiu em até uma semana. No caso da síndrome pós-cardiotomia em que houve resistência à meticilina, o CPN encurtou o tempo de cura e de internação reduzindo a recorrência da infecção em relação à irrigação mediastinal fechada com antibióticos.

Semelhante a infecção por ferida de esterno profunda, a osteomielite pós-esternotomia continua a ser uma grande preocupação para a morbidade do paciente, prolongando o tempo de recuperação, e necessitando de reintervenções cirúrgicas. O CPN não substitui o adequado debridamento e antibioticoterapia quando a osteomielite está presente.

5.2.5 Operações Abdominais e Torácicas

A natureza das infecções das feridas intra-abdominais profundas as torna um alvo potencial para o CPN. Um número grande de utilização dessa técnica têm sido descrita na literatura. Como um princípio básico, o CPN pode ser usada na cavidade abdominal de um modo semelhante à sua utilização no tratamento de mediastinites.

Por exemplo, o CPN pode ser aplicado após uma laparotomia clássica e necrosectomia na pancreatite aguda; o curativo de espuma colocado em peritoniostomias. Esta combinação de terapias fornece algumas vantagens; o mais importante é que há melhora no resultado do paciente, já que acelera o fechamento da ferida abdominal (abdome aberto é associado com o aumento da morbidade e mortalidade).



Figura 7: Paciente com quadro de pancreatite aguda grave, tratada por peritoniostomia, onde o curativo de pressão negativa foi aplicado com objetivo de reduzir a perda de líquidos abdominais e proteger as alças intestinais. À direita aspecto ao final do tratamento. Fotos de arquivo, cortesia do Prof. Dr. Alberto Bicudo Salomão (Faculdade de Medicina UFMT).

Outros benefícios incluem a prevenção da síndrome compartimental abdominal, melhora nos exames das secreções das feridas, e simplificou o atendimento. Outras novas abordagens para o CPN foram descritas incluindo a colocação endoscópica de um dispositivo de CPN para tratar interrupções de parede retal.

Infecções profundas podem muitas vezes estar associada com a acumulação de fluido nos abscessos, ou em cavidades naturais anatômicas ou patológicas. O CPN oferece uma modalidade aperfeiçoada para a drenagem destas infecções, em parte, pelo fornecimento de uma maior distribuição de aspiração sobre uma área de superfície maior do que os métodos convencionais de drenagem. Isto foi mostrado no auxílio de impedir a acumulação de material purulento no caso de um abscesso profundo de pescoço envolvendo o mediastino, evitando assim a necessidade de cirurgia de tórax aberto.

Da mesma forma, para o pós-operatório ou empiema pleural recidivante, a CPN usada na ferida referente a janela de toracotomia, pode ajudar a controlar a sepse e rapidamente erradicar a infecção local, na maioria dos casos. Além disso, a terapia com CPN também tem sido usada em feridas da parede torácica complexas que facilitam uma melhor expansão pulmonar e eliminou a recorrência do empiema.

Defeitos cavitários profundos, especialmente aqueles derivados de projéteis de alta velocidade ou ferimentos de explosão, também parecem ter benefícios com o uso do CPN. Essas feridas são únicas na medida em que o defeito visível do tecido superficial muitas vezes é relativamente pequeno em comparação com o prejuízo subjacente. O CPN foi combinado com métodos convencionais de drenagem para alcançar uma terapia otimizada para essas lesões. Em sua prática, Rispoli e cols³⁶ conectaram drenos para a base de curativos de espuma superficiais, modificando o CPN padrão, convertendo defeitos em cavidades profundas em defeitos de superfície. Isto gerou profunda sucção na cavidade da ferida, diminuindo o espaço morto e edema, reduzindo assim o risco de infecção. Em comparação com métodos convencionais, este permitiu que os cirurgiões minimizassem ainda mais os danos do tecido para facilitar a drenagem e reduziu o risco de fechamento das cavidades mais profundas, o que pode ocorrer com a terapia tradicional.

5.2.6 Aplicação em Deformidades Congênitas

O CPN também pode fornecer uma alternativa para a gestão de deformidades congênitas, como Gastrosquise Complexa e Onfalocele Gigante. A *Food and Drug Administration* (FDA) afirma que: "A segurança e eficácia dos sistemas de CPN em recém-nascidos, lactentes e crianças não foram estabelecidas até este momento e, atualmente, não há sistemas CPN considerados seguros para uso nessas populações".

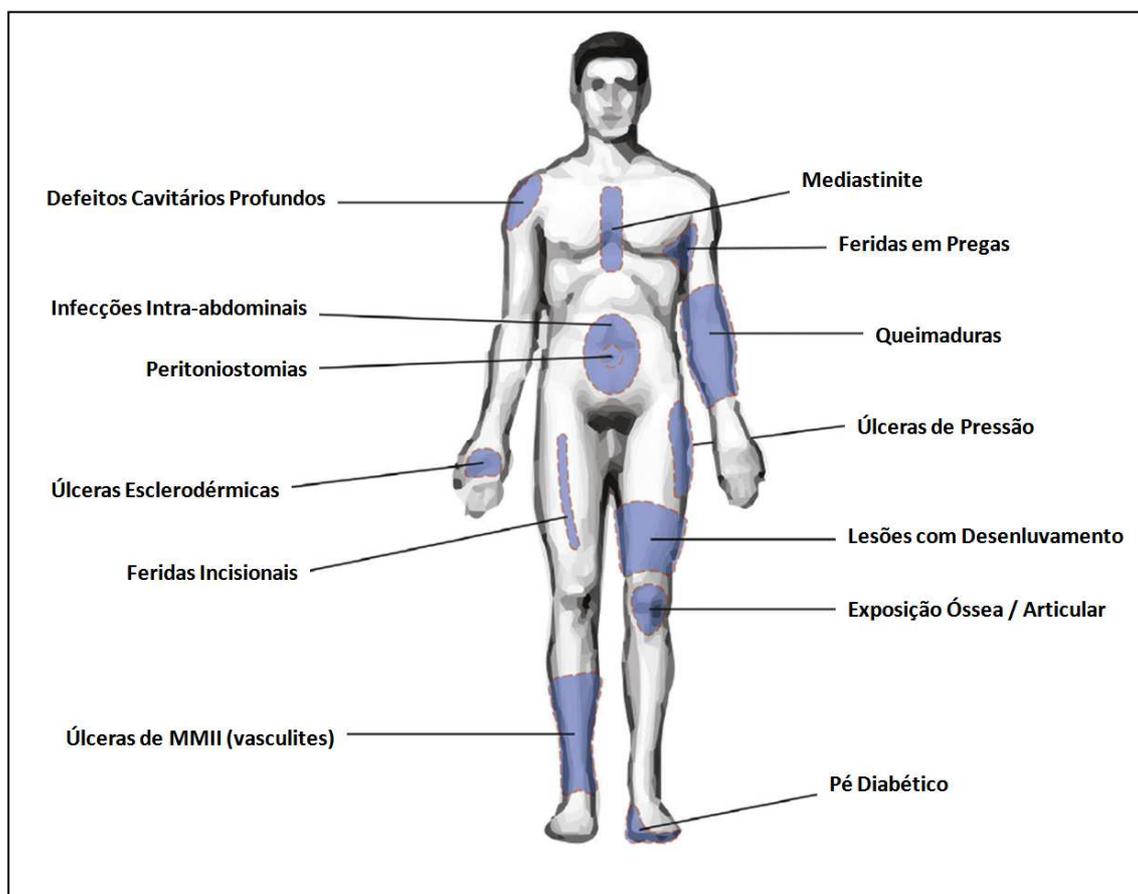


Figura 8: Situações e indicações clínicas em potencial onde os Curativos com Pressão Negativa podem ser aplicados. Adaptado de Huang e cols⁴.

5.2.7 Variações dos Sistemas Tradicionais de Curativos por Pressão Negativa

5.2.7.1 Incisões Cirúrgicas Fechadas

Recentes estudos *in vivo* e *in vitro* fornecem algumas evidências para a utilização de CPN nas incisões cirúrgicas de alto risco que são primariamente fechadas de modo a reduzir as complicações de deiscência da ferida, infecção, hematoma e seroma.

Estudos pré-clínicos têm apoiado esta hipótese, com um modelo suíno *in vivo* demonstrando redução dos níveis de hematoma e seroma (em limpo), em incisões cirúrgicas fechadas. Em um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, prospectivo, o CPN aplicada nas incisões fechadas reduziu o risco relativo de desenvolver uma infecção, demonstrando o papel profilático tópico do CPN³⁷.

Outro estudo, realizado por Pachowsky e cols, demonstrou uma diminuição do desenvolvimento de seromas pós-incisão operatória depois da utilização do CPN em artroplastia total do quadril³⁸. O CPN também demonstrou diminuir a taxa de deiscência da ferida incisional após reconstrução da parede abdominal (9% em comparação com 39% no grupo que utilizou curativo tradicional).

Esses estudos apoiam ainda mais o papel do CPN na prevenção da deiscência da ferida. Simulações demonstraram uma redução no estresse peri-incisional lateral de cerca de 50% após o CPN. Além disso, a direção desses vetores de estresse parecem imitar aquela encontrada em tecidos intactos.

5.2.7.2 Imobilização de Enxertos de Pele

O sucesso das operações envolvendo uso de enxertos de pele de espessura parcial são determinados por muitos fatores, incluindo a vascularização da superfície da ferida, imobilização do enxerto de pele, assim como a prevenção da infecção seroma ou hematoma.

Historicamente, reforça-se a indicação de imobilizar o enxerto, aplicando uma pressão suave e curativos para tal fim são deixados no local por vários dias. CPN tem sido utilizado por vários grupos como método alternativo. A sucção aplicada aos materiais de interface estabiliza o enxerto e elimina o excesso de fluidos. Acredita-se que o CPN melhora a zona de contato para a integração do enxerto, auxiliando nos processos de embebição plasmática e vascularização. Vários estudos clínicos têm mostrado a eficácia do uso de sistemas de CPN para imobilização de enxerto de pele³⁹.

Para retalhos pediculados dos membros inferiores e retalhos livres sem trombose da anastomose, o CPN pode melhorar e resolver o edema tecidual, a insuficiência venosa e evitar necrose dos retalhos, promovendo assim a granulação, evitando o risco de novas reexplorações cirúrgicas. Em retalhos locais aleatórios propensos a isquemia e necrose distal para feridas de tornozelo complexas, o CPN contribui para a sua viabilidade, diminuindo a congestão venosa.

O desenlramento cutâneo envolve a retirada da pele e tecido subcutâneo, da fáscia e músculo subjacente, incluindo a avulsão de perfuradores musculocutâneos e fasciocutâneos. Se for deixada sozinha, a pele desenlurada previsivelmente evoluirá para necrose. Após a excisão da pele desenlurada e removendo a gordura a partir da derme, a pele pode ser reaplicada para a ferida como um enxerto de pele de espessura total. Um dispositivo CPN pode então ser colocado sobre o enxerto de imobilização.

Combinar CPN com um modelo de regeneração dérmica é uma opção adicional e tem mostrado ambos excelentes resultados funcionais e estéticos no tratamento de uma lesão de desenlramento subtotal do membro inferior . Num estudo de caso, Dini e cols⁴⁰ usaram o CPN aplicada diretamente ao leito da ferida durante os primeiros 10 dias, proporcionando o fechamento da ferida temporária e o desenvolvimento precoce do tecido de granulação. Um modelo de regeneração dérmica foi então aplicado diretamente ao leito da ferida e coberta com um dispositivo CPN. Após um período adicional de 21 dias de CPN, a aba desenlurada criopreservada foi enxertada com êxito para o local da ferida com um dispositivo CPN utilizado para imobilizar o enxerto.

5.3 Contra Indicações

Cada caso deve ser avaliado individualmente quanto aos riscos e benefícios, sendo prezado sempre pelo bom senso e segurança do paciente, uma vez que o curativo com pressão negativa não é isento de complicações. Sendo assim, existem normatizações e diretrizes já bem estabelecidas que podem ser utilizadas pelo medico orientando o mesmo na escolha ou não do método em determinadas situações clinicas.

A FDA contra-indica a utilização da técnica nos seguintes casos; escara com tecido necrosado, osteomielite não tratada, fistulas, tumores malignos não ressecados. Orienta-se ainda que devem ser evitados contato próximo ou direto com estruturas nervosas, vasculares, tendões e órgãos⁴¹.

Existem ainda fatores de risco que devem ser cuidadosamente pesados antes da escolha do método, uma vez que podem potencializar o risco complicações, são eles: pacientes com risco elevado de hemorragia, tratamento com anticoagulantes ou inibidores da agregação plaquetária, vasos sanguíneos friáveis ou infectados, anastomose vascular, feridas infectadas,

lesões de medula espinhal, necessidade de ressonância magnética durante o tratamento, tratamento em câmara hiperbárica, curativos circunferenciais limitando circulação no membro e proximidade do nervo vago⁴².

5.4 Complicações Relatadas

Devido a esses dispositivos estarem sendo cada vez mais uma opção de tratamento, já há relatos na literatura a complicações inerentes ao método. Estas raramente estão associadas com desfecho fatal, sendo as mais comumente descritas hemorragia, infecção, dor, retenção da espuma no interior da ferida e adesão de tecido ao curativo.

Algumas complicações esporádicas ainda têm sido relatadas, tais como deiscências provocadas pela excessiva tensão exercida sobre a ferida em parede abdominal. Há casos relatados de fascíte necrosante e sepse, relacionados a situações em que houve indicação indiscriminada do uso desses dispositivos⁴³.

Baseando a conduta na resposta clínica e vigilância contínua do paciente existem menos chances de ocorrer complicações. É norma de boas práticas estar atento para as diversas opções de curativos e coberturas para cada caso, de modo a não prolongar um tratamento em uma situação de risco ou em que o uso do CPN vêm se mostrando ineficaz, ponderando a opção de troca por outro método.

5.5 Perspectivas Futuras

5.5.1 Material de Interface

Novos materiais estão sendo testados e disponibilizados principalmente no que tange ao tamanho dos poros das esponjas de absorção. Têm sido demonstrado que a resposta tecidual com formação de tecido de granulação esta intimamente relacionada com este fator; poros maiores em modelos experimentais estão relacionados a uma maior formação de tecido de granulação em ratos diabéticos⁴⁴.

Esponjas confeccionadas com álcool polivinílico, que apresentam poros menores, têm demonstrado uma menor formação de tecido de granulação. Tais dispositivos podem ainda ser irrigados com uma ampla gama de soluções, favorecendo um melhor resultado em feridas com maior colonização de bactérias.

5.5.2 Força de Vácuo e Ciclagem

Estudos vêm sendo realizados acerca da melhor aplicação do vácuo sobre a ferida. Têm-se constatado que a aplicação de vácuo durante um período de 4 horas apresenta uma formação de tecido de granulação semelhante a aplicação no modo contínuo, em contrapartida ciclagem muito rápida do vácuo esta relacionada a uma menor resposta tecidual e ainda pode ser lesiva ao mesmo⁴⁵.

5.5.3 Adesivos

Ainda há muito o que avançar na tecnologia para melhor vedação do sistema para manutenção da pressão negativa sobre a ferida, uma vez que os materiais existentes não vedam por completo, principalmente e superfícies curvas. Um avanço no sistema de adesivos com a implementação de novos materiais poderá aprimorar a técnica com melhores resultados.



Figura 9: A sequência de imagens (A,B,C e D) mostra a evolução do tratamento de um paciente de 34 anos de idade, com queimadura de terceiro grau na região da virilha e parte do abdômen. Foi tratado com o uso de curativo com pressão negativa durante 10 semanas. Não obstante o bom resultado, observa-se dificuldades em relação a fixação do dispositivo devido às peculiaridades da área lesionada⁵

5.6 Emprego de Curativo por Pressão Negativa com Base em Evidências – Análise da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências do Sistema UNIMED

No ano de 2012, a Câmara Técnica Nacional de Medicina Baseada em Evidências do Sistema Unimed realizou um estudo de evidências sobre o

emprego dos curativos com uso de pressão negativa⁴⁶. Esta foi a única revisão sobre o assunto encontrada na literatura em nível Nacional, o que tornou particularmente interessante a exposição de seu método, contextualização e resultados nesta monografia.

O referido estudo de evidência foi construído tendo por base os seguintes questionamentos:

- I. Qual o benefício do curativo com pressão negativa na cicatrização de feridas agudas e crônicas em comparação com os curativos habituais?

- II. Quais tipos de feridas terão maior benefício com este método?

Procedeu-se então uma revisão sistemática, qualitativas de artigos da biblioteca Cochrane, Tripdatabase, Medline e Centro de ATS. Os estudos deveriam comparar o curativo a vácuo com outras técnicas rotineiramente utilizadas em tratamento de feridas crônicas. Períodos incluídos na pesquisa 1990 a maio de 2012.

Na seleção do nível de evidência dos estudos selecionados, considerou-se a criterização de Evidência Científica por Tipo de Estudo do “*Oxford Centre for Evidence-based Medicine*”.

Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento/ Prevenção – Etiologia	Diagnóstico
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados.	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Diagnósticos nível 1 Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.
	1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito	Coorte validada, com bom padrão de referência Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico
	1C	Resultados Terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e Especificidade próximas de 100%
B	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade)	Coorte Exploratória com bom padrão de Referência Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (outcomes research) Estudo Ecológico	
	3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controlle	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 3B
	3B	Estudo Caso-Controlle	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente
C	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controlle de menor qualidade)	Estudo caso-controlle cu padrão de referência pobre ou não independente
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)	

Quadro 1: Níveis de Evidência Científica por Tipo de Estudo do “*Oxford Centre for Evidence-based Medicine*”, usado como referência na investigação da Câmara Técnica Nacional de Medicina Baseada em Evidências do Sistema UNIMED⁴⁷.

Abaixo serão apresentados os desfechos (indicações clínicas) avaliadas e os estudos mais bem desenhados metodologicamente selecionados.

Para tratamento do pé diabético:

- Game e cols, 2012⁴⁷: Nesta revisão sistemática foram avaliados dez tipos de terapia e comparados ao curativo com pressão

negativa no tratamento do pé diabético. Foram inclusos 13 estudos de diferentes delineamentos (ensaios clínicos randomizados, coortes, casos-controle). Os autores consideraram a qualidade metodológica moderada, concluindo que o uso da pressão negativa é provavelmente benéfico no tratamento do pé diabético. O comentário dos revisores é que o estudo tem nível de evidência 2C, qualidade metodológica moderada com inclusões de estudos observacionais e experimentais.

- Noble-Bell G e cols, 2008⁴⁸: Revisão sistemática a qual avaliou a efetividade do curativo com pressão negativa no tratamento do pé diabético. O estudo incluiu quatro ensaios clínicos randomizados cujo desfecho primário avaliado foi a cicatrização completa da ferida. A conclusão dos autores é que embora sejam estudos atuais e os mesmos apontem aos benefícios da técnica, são de baixa qualidade metodológica e os resultados divergentes. Os revisores consideraram estudo de nível de evidencia 1B, moderada qualidade metodológica.

- Blume PA e cols, 2008⁴⁹: Este estudo é um ensaio clínico randomizado, foram avaliados a eficácia e segurança do curativo com pressão negativa comparados aos curativos de hidrogéis e alginatos. O desfecho primário pesquisado foi o fechamento completo da úlcera, tempo para fechamento cirúrgico ou por segunda intenção e redução nas taxas de complicações tais como amputações. A conclusão dos autores é de que o curativo com pressão negativa é tão seguro, sendo considerado mais eficaz que os curativos com alginato e hidrocolóide neste tipo de ferida. Comentário dos revisores: estudo de nível de evidencia 2-A, porem financiado pelo fabricante.

- Ubbink DT e cols, 2008⁵⁰: Neta revisão foram inclusos resultados de 3 estudos utilizando curativo com pressão negativa. Os autores concluem que um dos estudos não demonstrou diferença significativa no tempo de cicatrização comparado ao grupo controle. O segundo estudo avaliou a redução do tamanho da ferida demonstrando

redução significativa e o terceiro estudo avaliou a cicatrização após amputação com resultado de 17% a mais dos casos apresentando cicatrização completa utilizando a técnica. Comentário do revisores: estudo nível 1-A, boa qualidade metodológica.

- Xie X e cols, 2010⁵¹: Revisão sistemática com ensaios clínicos randomizados que avaliou a taxa de cicatrização utilizando o curativo com pressão negativa em úlceras de pé diabético, úlceras de pressão e mistas decorrentes de microangiopatia. Foram inclusos 17 estudos, sendo a conclusão dos autores que a técnica promove um maior benefício com taxa de cicatrização significativamente maior nos casos de ulcera de pé diabético, porém não foram observados benefícios clínicos em úlceras de pressão e mistas. Comentário dos revisores: estudo com nível de evidencia 2-B. Possíveis vieses de idioma e publicação.

Para tratamento das úlceras de pressão:

- Boogaard M e cols, 2008⁵²: Neste estudo foi realizado uma revisão sistemática na qual foram inclusos 5 ensaios clínicos randomizados, comparando o curativo com pressão negativa a outras técnicas tradicionalmente utilizadas em pacientes com úlcera de pressão. O desfecho primário estudado foi a cicatrização das úlceras, redução da sua superfície e aumento do tecido de granulação. Conclusão dos autores: as taxas de cicatrização neste tipo de lesão utilizando curativo com pressão negativa são comparáveis a outros métodos, não havendo diferenças significativas que apontem a técnica como superior. Os revisores consideram este estudo com nível de evidencia 1-A, revisão sistemática com qualidade metodológica adequada.

Para tratamento de feridas agudas e crônicas:

- Peinemann F, Sauderland S, 2011⁵³: Trata-se de revisão sistemática a qual tem por objetivo avaliar a taxa de cicatrização do curativo com pressão negativa e suas potenciais complicações quando comparado a outros métodos tradicionais em tratamento de feridas crônicas e agudas. Foram inclusos no estudo 21 ensaios clínicos randomizados, sendo o desfecho principal o fechamento completo da ferida. Conclusão dos autores: os resultados foram discrepantes entre os estudos, variando entre positivos e negativos, indicando que não há conclusão com razoável grau de certeza sobre os benefícios ou superioridade do curativo com pressão negativa quando comparado a outros métodos. Comentário dos revisores: nível 2-A de evidência, revisão sistemática com qualidade moderada.

- Vikatmaa e cols, 2008⁵⁴: Revisão sistemática que visa avaliar a segurança da terapia com pressão negativa no tratamento de feridas crônicas e agudas, sendo inclusos neste estudo 14 ensaios clínicos randomizados e 10 revisões sistemáticas. O desfecho primário pesquisado foi a efetividade da terapia com a técnica em úlceras de pressão, ferimentos pós-traumáticos, pés diabéticos, feridas agudas e crônicas e de outras etiologias. A conclusão dos autores é que a terapia com pressão negativa é tão eficiente ou mais quando comparada a outros métodos no tratamento de feridas, entretanto não substitui cuidados como debridamento, tratamento da infecção e diminuição de pressão no local. Comentário dos revisores: nível 2-A de evidência, revisão sistemática com boa qualidade metodológica.

- Ubbink DT e cols, 2008⁵⁵: Revisão sistemática incluindo ensaios clínicos randomizados, na qual os autores avaliaram a

efetividade do curativo com pressão negativa na cicatrização de feridas crônicas e agudas, foram inclusos 13 estudos. O desfecho estudado principal foi a cicatrização de feridas das mais variadas etiologias utilizando o método, quando comparados a outros tipos de curativos. Conclusão dos autores: foram observados resultados divergentes entre os estudos, havendo pouca evidencia da eficácia do curativo com pressão negativa em feridas agudas. Comentário dos revisores: nível de evidencia 1-A, revisão sistemática com boa qualidade metodológica.

Para tratamento de feridas crônicas:

- Ubbing DT e cols, 2012⁵⁶: Esta revisão sistemática incluiu 7 ensaios clínicos controlados e randomizados, com 4 estudos selecionados que compararam o curativo com pressão negativa com gaze úmida com SF 0,9 % e 3 estudos que compraram a técnica com gel hidrocolóide. A conclusão dos autores é que a taxa de cicatrização de feridas com uso de curativo com pressão negativa foi equivalente aos outros tipos de curativos, assim não existem evidencias nestes estudos que indiquem para a superioridade deste método em feridas crônicas.

- Gregor S e cols, 2008⁵⁷: Revisão sistemática a qual avaliou a efetividade clinica e segurança do curativo com pressão negativa, comparando com os métodos convencionais utilizados nas feridas crônicas. Foram inclusos 19 estudos sendo 7 ensaios clínicos randomizados e 10 estudos não randomizados. Desfechos clínicos: (1) Fechamento da ferida e tempo de cicatrização; os estudos apresentaram resultados heterogêneos, não evidenciando a superioridade desta técnica comparada aos métodos tradicionais; (2) Redução do volume da ferida; para este desfecho realizou-se metanálise sendo que os resultados apontaram para a maior eficácia do curativo com pressão negativa; (3) Efeitos adversos; nada significativo que aponte para

maiores riscos quanto a técnica. Comentários dos revisores: nível de evidencia 2-A. Revisão sistemática com boa qualidade metodológica.

Para tratamento de infecções do sitio cirúrgico

- Damiani G e cols, 2011⁵⁸: Nesta revisão sistemática foram avaliados o tratamento com pressão negativa em feridas infectadas de cirurgias cardíacas, comparando com outros tipos de curativos. Foram inclusos 11 estudos, 6 avaliaram tempo de permanência em ambiente hospitalar e 5 avaliaram a mortalidade. Conclusões; houve diminuição no tempo de internação, porém não se observou redução significativa na mortalidade. Comentários dos revisores: nível de evidencia 2-C. Estudos observacionais sem análise de sensibilidade quanto a qualidade metodológica.

- Raja SG Berg GA, 2007⁵⁹: Revisão sistemática incluindo 13 estudos, sendo 7 coortes prospectivas, 4 coortes retrospectivas, 1 caso controle e uma série de casos. Os desfechos clínicos avaliados foram sobrevida, tempo de internação, tempo para debridamento e fechamento do mediastino. Os autores concluíram que devido aos resultados discordantes entre os estudos analisados e a baixa qualidade metodológica, não é possível apontar esta técnica como um método seguro e recomendado para este tipo de ferida, sendo necessários estudos com maior controle e qualidade. Os revisores apontam no estudo como nível de evidencia 2-C, alto potencial de viés.

Para tratamento de queimaduras graves:

- Wasiak J e Heather C, 2012⁶⁰: Nesta revisão sistemática Cochrane, foram avaliados o curativo com pressão negativa em feridas

por queimadura de segundo e terceiro graus. Apenas um estudo foi encontrado e incluído, o autor conclui que não existem evidências sobre o benefício do curativo em queimaduras. Comentário dos revisores: nível de evidência 1-A, estudo com alta qualidade metodológica.

Para tratamento de áreas com enxerto de pele:

- Lianos S e cols, 2006⁶¹: Ensaio clínico randomizado o qual avaliou os benefícios do curativo com pressão negativa em pacientes submetidos a enxerto de pele, sendo avaliados quanto a perda da área de enxerto. Outros desfechos mensurados: tempo de internação e necessidade de reenxertos. Os pacientes selecionados foram submetidos a debridamento e enxerto da área debridada. Dentre os 60 pacientes randomizados foram divididos, 30 em grupo controle o quais receberam curativo tradicional e 30 no grupo experimental nos quais o curativo com pressão negativa foi aplicado. No quarto dia os curativos foram retirados e um avaliador cegado para a intervenção fez a mensuração. Resultados: (1) Quanto a perda de enxerto o grupo experimental teve uma taxa de 0,0 % versus 12,8% no grupo controle; (2) Tempo de hospitalização; grupo experimental 8 dias versus 12 dias no grupo controle; (3) Necessidade de reenxerto; grupo experimental 16,7% necessitaram de novo enxerto e no grupo controle 40%. Conclusão dos autores; o curativo com pressão negativa é eficiente, seguro, reduzindo o tempo de internação e necessidade de um segundo enxerto. Comentário dos revisores; boa qualidade metodológica, porem com grande variabilidade, nível de evidencia 2-B.

5.6.1 Discussão e Recomendações Apresentadas pelo Estudo do Sistema UNIMED

Existem já publicados um numero expressivo de ensaios clínicos sobre o método de curativo com pressão negativa, porém o que pode ser observado é

que muitos são de baixa a moderada qualidade metodológica. Essas revisões apontam para uma grande heterogeneidade quanto aos resultados, impossibilitando uma metanálise dos dados obtidos, reduzindo assim o grau de confiabilidade dos mesmos.

Fator importante gerador de controvérsias no meio científico é o fato de haver uma grande parcela destes estudos financiados por fabricantes da tecnologia, colocando ainda mais em cheque a idoneidade das pesquisas realizadas, diminuindo a confiabilidade nos resultados obtidos. Mesmo assim muitos estudos isentos de conflitos de interesse, com melhor qualidade metodológica tem apontado para os benefícios e, em alguns casos superioridade da técnica comparada a outros métodos já comprovados e rotineiramente utilizados.

Evidências consistentes da eficácia do método são descritas no tratamento do pé diabético, e feridas crônicas. Um ensaio clínico considerado de boa qualidade metodológica, demonstra resultados eficazes ainda no tratamento de pacientes submetidos a enxertos de pele, observando-se diminuição do tempo de internação e necessidade de novo enxerto. Um outro estudo com pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com infecção de sítio cirúrgico, mostra efeitos positivos com diminuição do tempo de hospitalização. Em contrapartida, o curativo com pressão negativa não é indicado, não havendo benefícios no tratamento de úlceras de pressão, queimaduras e ferimentos agudos.

Conclui-se que é uma tecnologia promissora, com cada vez aceitação no meio clínico e acadêmico. No entanto, fazem-se necessários estudos com maior qualidade metodológica, ensaios clínicos randomizados que atestem a segurança do método, eficácia e apontem as melhores indicações, gerando maior confiabilidade nos resultados obtidos.

Recomendação – A CTNMBE contraindica o emprego do CPN para o tratamento de úlceras de pressão, queimaduras, feridas cirúrgicas infectadas e ferimentos agudos(Recomendação de Grau A)

A CTNMBE recomenda o uso do curativo com pressão negativa no tratamento de feridas diabéticas de difícil cicatrização, as quais tenham sido adequadamente debridadas e tratadas para infecção secundária(B)

A CTNMBE recomenda o uso do curativo com pressão negativa no tratamento de pacientes submetidos a enxertos de pele e de pacientes com infecções pós-cirurgias cardíacas(B).

Quadro 2: Sumário das recomendações da Câmara Técnica Nacional de Medicina Baseada em Evidências (CTNMBE) do sistema UNIMED em relação a aplicação dos Curativos de Pressão Negativa (CPN)⁴⁷.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após esta ampla revisão envolvendo o tema, nos parece clara a aplicabilidade de terapia com pressão negativa, fundamentalmente o uso de curativos com tal propriedade em diversos cenários da prática médica. Em dermatologia, são diversas as situações clínicas em que nos deparamos com feridas cujo fechamento definitivo não é possível, seja pelas condições clínicas do paciente ou pela extensão da ferida. Nesses casos, sem dúvidas a terapia de pressão negativa (TPN) visa uma cobertura temporária do local possibilitando maior taxa de sucesso no tratamento definitivo, como ficou demonstrado pela imensa quantidade de estudos apresentados.

Há de se ressaltar que, os resultados promissores que têm sido demonstrados com o uso dessa tecnologia vêm levando a rápida disseminação de seu uso, antes mesmo que fosse documentada sua eficácia e custo benefício através de estudos clínicos mais bem desenhados. Nessa tônica, nos chama atenção a avaliação da Câmara Técnica Nacional de Medicina Baseada em Evidência do Sistema UNIMED, que conseguiu demonstrar com respaldo da Medicina Baseada em Evidência, que a indicação dos CPN em feridas de pacientes diabéticos de difícil cicatrização, enxertos de pele e infecções em operações cardíacas têm espaço bem estabelecido e traz benefícios objetivos considerando eficácia e custo. Adicionalmente, conforme já havia sido citado em outras revisões, o uso do curativo deve ser contra indicado nos casos de tecido necrótico com escara presente, osteomielite não tratada, presença de neoplasia na ferida, exposição de vasos sanguíneos ou nervos.

Em resumo, a terapêutica possui diferentes mecanismos de ação como a manutenção da umidade no leito da ferida; redução do edema; incremento do fluxo sanguíneo local; estímulo da angiogênese, da formação do tecido de granulação e da proliferação celular; redução da área de superfície cruenta e da complexidade da ferida. As complicações existem e devem ser prevenidas considerando o respeito às contra indicações ao seu uso, as quais incluem a

utilização em áreas de exposição de feixes vasos-nervosos, sítios anastomóticos e vísceras. A maioria dos autores concorda que o tratamento deve ser iniciado estando o ferimento livre de tecidos desvitalizados e o uso deve ser interrompido em caso de exsudação purulenta presente.

Apenas com a experiência contínua no tratamento de feridas com o uso de dispositivos de pressão negativa, seremos capazes de determinar os tipos de feridas ideais, tamanho espuma, cinética de aplicação e tipo de material de interface para aplicação em situações específicas. Esta revisão demonstrou que esses questionamentos persistem, sendo necessários estudos clínicos bem desenhados que ajudem a responder as essas indagações. Nessa mesma vertente, a adição de fluidos incluindo anti-sépticos e antibióticos tem sido proposto como foi demonstrado nesse estudo, e pode ser uma forma de estender o uso dos CPN, particularmente nas situações em que ossos, tendões ou biomateriais estão os envolvidos. Não obstante, os métodos ideais para tornar essa terapia efetiva ainda precisam ser esclarecidos.

Em conclusão, a eficácia dos curativos com pressão negativa em promover a cicatrização de feridas tem sido amplamente aceita pelos médicos, mas o número de estudos clínicos de alto nível, demonstrando sua eficácia ainda é limitado. Por outro lado, embora muito se tenha progredido, há muito mais a ser aprendido sobre os mecanismos de ação. No futuro, esperamos contar com dados para auxiliar os profissionais na escolha dos melhores parâmetros para indicação dos CPN em feridas específicas, incluindo detalhes adicionais como a interface de material, o modo e intensidade de aplicação de sucção a ser aplicada, etc. Mais investigação acerca de revestimentos de interface cobertura-tecido e terapia de instilação são também necessários. O emprego do tratamento de feridas com curativos com pressão negativa representa um avanço da mecanobiologia, a ciência da cicatrização de feridas, que certamente, associada a compreensão dos biofilmes, e os avanços na terapia celular irão levar a alternativas cada vez melhores de tratamento para os nossos pacientes.

7. REFERÊNCIAS

- ¹ O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. *Health Technol Assess*, 2000;4(21):1-237.
- ² Cotran, Ramzi S. e cols. Robbins e Cotran: Patologia - Bases patológicas das doenças. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 1592p.
- ³ Maluf-JR I, e cols. Atualização em cuidados de ferida com curativo a vácuo. *Arquivos catarinenses de medicina*. 2012; 41(Supl 01): 21-23.
- ⁴ Huang C, Leavitt T, Bayer LR, Orgill DP. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr Probl Surg*. 2014 Jul;51(7):301-31.
- ⁵ Orgill DP, Bayer LR. Negative pressure wound therapy: past, present and future. *Int Wound J*. 2013 Dec;10 Suppl 1:15-9.
- ⁶ Mandelbaum SH, Di Santis EP.; Mandelbaum MHS. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – Parte I. *An bras Dermatol*. 2003, 78(4): 393-410.
- ⁷ Dantas SR. Aspectos Históricos do tratamento de feridas. In: JORGE, Sílvia Angélica. *Abordagem multiprofissional para o tratamento de feridas*. São Paulo: Ateneu, 2003. p. 3-6.
- ⁸ Oliveira MSL, e cols. Tratamento de feridas complexas com uso de pressão negativa local método a vácuo. *Rev. Bras. Cir. Plást*. 2010; 25(supl): 1-102.
- ⁹ Habif TP. *Dermatologia clínica*. 5. ed. Elsevier - campus, 2012.
- ¹⁰ Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am*. 1997 Jun;77(3):549-73.
- ¹¹ Adzich NS. Wound Healing In: Sabiston, D.C., ed: *Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1997, cp.12, p.207-20.

¹² Borgquist O, Ingemansson R, Malmström M. Individualizing the use of negative pressure wound therapy for optimal wound healing: a focused review of the literature. *Ostomy Wound Manage.* 2011 Apr;57(4):44-54.

¹³ Nikitovic M, Brener S. Health technologies for the improvement of chronic disease management: a review of the Medical Advisory Secretariat evidence-based analyses between 2006 and 2011. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2013 Sep 1;13(12):1-87

¹⁴ Arzt H, Fromantin I, Ribinik P, Barrois B, Colin D, Michel JM, Passadori Y. Which medical device and/or which local treatment are to be used, as of 2012, in patients with infected pressure sore? Developing French guidelines for clinical practice. *Ann Phys Rehabil Med.* 2012 Oct;55(7):498-507.

¹⁵ Pan A, Cauda R, Concia E, Esposito S, Sganga G, Stefani S, Nicastrì E, Lauria FN, Carosi G, Moroni M, Ippolito G; GISIG (Gruppo Italiano di Studio sulle Infezioni Gravi) Working Group on Complicated Skin and Skin-Structure Infections. Consensus document on controversial issues in the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Int J Infect Dis.* 2010 Oct;14 Suppl 4:S39-53.

¹⁶ Huang S, Ingber DE. The structural and mechanical complexity of cell-growth control. *Nat Cell Biol.* 1999;1(5): E131–E138.

¹⁷ Erba P, Ogawa R, Ackermann M, et al. Angiogenesis in wounds treated by microdeformational wound therapy. *Ann Surg.* 2011;253(2):402–409.

¹⁸ Wackenfors A, Sjogren J, Gustafsson R, Algotsson L, Ingemansson R, Malmström M. Effects of vacuum-assisted closure therapy on inguinal wound edge microvascular blood flow. *Wound Repair Regen.* 2004;12(6):600–606.

¹⁹ Heit YI, Lancerotto L, Cortes R, et al. Early kinetics of integration of collagen-glycosaminoglycan regenerative scaffolds in a diabetic mouse model. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(5):767e–776e.

²⁰ Saxena V, Orgill D, Kohane I. A set of genes previously implicated in the hypoxia response might be an important modulator in the rat ear tissue response to mechanical stretch. *BMC Genomics.* 2007;8:430.

²¹ Wilkes RP, McNulty AK, Feeley TD, Schmidt MA, Kieswetter K. Bioreactor for application of subatmospheric pressure to three-dimensional cell culture. *Tissue Eng.* 2007;13(12):3003–3010.

-
- ²² Wilkes RP, Kilpad DV, Zhao Y, Kazala R, McNulty A. Closed incision management with negative pressure wound therapy (CIM): biomechanics. *Surg Innov.* 2012;19(1):67–75.
- ²³ McNulty AK, Schmidt M, Feeley T, Kieswetter K. Effects of negative pressure wound therapy on fibroblast viability, chemotactic signaling, and proliferation in a provisional wound (fibrin) matrix. *Wound Repair Regen.* 2007;15(6): 838–846.
- ²⁴ Younan GJ, Heit YI, Dastouri P, et al. Mast cells are required in the proliferation and remodeling phases of microdeformational wound therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(6):649e–658e.
- ²⁵ Peinemann F, Sauerland S. Negative-pressure wound therapy: systematic review of randomized controlled trials. *Dtsch Arztebl Int.* 2011 Jun;108(22):381-9.
- ²⁶ Wu SC, Marston W, Armstrong DG. Wound care: the role of advanced wound healing technologies. *J Vasc Surg.* 2010 Sep;52(3 Suppl):59S-66S.
- ²⁷ Zutt M, Haas E, Kruger U, Distler M, Neumann C. Successful use of vacuum-assisted closure therapy for leg ulcers caused by occluding vasculopathy and inflammatory vascular diseases— a case series. *Dermatology.* 2007;214(4): 319–324.
- ²⁸ Bloemen MC, van der Wal MB, Verhaegen PD, et al. Clinical effectiveness of dermal substitution in burns by topical negative pressure: a multicenter randomized controlled trial. *Wound Repair Regen.* 2012;20(6):797–805.
- ²⁹ Stinner DJ, Waterman SM, Masini BD, Wenke JC. Silver dressings augment the ability of negative pressure wound therapy to reduce bacteria in a contaminated open fracture model. *J Trauma.* 2011;71(suppl 1):S147–S150.
- ³⁰ Scimeca CL, Bharara M, Fisher TK, Kimbriel H, Mills JL, Armstrong DG. Novel use of insulin in continuous-instillation negative pressure wound therapy as “wound chemotherapy”. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(4):820–824.
- ³¹ Wijewardena A, Vandervord E, Lajevardi SS, Vandervord J, Jackson CJ. Combination of activated protein C and topical negative pressure rapidly regenerates granulation tissue over exposed bone to heal recalcitrant orthopedic wounds. *Int J Low Extrem Wounds.* 2011;10(3):146–151.

³² Rudzka-Nowak A, Luczywek P, Gajos MJ, Piechota M. Application of manuka honey and GENADYNE A4 negative pressure wound therapy system in a 55-year-old woman with extensive phlegmonous and necrotic lesions in the abdominal integuments and lumbar region after traumatic rupture of the colon. *Med Sci Monit.* 2010;16(11): CS138–CS142.

³³ Ganacias-Acuna EF. Active Leptospermum honey and negative pressure wound therapy for nonhealing postsurgical wounds. *Ostomy Wound Manage.* 2010;56(3):10–12.

³⁴ Blum ML, Esser M, Richardson M, Paul E, Rosenfeldt FL. Negative pressure wound therapy reduces deep infection rate in open tibial fractures. *J Orthop Trauma.* 2012;26(9):499–505.

³⁵ Damiani G, Pinnarelli L, Sommella L, et al. Vacuum-assisted closure therapy for patients with infected sternal wounds: a meta-analysis of current evidence. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(9):1119–1123.

³⁶ Rispoli DM, Horne BR, Kryzak TJ, Richardson MW. Description of a technique for vacuum-assisted deep drains in the management of cavitary defects and deep infections in devastating military and civilian trauma. *J Trauma.* 2010;68(5):1247–1252.

³⁷ Kilpadi DV, Cunningham MR. Evaluation of closed incision management with negative pressure wound therapy (CIM): hematoma/seroma and involvement of the lymphatic system. *Wound Repair Regen.* 2011;19(5):588–596.

³⁸ Pachowsky M, Gusinde J, Klein A, et al. Negative pressure wound therapy to prevent seromas and treat surgical incisions after total hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2012;36(4):719–722.

³⁹ Reddy M. Pressure ulcers. *Clin Evid (Online).* 2011 Apr 28;2011. pii: 1901.

⁴⁰ Dini M, Quercioli F, Mori A, Romano GF, Lee AQ, Agostini T. Vacuum-assisted closure, dermal regeneration template and degloved cryopreserved skin as useful tools in subtotal degloving of the lower limb. *Injury.* 2012;43(6): 957–959.

⁴¹ FDA Safety Communication: UPDATE on Serious Complications Associated with Negative Pressure Wound Therapy Systems. 2011 [accessed 25.02.2014].

(<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm244211.htm>).

⁴² V.A.C. Therapy Indications and Contraindications.

(<http://kci1.com/KCI1/indicationsandcontraindications>) [accessed 25.02.2014].

-
- ⁴³ Citak M, Backhaus M, Meindl R, Muhr G, Fehmer T. Rare complication after VAC-therapy in the treatment of deep sore ulcers in a paraplegic patient. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010;130(12):1511–1514.
- ⁴⁴ Heit YI, Dastouri P, Helm DL, et al. Foam pore size is a critical interface parameter of suction-based wound healing devices. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(3):589–597.
- ⁴⁵ Malmsjo M, Gustafsson L, Lindstedt S, Gesslein B, Ingemansson R. The effects of variable, intermittent, and continuous negative pressure wound therapy, using foam or gauze, on wound contraction, granulation tissue formation, and ingrowth into the wound filler. *Eplasty.* 2012;12:e5.
- ⁴⁶ Koenig A, e cols. Recomendações da Câmara Técnica Nacional de Medicina Baseada em Evidências do Sistema Unimed. Curativo com pressão negativa no tratamento de feridas - Parecer XX/2012. 2012.
- ⁴⁷ Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A, Löndahl M, Price PE, Jeffcoate WJ. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(Suppl 1): 119–141.
- ⁴⁸ Noble-Bell G, Forbes A. A systematic review of the effectiveness of negative pressure wound therapy in the management of diabetes foot ulcers. *Int Wound J* 2008;5:233–242.
- ⁴⁹ Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure With Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care* 2008 31:631–636.
- ⁵⁰ Ubbink DT, Westerbos SJ, Nelson EA, Vermeulen H. A systematic review of topical negative pressure therapy for acute and chronic wounds. *British Journal of Surgery* 2008;95(6) :685-692.
- ⁵¹ Xie X, McGregor M, Dendukuri N. The clinical effectiveness of negative pressure wound therapy: a systematic review. *J wound Care* 2010;19(11):490-5.
- ⁵² Boogaard M, Laats E, Spauwen P, Schoonhoven L. The effectiveness of topical negative pressure in the treatment of pressure ulcers: a literature review. *European Journal of Plastic Surgery* 2008;31(1) :1-7.
- ⁵³ Peinemann F, Sauerland S. Negative pressure wound therapy—systematic review of randomized controlled trials. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(22):381–9.

⁵⁴ Vikatmaa P, Juutilainen V, Kuukasjärvi P, Malmivaara A. Negative pressure wound therapy: a systematic review on effectiveness and safety. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008 Oct;36(4):438-48.

⁵⁵ Ubbink DT, Westerbos SJ, Nelson EA, Vermeulen H. A systematic review of topical negative pressure therapy for acute and chronic wounds. *British Journal of Surgery* 2008;95(6) :685-692.

⁵⁶ Ubbing DT, Westerbos SJ, Evans D, Land L, Vermeulen H. Topical negative pressure for treating chronic wounds. *Cochrane Database Systematic Reviews*. Disponível em www.cochrane.org. Acesso em maio/2012

⁵⁷ Gregor S et al. Negative pressure Wound therapy: a vacuum of evidence? *Arch Surg* 2008; 143(2):189-96.

⁵⁸ Damiani G, Pinnarelli L, Sommella L, Tocco MP, Marvulli M, Magrin P, Ricciardi W. Vacuum-assisted closure therapy for patients with infected sternal wounds: A metaanalysis of current evidence. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2011: 64, 1119-1123.

⁵⁹ Raja SG, Berg GA. Should vacuum-assisted closure therapy be routinely used for management of deep sternal wound infection after cardiac surgery? *Interactive CardioVasc Thoracic Surg* 2007;6:523–528.

⁶⁰ Wasiaik Jason, Cleland Heather. Topical negative pressure (TNP) for partial thickness burns. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 05, Acesso em junho/2012.

⁶¹ Llanos S, Danilla S, Barraza C, Armijo E, Pinos JL, Quintas M, Searle S, Calderon W. Effectiveness of Negative Pressure Closure in the Integration of Split Thickness Skin Grafts A Randomized, Double-Masked, Controlled Trial. *Ann Surg* 2006;244: 700–705