



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LUÍS MARIA DE JESUS E SOUSA DA COSTA DE ALMEIDA

Nexobrid - nova arma terapêutica em queimados

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA PLÁSTICA, RECONSTRUTIVA E ESTÉTICA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR JOSÉ LUÍS DE ALMEIDA CABRAL

DR. MIGUEL FRANCISCO GARCEZ PALHA PESSOA VAZ

02/2022

Nexobrid® – Nova Arma Terapêutica em Queimados

Nexobrid® – New Therapeutic Weapon in Burned Patients

Mestrando - Luís Maria de Jesus e Sousa da Costa de Almeida¹

Orientador - José Luís de Almeida Cabral^{1,2}

Co-orientador - Miguel Francisco Garcez Palha Pessoa Vaz²

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

**² Serviço de Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Estética, Centro Hospitalar e
Universitário da Universidade de Coimbra**

Correspondência

Nome do orientador: Prof. Doutor José Luís de Almeida Cabral

Mail do orientador: jlacabral@gmail.com

Morada: Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561 Coimbra

Índice

Índice.....	2
Lista de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas.....	3
Resumo.....	4
Palavras-Chave:	4
Abstract	5
Keywords.....	5
Introdução.....	6
Metodologia.....	11
Discussão.....	13
1 - Reunir e simplificar as informações contidas nas quatro publicações principais.....	13
2 - Analisar e comparar as metodologias utilizadas nos três consensos	18
Analisar, comparar e sugerir alterações.	24
3 - Propor, brevemente, alguns dados relacionados com um ensaio clínico.....	27
4 - Analisar os resultados e a discussão dos autores de um estudo <i>in vitro</i>	30
Comentários	32
5 - Desenvolver um fluxograma do processo de desbridamento enzimático	35
Conclusões	36
Anexos.....	38
1 - Fluxograma.....	38
2 - Técnica aplicação desbridante	40
3 - Segurança.....	48
4 - Texto apoio Fluxograma.....	49
Agradecimentos	51
Referências.....	52

Lista de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas

h – horas

i.e. – isto é

LDI – Laser Doppler Imaging

MesSH – Medical Subject Headings

Nexobrid® – Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas com bromelaína

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SPC – Summary of Product Characteristics

Resumo

O desbridamento de queimaduras por Nexobrid® (concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas com bromelaína), é uma técnica recente, alternativa à cirurgia convencional, apoiada pelo resumo das características do medicamento (RCM) e por três consensos de peritos.

A presente revisão narrativa tem como objectivos principais reunir a informação do RCM, do primeiro e segundo consensos europeus e do consenso italiano e comparar as respectivas metodologias dos três consensos; sugerir alterações em futuros processos de consenso, propor, sucintamente, um ensaio clínico comparativo entre o desbridamento enzimático e o cirúrgico; facultar explicações alternativas e novos estudos para confirmar ou negar dados *in vitro* que parecem contrariar a preservação da derme viável, sujeita a desbridante enzimático com bromelaína e, por fim desenvolver um fluxograma do processo de desbridamento enzimático pelo mesmo concentrado, antes, durante e após a aplicação.

Face à consulta separada dos quatro documentos principais relativos ao uso do desbridante enzimático com bromelaína, unifiquei-os numa súmula, para servir de manual aos utilizadores. Perante um grau de acordo não unânime entre peritos envolvidos num consenso, proponho, para futuros consensos, a votação parcelar das asserções constituintes de cada afirmação/recomendação complexa e a votação desta, no seu todo, além da explicação do desacordo e dos acordos. Uma vez que nos consensos não se utilizam variáveis quantitativas, proponho alguns itens de um ensaio clínico multicêntrico, sequencial, em queimaduras profundas do 2º grau, causadas por líquido fervente. A preparação e aplicação do Nexobrid® está estandardizada, mas desenvolvo um fluxograma, por ser mais intuitivo.

Palavras-Chave:

Desbridamento Enzimático; Nexobrid®; Consensos; Queimados; Remoção escaras; Manual e fluxograma

Abstract

Nexobrid® enzymatic debridement (concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain) is a recent technique, representing an alternative to conventional surgery, supported by the SPC and three consensuses.

The present work has the following main goals, collect information from the SPC, first and second European consensuses, and Italian consensus, compare methods from the three consensuses, suggesting guidelines for further consensus, succinctly propose a clinical trial comparing enzymatic debridement and surgical debridement, suggest some perspectives, explanations and further research to confirm or deny *in vitro* results explored in this work that seem to contradict preservation of viable dermis with Nexobrid®, and build a flowchart summarizing the process of enzymatic debridement before, during and after Nexobrid® treatment.

After separately consulting the four main documents regarding Nexobrid® application, an user manual was designed. For the loss of agreement strength between experts regarding a consensus, we suggest that in further consensuses each separated point be voted, as well as the complex sentence as a whole, with explanations of accordance and discordance, every time unanimity is not achieved. Since consensuses don't use quantitative variables, we propose several items from a multicentric sequential clinical trial, concerning 2nd degree burns caused via scalding. Nexobrid® preparation and application is standardized. However, a flowchart was designed to achieve intuitiveness, and to ease the product's everyday application.

Keywords:

Enzymatic debridement; Nexobrid®; Consensus; Burns; Eschar Removal; Manual and flowchart

Introdução

O doente queimado é um desafio médico-cirúrgico abrangente. Médico, porque o queimado pode ser portador de comorbilidades, sofrer complicações na sequência das queimaduras e/ou ter um estado clínico facilmente desestabilizado. Cirúrgico, porque sendo a passividade mais prejudicial do que a intervenção, esta está estandardizada pela longa experiência. Abrangente, melhor resolvido (o desafio) com uma abordagem multidisciplinar, no decurso da evolução clínica: na emergência, na urgência, no internamento ou em ambulatório.

O desafio inclui um conjunto de procedimentos-padrão e não padrão, os primeiros consagrados pela prática medico-cirúrgica, os segundos mais dependentes da adaptação do clínico à evolução do queimado.

A cicatrização natural de uma queimadura, i.e. sem desbridamento, resulta na formação de volumosa fibrose e retracção, afectando gravemente a anatomia, a função e a estética. [1–3]

Um dos procedimentos-padrão no tratamento de queimaduras, consensual, é o desbridamento, caracterizado por:

- a) Permitir remover as escaras (mais habituais em queimaduras profundas), tecidos desvitalizados, logo sem viabilidade (sem potencial de cicatrização), propensos a serem colonizados e infectados por microorganismos, a promoverem outras complicações e a prejudicarem a correcta cicatrização; [1–3]
- b) Poder destruir, como efeito iatrogénico por ser pouco selectivo, tecido viável, apto à regeneração, aumentando a necessidade de enxertos; [1–3]
- c) Quanto mais precoce for, mais depressa se pode realizar uma cobertura adequada, permitindo iniciar o processo de regeneração. [1–3]

O desbridamento-padrão é efectuado pela cirurgia convencional (mecânica, usando bisturis ou dermatómos com cortes tangenciais) e, mais recentemente, pela hidro-cirurgia. Esta permitiria, por ser mais selectiva do que a convencional, preservar mais derme viável, mas não está provado que a regeneração melhore.

Outras técnicas têm sido propostas, por exemplo o uso de larvas, de peixes, de laser e de outras, ainda sem evidência científica. [4,5]

O desbridamento cirúrgico convencional é muito minucioso, sendo exigente na aprendizagem e, em concentração, em esforço físico, em vocação e em

profissionalismo, dependente de uma muito experiente equipa de profissionais, equipamentos e instalações.

A profundidade das lesões de queimadura dificulta a formação de tecido de granulação, aumenta os sinais inflamatórios e o risco de infecção, prejudicando a avaliação das lesões e o tratamento cirúrgico. [1–3]

O Nexobrid® , introduzido em Portugal em 2021, é um desbridante constituído por enzimas proteolíticas enriquecidas em bromelaína, com origem no caule do ananaseiro. [4]

O desbridamento enzimático, farmacológico, pelo concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas com bromelaína , tem sido usado em diversos centros de referência no tratamento de queimados, desde, aproximadamente, o ano 2012. (4)

Terá, de seguida, as vantagens [6–9] acima referidas vs. a cirurgia convencional:

- a) Uso em fase precoce;
- b) De fácil aplicação;
- c) Selectivo na destruição de tecido não viável;
- d) Diminui o risco de infecções;
- e) Pougador de tecido viável;
- f) Requer menos enxertos;
- g) Não condicionado pela localização, dimensões e profundidade das lesões de queimadura;
- h) Não atrasado pela delimitação prévia das lesões de queimadura, sobretudo pelas que têm limites mal definidos;
- i) Mais eficaz nas lesões de queimadura mais profundas e em algumas das mais resistentes ao tratamento, a exemplo das de grau 2; i) Muito menos exigente no esforço pedido ao pessoal especializado;
- j) Muito padronizado e pouco dependente de variáveis dependentes da intervenção humana;
- k) Permite diagnosticar melhor a profundidade das lesões de queimadura;
- l) Diminui o tempo de internamento.

A afirmação constante da alínea e) apoia-se em dados macroscópicos de ensaios clínicos, mas não parece confirmada num estudo *in vitro* [10]. O desbridante enzimático com bromelaína é tóxico para células dérmicas, queratinócitos e fibroblastos

e não o é para os macrófagos, após contacto, durante 4 horas, em meio de cultura celular, ou diluído em solução salina tamponada com fosfatos.

O desbridamento enzimático terá, de seguida, as seguintes desvantagens[6–9] acima referidas vs. a cirurgia convencional:

- a) Recente, pelo que requer mais evidência científica;
- b) Indicado em alguns tipos de queimaduras, mas não noutros;
- c) Condicionador de problemas ético-jurídicos, quer por uso não sustentado no resumo das características do medicamento (RCM), quer por responsabilidade civil decorrente deste uso;
- d) Requer tratamento cirúrgico posterior, quando se forma tecido fibrosado;
- e) Susceptível de vieses na avaliação pelos clínicos, sobretudo por diminuir muito as exigências que o desbridamento cirúrgico convencional lhes impõe e estão acima descritas.

Em Medicina, as vantagens não podem ser presumidas, têm que ser provadas, usando métodos científicos.

Aos estudos de experimentação animal com Nexobrid®, seguiram-se as três primeiras fases de ensaio clínico, o que levou à introdução do medicamento no mercado, iniciando-se, então, a quarta fase de ensaio clínico. Esta durará o tempo enquanto o medicamento mantiver a autorização de introdução no mercado. Durante esta fase, serão realizados estudos retrospectivos e prospectivos, estudos epidemiológicos, estudos de experimentação animal, ensaios clínicos, colheita pelas entidades reguladoras do medicamento, as quais comunicam, entre si, em rede, das notificações das reacções adversas e de presunção de novas indicações, entre muitos outros estudos.

A autorização de introdução do medicamento no mercado reporta-se, entre outros dados, ao resumo das características do medicamento (RCM), o qual reúne a informação colhida durante as fases de experimentação animal e as três primeiras fases de ensaio clínico, serve, em simultâneo, de compromisso científico do laboratório e de informação mínima que, legalmente, o médico prescriptor ou utilizador devem conhecer detalhadamente, respondendo, com base no mesmo texto, criminal e civilmente, quer o laboratório, quer o médico. [11,12]

Os conhecimentos científicos são cumulativos e não podem ficar restringidos a um documento, neste caso o RCM, por muito importante que seja.

Se houver evidência científica de dados não incluídos anteriormente, o resumo das características do medicamento, em revisão periódica, pode incluí-los.

Entre o primeiro RCM e o momento actual, muitos estudos científicos foram realizados, entre os quais três constantes na base de dados Pubmed® e incluídos nos seis principais documentos utilizados no presente trabalho. Cada um dos três artigos corresponde à publicação de um de três consensos de peritos: o primeiro consenso europeu [6], de 2017, o segundo [8], de 2020 e o consenso italiano [7], de 2021.

O consenso de peritos é uma ferramenta importante [13–16], pelos seguintes motivos:

- a) Os médicos que praticam o desbridamento, seja cirúrgico convencional ou hidro-cirúrgico, seja enzimático, pertencem a centros muito especializados, com equipas muito reduzidas e muito experientes, pelo que as opiniões, desde que inteiramente consensuais ou quase, se transformam em afirmações/recomendações, com força científica considerável;
- b) Os consensos de peritos, desde que agreguem vários dos melhores centros e desde que obedeçam a critérios de qualidade do protocolo, do método e do processo de acordo/desacordo, eliminam a maioria dos possíveis vieses;
- c) Um ensaio clínico muito bem delineado, com um estudo simultâneo, comparando o tratamento cirúrgico convencional e o desbridamento enzimático, é dificilmente praticável, porque mesmo sendo multicêntrico, não reúne facilmente um número apropriado de doentes e não permite o uso de placebo;
- d) A experimentação clínica dos vários centros apressou muito mais a recolha de dados quando comparado com um ensaio clínico, muito bem desenhado e efectivado..

O consenso de peritos, por muito valioso que seja, evidencia algumas fragilidades [13–16]:

- a) As variáveis são sempre qualitativas ou ordinais, nunca quantitativas, pelo que o grau de acuidade científica não é comparável;
- b) Os líderes de opinião podem condicionar, ainda que involuntariamente, a opinião dos outros peritos;
- c) O grau de acordo/desacordo pode não derivar de uma diferença substancial de opiniões, antes da má formulação do processo de consenso.

A informação contida nas publicações dos três consensos de peritos (primeiro e segundo consensos europeus e consenso italiano) e RCM nunca foi reunida pelo que, alguém interessado tem que comparar quatro textos. O segundo consenso europeu também se debruça sobre os resultados do primeiro, mas os restantes, não estão inseridos no texto publicado.

Não foram comparadas as metodologias utilizadas e não foram analisados os resultados de cada um dos três consensos de peritos.

Nunca foi publicado um ensaio clínico com dados quantitativos que permita comparar os desbridamentos, enzimático e cirúrgico convencional.

Num estudo *in vitro*, a preservação da viabilidade de queratinócitos e fibroblastos, verificada em ensaios clínicos e em modelos animais, *in vivo*, não parece confirmada, o que, por um lado, atesta bem como a ciência médica e a ciência, em geral, se fazem de resultados contraditórios, os quais exigem explicações, suscitam mais estudos e alimentam dúvidas metódicas.

O presente trabalho tem cinco objectivos principais:

1 - Reunir e simplificar as informações contidas nas quatro publicações principais (resumo das características do Nexobrid® , primeiro e segundo consensos europeus e consenso italiano) com interesse clínico e relacionadas com o desbridamento enzimático

2 - Analisar e comparar as metodologias utilizadas nos três consensos; analisar, comparar e sugerir alterações na formulação de afirmações/recomendações a submeter ao processo de acordo/desacordo dos peritos

3 - Propôr, brevemente, alguns dados relacionados com um ensaio clínico comparativo entre os desbridamentos, enzimático e cirúrgico convencional.

4 - Analisar os resultados e a discussão dos autores de um estudo *in vitro*, o qual parece contrariar a preservação do tecido dérmico após aplicação, propôr explicações alternativas e sugerir novos estudos.

5 - Desenvolver um fluxograma do processo de desbridamento enzimático pelo concentrado, antes, durante e após a aplicação

Metodologia

Uma vez definido o tema principal do presente trabalho - o desbridamento enzimático com Nexobrid® -, na base de dados Pubmed®, a qual é principalmente constituída pela National Library of Medicine, sobretudo provida de revistas de ciências da vida e livros online e cujos registos estão indexados com a Medical Subject Headings (MesSH), pesquisei as publicações, sem restrição de datas, de idioma, de tipos de estudos, de critérios de inclusão ou exclusão, usando a combinação dos seguintes termos de busca:

Nexobrid® and debridement and burn and (consensus or recommendation) - os três únicos consensos, em 2021

(Bromelain or Nexobrid®) and burn and in vitro and toxic - Effect of bromelain-based enzymatic debridement on skin cells

Clinical assay and Nexobrid® - nenhum artigo sobre ensaios clínicos de eficácia do Nexobrid®

Além dos quatro artigos principais, antes referidos, juntei o RCM, com autorização de introdução no mercado do laboratório MediWound Germany GmbH, iniciada em 2012 e revista em 2021 e a publicação do mesmo laboratório destinada aos profissionais de saúde utilizadores do medicamento denominada *Informação de segurança dirigida aos profissionais de saúde em unidades especializadas para queimados que poderão utilizar e/ou prescrever o concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína (com * nestes seis documentos principais).*

Utilizei, ainda, outros artigos que me permitiram melhorar o conhecimento sobre o desbridamento, enzimático com o fármaco Nexobrid® e não enzimático.

Em 22 de Janeiro de 2022, na revista Med Sci Monit, 2022; 28:e935632 (DOI: 10.12659/MSM.935632), Korzeniowski (et al.), publicaram o artigo *A Questtionnaire-based study to obtain a consensus from 5 polish burn centers on eschar removal by bromelain-based enzymatic debridement (Nexobrid®) in burns following the 2020 updated european consensus guidelines*, artigo este que não incluí no presente trabalho.

A importância dos seis documentos principais baseia-se nos seguintes factos:

- a) todos são muito recentes, um de 2017 [6], um de 2018 [10], um de 2020 [8], três de 2021 [7,9,17]
- b) todos foram aprovados pelo orientador;
- c) três divulgam os consensos de peritos europeus e italianos [6–8];

- d) outro, ainda, estuda os efeitos do desbridamento enzimático nas células cutâneas [10];
- e) todos os artigos são de equipas de referência na clínica e na investigação de queimados;
- f) cinco documentos têm uma importância clínica relevante [6–9,17]
- g) três artigos influenciam as directrizes do desbridamento enzimático [6–8];
- h) um artigo contém dados clínicos de divulgação de preparação e aplicação do medicamento [17];
- i) um artigo é de investigação laboratorial [10].

No presente trabalho, elegi seis documentos, cinco deles porque as informações sobre as indicações, princípios gerais de aplicação, não indicações e outras propriedades relacionadas com o interesse terapêutico em queimados lhes conferem um papel primordial, praticamente sem menção da segurança do medicamento.

Num artigo de investigação *in vitro*, é bem claro como a Medicina evolui com grande frequência: aparentemente, questionando-se premissas que se achavam adquiridas.

Discussão

De seguida, desenvolvo cada um dos cinco objectivos.

1 - Reunir e simplificar as informações contidas nas quatro publicações principais (resumo das características do Nexobrid® , primeiro e segundo consensos europeus e consenso italiano), baseadas nos textos dos consensos, os quais se referem muito a indicações e a cuidados de preparação, de aplicação e de vigilância e quase nada a segurança e a outros assuntos, relacionadas com o desbridamento enzimático

O texto seguinte, escrito por mim, é uma tentativa de reunir as afirmações /recomendações inseridas nos três consensos estudados e no RCM, re-escritas e ordenadas por mim, de maneira a não se repetirem os mesmos conceitos e a tornar o texto final um manual da utilização do medicamento.

As afirmações/recomendações foram re-escritas e re-ordenadas, e os quatro documentos obedeceram a critérios distintos de exigência científica, pelo que não deixo de remeter sempre para os documentos originais, não assumindo qualquer responsabilidade por qualquer erro que venha a ser cometido.

O desbridante enzimático com bromelaína somente deveria ser **utilizado** em centros especializados de queimados (em cuidados intensivos, em ambiente operatório ou em ala convencional, dependendo da área corporal atingida e do tipo de anestesia - [8] por profissionais treinados, com experiência significativa de cuidados de queimados e cirurgia -[6–9] e integrantes de equipas multidisciplinares - comunicação clara entre os membros, mediante protocolos estandardizados de cuidados de saúde [6–9].

O desbridante enzimático com bromelaína está indicado:

— Em aplicação o mais precoce possível, na prevenção do **síndrome compartimental**, quer nas queimaduras circunferenciais das extremidades, quer nas queimaduras extensas do tronco [8]e na remoção de escaras em **queimaduras térmicas** (fogo, líquido fervente ou por contacto - 12,13), mas se associadamente houver lesões por alta voltagem, explosão ou acidentes por embate (viação, trabalho, etc.), pode ser necessária a cirurgia para libertar a pressão do compartimento muscular e descomprimir os nervos [6];

—Em **queimaduras não** epidérmicas ou dérmicas **superficiais**, embora em **queimaduras superficiais** dos membros e das respectivas extremidades, seja útil na remoção precoce de escaras, por reduzir as escarectomias cirúrgicas, [7]; em

queimaduras dérmicas médias (2º grau), profundas (3º grau), de profundidade total ou com padrões mistos (2º e 3º graus - 2); na remoção precoce de escaras em queimaduras circunferenciais das extremidades, para prevenção da escarectomia cirúrgica mas não para substituição da fasciotomia, devendo ser monitorizadas as extremidades e, face a sinais de deterioração, a escarotomia e/ou a fasciotomia deve(m) ser realizada(s) [6].

— Em **adultos** [6–9], não estando indicado em menores de 18 anos [9], embora haja estudos com resultados satisfatórios em menores [6,7], mas sem dados posológicos [9] e sem indicação baseada no RCM [6,7].

O desbridante enzimático com bromelaína **não está indicado** em queimaduras químicas ou elétricas [6–9], em queimaduras epidérmicas e dérmicas superficiais [7], por não poder substituir o desbridamento cirúrgico nas queimaduras extensas do tronco associadas a compromisso respiratório ou em caso de síndrome compartimental estabelecido das extremidades e lesão de alta voltagem [8].

O desbridante enzimático com bromelaína é **benéfico**: porque preserva tecido dérmico viável [7] mais do que os tratamentos-padrão [6] e diminui a hemorragia [7] podendo reduzir vários recursos, entre eles: produtos hemáticos, procedimentos cirúrgicos, recursos humanos, instalações [8]; no tratamento de queimaduras em certas **regiões específicas**, face [6–8], evitando o contacto com os olhos [6,8] e realizando exame oftalmológico, antes e depois da aplicação [8], pescoço [7], decote [7], tórax [7], abdómen [7], períneo [8], mãos [6,8], pés [6,8] e órgãos genitais [8].

A colheita de **imagens** é: sob a forma de **fotografias** e documentação, fortemente recomendada para o uso de todos os membros da equipa multidisciplinar [6]; sob a forma de **Doppler a laser**, útil na identificação de regiões queimadas com indicação para a sua aplicação e sem indicação comprovada, até ao momento, após a aplicação do Nexobrid® [8].

O **controlo da dor**, muitas vezes sob anestesia, é necessário durante todos os estadios do tratamento, antes (desde pelo menos 15 min. antes - 14), durante e após a aplicação [6,7]; é semelhante ao usado na substituição de compressas que cobrem áreas maiores de lesão [9]. A **anestesia** recomendada é: a **regional**, no desbridamento enzimático de uma única extremidade superior [6,8]; a **geral** (ou a **sedação com analgesia** por via intravenosa), no desbridamento enzimático do tronco ou, em simultâneo, de várias regiões [8].

A aplicação em **áreas extensas** não deveria exceder 15% da área de superfície corporal total [9], numa única sessão [6–8], porque se desconhecem os efeitos sobre a **hemostase** [9], embora o desbridamento enzimático cause menos hemorragia do que

o desbridamento cirúrgico convencional [6], havendo indicação para precaução, baseada nas alterações descritas após a administração oral de bromelaína, na utilização de Nexobrid® em doentes com coagulopatias - devem ser tratadas antes da aplicação -, hipoprotrombinemia, ou com outro risco acrescido de hemorragia [9], a exemplo de tratamento de anticoagulação [6] ou em caso de úlceras pépticas ou sépsis [9]. Há dados que suportam a aplicação em áreas superiores a 15% da área de superfície corporal total [7] e há mesmo referência a áreas até 30% [6], sendo recomendada a monitorização e o apoio hemodinâmico, quando se ultrapassam os 15% [8]. A reaplicação do medicamento somente é recomendada em casos excepcionais [8] e, após 24h da primeira aplicação, pode aplicar-se o desbridante enzimático com bromelaína noutras áreas anatómicas [7].

Aconselha-se o **armazenamento de Nexobrid®** suficiente para tratar, em caso de emergência, um determinado número de vítimas ou uma determinada área corporal queimada cumulativa de várias vítimas [7].

Antes de se iniciar o desbridamento enzimático, são muito importantes as seguintes condições:

- pode bastar o diagnóstico clínico da profundidade da ferida [7].

- um adequado **ambiente húmido** da ferida de queimadura, **sem** o recurso a **pré-hidratação**, quando a queimadura tiver ocorrido há menos de 72h e a humidade na ferida estiver preservada ou para prevenção do síndrome compartimental secundário à queimadura, desde que seja uma emergência [6]; **com** o recurso a **pré-hidratação**, colocando durante 2h compressas humedecidas com solução antibacteriana, removidas antes da aplicação,[9] e durante pelo menos 2h, em queimaduras agudas ocorridas há menos de 72 h [6] durante toda a noite, para sincronizar o desbridamento enzimático com a reunião de toda a equipa; ou usando pensos de hidrogel, sempre que houver escaras secas [8].

- A **limpeza da pele**, com remoção de queratina (flictenas) e dos antibacterianos tópicos, juntamente com a área da ferida húmida, são condições para o adequado contacto e boa eficácia [6,9], cuja aplicação, após estes cuidados, deve ser imediata [6,7].

- Se a aplicação for precoce (< 72 h), a limpeza da ferida e o enxaguamento salino, são suficientes, não havendo necessidade de um período prolongado de pré-hidratação [7].

- Se a aplicação não for precoce (> 72h), em lesões seleccionadas, após prolongado período de hidratação [8] pode ser praticada até 5 dias após a queimadura, na presença de escaras mistas, desde que haja correta preparação do leito da ferida, com remoção mecânica das camadas superficiais e com pré-hidratação prolongada com pensos húmidos [7].

- Uma fase adicional de limpeza mecânica pode ser realizada no fim da pré-hidratação [6] e se persistirem escaras secas, é obrigatório o desbridamento cirúrgico superficial, antes da aplicação [8].

O **desbridamento enzimático não deve ser praticado** nas seguintes situações:

- Durante um tempo de contacto inferior a 4 h [8];
- Em caso de infecção [7,8];
- Na presença de sulfadiazina de prata ou de polivinilpirrolidona [6,8,9].

Após a aplicação, a **avaliação da ferida, o prognóstico e as medidas seguintes** seguem os seguintes princípios:

- A **cor do leito da ferida, a morfologia tridimensional e o padrão hemorrágico** (a primeiro e o último, centrais no diagnóstico da profundidade da ferida – [12]) ajudam a elaborar o plano de controlo das morbilidades, sendo observados, de imediato, após a aplicação [8] e 2h depois [6];

- A cor do leito pode ser vermelha (uniforme) ou rosada, indiciando uma elevada probabilidade de cura espontânea, branca (uniforme), pontilhada de lesões hemorrágicas em cabeça de alfinete, indiciando uma boa probabilidade de cura espontânea com resultados aceitáveis, vermelha, com círculos ou formas ovais de grande diâmetro, indiciando uma cura prolongada ou amarelada, com a exposição de gorduras, indiciando uma cura espontânea muito improvável [6];

- O leito da ferida deve ser mantido húmido [6];

- Se houver **resíduos** de tecido dérmico, o uso apropriado de compressas, para se manter um ambiente húmido, facilita a cura espontânea, em alternativa à pele homóloga [7] ou se houver resíduos similares e de desbridante enzimático com bromelaína, devem ser removidos por curetagem [6];

- Numa **ferida contaminada**, é mandatário aplicar-se solução antisséptica, seja a aplicação precoce ou tardia [7];

- A utilização de antibióticos é sobreponível à utilizada aquando da remoção cirúrgica de escaras [8];

- Durante a cura espontânea, iniciada no 14º dia após o desbridamento, o **tecido de granulação** desenvolve-se, mas se não houver epitelização 21 dias após o desbridamento, será aconselhável uma atitude terapêutica mais interventiva, visto que o atraso da cura pode resultar em cicatrizes instáveis, insuficiência funcional e dano estético [6];

- Se houver **hipergranulação**, sinal de insuficiente re-epitelização, pode ser necessária corticoterapia, tratamento tópico seguido de segunda fase de tratamento ou cirurgia [6];

- Se surgir uma **pseudo-escara** (camada em forma de bastão, protruída na ferida, desenvolvida vários dias após o desbridamento) e permanecer mais do que 14 dias, o re-desbridamento deve ser considerado [6];

- Os **tratamentos de cicatrização e de prevenção de cicatrizes hipertróficas** devem começar logo após tratamento [6] e obedecem a protocolos-padrão em centros de queimados, a exemplo de massagens, pomadas, cintas de compressão, silicone, etc., mas o tratamento conservador prolongado pode induzir cicatrizes instáveis, pelo que será indicado um tratamento mais interventivo [8].

Após a aplicação de desbridante enzimático com bromelaína, pode haver necessidade de **enxertos**:

- Embora o desbridamento enzimático reduza o número e a superfície dos enxertos, o enxerto autólogo ou outras formas de reconstrução, inclusive a aplicação de substitutos dérmicos, devem ser realizados, se a cura estável não for expectável [6];

- Se houver resíduos de tecido dérmico, como se viu, pode ser necessária, excepcionalmente, pele homóloga [7];

- Se a cor do leito da ferida for vermelha, com círculos ou formas ovais de grande diâmetro, indiciando uma cura prolongada, o *enxerto* deve ser considerado [6];

- Se o desbridamento for eficaz, mas não houver derme viável, a cobertura definitiva com auto-enxerto deve ser realizada, após a preparação do leito da ferida [7];

- Se as feridas puderem cicatrizar sem auto-enxertos, os pensos de membrana e os aloenxertos podem ser usados [8];

- Entre a aplicação do desbridante enzimático com bromelaína e o *auto-enxerto*, em feridas que não cicatrizem espontaneamente, os aloenxertos podem ser usados temporariamente [8].

- Se não houver epitelização 21 dias após o desbridamento, é aconselhável o *enxerto* autólogo [6,8];

- Em queimaduras de espessura total da pele, a enxertia autóloga deve ser precoce, embora atrasada pelo menos dois dias após desbridamento [6,8];

- O tratamento conservador prolongado da cicatrização e da formação de cicatrizes hipertróficas pode induzir cicatrizes instáveis, pelo que deve ser reconsiderado um *auto-enxerto* [8].

A **opinião dos doentes** submetidos a desbridamento pelo desbridante enzimático com bromelaína raramente foi colhida, embora seja necessária [8].

2 - Analisar e comparar as metodologias utilizadas nos três consensos; analisar, comparar e sugerir alterações na formulação de afirmações/recomendações a submeter ao processo de acordo/desacordo dos peritos, em futuros consensos

Analisar e comparar as metodologias utilizadas nos três consensos

Em qualquer um dos três consensos, o desbridamento-padrão foi considerado a cirurgia convencional com bisturis de corte tangencial e/ou a hidrocirurgia e, sempre que aplicável, comparado com o desbridamento enzimático. Todos os peritos concordaram em aceitar que tudo o que não é exclusivo do desbridamento enzimático, segue a remoção-padrão de escaras de queimadura.

O primeiro consenso europeu debruçou-se sobre 68 afirmações/recomendações extraídas, na dependência da importância clínica, de publicações (entre 2000 e 2016, sujeitas a revisão por pares e revisão sistemática), agrupadas em 10 temas relacionados com o desbridamento enzimático.

Os 10 temas foram os seguintes: indicações, controlo da dor e anestesia, tempo de aplicação após queimadura, técnica de aplicação, controlo da ferida após a aplicação, *enxerto* após o desbridamento enzimático, hemorragia, relação custo-eficiência, estratégias de treino e aprendizagem, áreas de futura investigação.

A escolha das afirmações/recomendações e a seleção dos peritos incumbiram a dois autores do artigo, o primeiro e o sénior. Esta selecção respeitou os seguintes critérios: experiência clínica de desbridamento enzimático e respectivas publicações, reputação, diversidade da perícia no tratamento de queimaduras e importância como líderes de opinião neste tratamento. No seu conjunto, os peritos tinham uma experiência acumulada em mais do que 500 queimados tratados com desbridante enzimático com

bromelaína, eram cirurgiões plásticos e cirurgiões de queimados e um perito não era médico.

Foram integrados 10 centros, com um ou mais peritos por centro, mas cada centro com direito a um voto por cada afirmação/recomendação.

Atendendo à novidade e ao limitado número de publicações, o processo não permitiu medidas sistemáticas de consenso, através do método de Delphi, mas foi seguido um método modificado de Willy e Spellar, com alguns turnos, a exemplo de painéis de discussão e de votação.

Num primeiro turno, os peritos foram familiarizados com os níveis de evidência extraídos dos artigos da literatura, acima mencionados, visando uma sincronização das avaliações.

Num segundo turno, as 68 afirmações/recomendações foram submetidas ao painel de peritos, discutidas, comentadas e modificadas, visando a integração nas directrizes de consenso. Seguiu-se a votação e a versão final foi aceite e acordada por todos os peritos.

O algoritmo de acordo, baseado no método modificado de Willy e Stellar, estabeleceu um grau de acordo mínimo > 50%.

O segundo consenso europeu debruçou-se sobre 43 afirmações/recomendações, extraídas de 75 formuladas anteriormente, na dependência da importância clínica, de publicações (revisão sistemática de artigos sujeitos a revisão por pares, entre 2013 e 2018, para além do primeiro consenso europeu), agrupadas em 13 temas relacionados com o desbridamento enzimático.

Os 13 temas foram os seguintes: indicações, controlo da dor e anestesia, tempo de aplicação após queimadura, técnica de aplicação em regiões especiais, exames de imagem antes e depois do desbridamento enzimático, desbridamento enzimático em queimaduras major, preparação e aplicação do desbridamento enzimático, controlo da ferida imediatamente após a aplicação, *enxerto* após o desbridamento enzimático, controlo da ferida a médio e longo prazo, relação custo-eficiência, logística estratégias de treino e curva de aprendizagem, opinião dos doentes.

A escolha das afirmações/recomendações e a selecção dos peritos incumbiram a dois autores do artigo, o primeiro e o sénior. Esta selecção respeitou os seguintes critérios: experiência clínica de desbridamento enzimático e respectivas publicações, reputação, perícia no tratamento de queimados e importância como líderes de opinião neste tratamento. No seu conjunto, os peritos tinham uma experiência acumulada com

1232 queimados tratados com desbridante enzimático com bromelaína, eram cirurgiões plásticos, cirurgiões de queimados e especialistas de queimados.

Foram integrados 12 centros, com 1 ou mais peritos por centro, mas, uma vez mais, cada centro com direito a um voto por cada afirmação/recomendação.

Atendendo à novidade e ao limitado número de publicações, o processo não permitiu medidas sistemáticas de consenso, através do método de Delphi, mas foi seguido um método modificado de Willy e Stellar, com alguns turnos, a exemplo de painéis de discussão e de votação.

Num primeiro turno, foi apresentada aos peritos uma revisão sistemática sobre a remoção de escaras em queimados entre 2013 e 2018, para sincronização dos níveis de evidência; num segundo, foram discutidas, com partilha de experiências, as 75 afirmações/recomendações pré-formuladas, restando 43. Após breve período de nova reflexão, seguiu-se a votação e a versão final foi aceite e acordada por todos os peritos.

O segundo consenso europeu foi definido pela concordância de pelo menos 80% dos centros (dez no total de doze), quanto a cada uma das quarenta e três afirmações/recomendações avaliadas.

Os peritos italianos debruçaram-se sobre um questionário aberto elaborado pelos investigadores, após revisão sistemática de artigos publicados entre 2000 e 2017, respondendo, com base na experiência clínica, aos pedidos de informações e sugestões, todas analisadas e organizadas pelos investigadores, que resultaram em 27 afirmações/ recomendações.

Os 6 temas foram os seguintes: indicações, controlo da dor, tempo de aplicação após queimadura, técnica de aplicação, controlo da ferida após a aplicação, desastres com múltiplos queimados.

A selecção dos peritos incumbiu aos dois principais autores do artigo. Esta selecção respeitou os seguintes critérios: conhecimento relevante e alto grau de especialização em desbridamento enzimático, com experiência clínica provada neste tipo de desbridamento e publicações e apresentações em congressos, tal como os dois europeus.

No seu conjunto, os peritos tinham uma experiência acumulada de 1068 queimados tratados com desbridante enzimático com bromelaína.

O consenso incluiu 14 centros e, oriundos destes, 20 peritos; a cada centro, independentemente de ser representado por um ou mais peritos, foi atribuído um voto por cada afirmação/recomendação.

Seguindo o método de Delphi e a escala de acordo de Likert, nos três turnos, procurou-se um aperfeiçoamento de níveis sucessivos de consenso. No 2º turno, os investigadores principais elaboraram uma nova lista de afirmações/recomendações baseada nos resultados qualitativos do primeiro turno. Foi submetida a cada centro e respectivos peritos para que expressassem o grau de acordo/desacordo, usando a escala de Likert com 5 níveis. No 3º turno, mediante as respostas do turno anterior, foi sumariado o grau de acordo/desacordo, permitindo, assim, a cada centro que mudasse, eventualmente, a sua opinião.

O consenso italiano foi definido pela concordância de pelo menos 90% dos catorze centros, tendo como graus de concordância aceites, de acordo com a escala de concordância de Likert, a concordância (grau 4 em 5) ou a forte concordância (grau 5 em 5), quanto a cada uma das vinte e sete afirmações/recomendações avaliadas.

Ao compararem-se as afirmações/recomendações dos três consensos estudados, entre si e as informações contidas no resumo das características do medicamento, sobressaem os seguintes comentários:

As recomendações do RCM são muito menos do que as afirmações/recomendações contidas nos consensos.

Qualquer médico prescriptor ou aplicador de medicamentos está sujeito a responder, mesmo criminalmente, pela sua utilização, segundo o que está incluído nos respectivos RCM, pelo que o médico é obrigado a saber integralmente todos os RCM dos medicamentos que prescreve, sabendo nós que tal é humanamente impossível. Mas, já é possível saber, o que somente ocorre nos mais profissionais, as recomendações mais frequentes e mais graves.

Por outro lado, as recomendações inscritas nos RCM são da responsabilidade dos laboratórios da indústria farmacêutica que detêm as respectivas autorizações de introdução no mercado. Daí a forma sintética, assertiva e alertadora de possíveis problemas com a utilização dos mesmos. Em última análise, o laboratório é responsável por problemas relacionados com o uso do medicamento, desde que as informações não sejam as mais correctas, quer por erro, quer por omissão. As recomendações inscritas no RCM reproduzem as conclusões advindas dos ensaios clínicos que enformam o pedido de autorização de introdução no mercado (as primeiras três fases de ensaio clínico) e as notificações de reacções adversas e outros estudos que são realizados após o início da comercialização do produto (4ª fase do ensaio clínico).

Se o RCM contivesse todo o conhecimento sobre o medicamento, aquele não evoluiria. Neste sentido, os consensos, os trabalhos de investigação clínica, os ensaios clínicos, os relatórios de peritos sobre as notificações de reacções adversas, os relatórios epidemiológicos e outros tipos de estudos fornecem às entidades reguladoras dos medicamentos, aos médicos e aos laboratórios de indústria farmacêutica um manancial de conhecimentos que jamais seriam colhidos antes da elaboração do RCM.

Contudo, mesmo estes estudos devem obedecer a regras de contenção e de conformação com as recomendações contidas no RCM, sob pena dos responsáveis pela sua utilização serem passíveis de responder criminalmente.

Perante o exposto, facilmente se compreende que as recomendações do RCM são muito mais restritivas e em menor número do que as afirmações/recomendações de um consenso de peritos. Este dilui as possíveis responsabilidades, porque se baseia em votos secretos e numa conjugação de opiniões de autoridades no assunto, pelo que o conhecimento do medicamento evolui muito. Esta evolução com informações não contidas no RCM, pressupõe que os peritos e as suas equipas usaram abordagens não previstas no RCM, como por exemplo, as menções ao uso em crianças.

Ainda assim, mesmo entre os consensos, há diferenças assinaláveis, o que é compreensível, tanto mais que os peritos e os centros são muito distintos. Incompreensível é que entre os dois consensos europeus, um de 2017[6] e o outro de 2020[8], servindo-se este também do consenso anterior, não haja uma continuidade, i.e. há afirmações/recomendações do primeiro consenso que não constam no segundo e vice-versa. Poder-se-ia argumentar que novos assuntos interessaram os peritos e que alguns anteriores deixaram de os interessar, mas isto pode induzir em erro o leitor dos consensos, porque não está escrito que as afirmações/recomendações anteriores mantêm a sua atualidade, nem que deixaram de a ter.

O conjunto das afirmações/recomendações de cada um dos três consensos em estudo serviram para a proposta de directrizes dirigidas aos utilizadores do desbridamento enzimático: directrizes preliminares, no caso do primeiro consenso europeu e directrizes europeias, no caso do segundo consenso europeu e italianas, no caso do consenso italiano.

Embora as metodologias, as afirmações/recomendações e os critérios de consenso variem muito entre os três consensos, todas as afirmações/recomendações, no seu todo, deveriam ser reunidas, juntamente com o resumo das características do medicamento e deveriam ser apresentadas como um manual de utilização do desbridante enzimático. Foi o que propus no capítulo anterior.

Esta necessidade de apresentar, sintetizadas, as afirmações/recomendações de quatro documentos, num único manual, suscita uma crítica. De consenso para consenso, mudam as afirmações/recomendações e não são reapreciadas algumas das afirmações/recomendações anteriores, o que não deixa de confundir os utilizadores. Proponho que as afirmações/recomendações que não sejam novas, sejam reapreciadas (mantidas, negadas ou modificadas) ou mantidas, sem reapreciação, em cada novo consenso.

O manual de utilização, qual directriz global do uso do desbridante enzimático será, eventualmente, valioso porque: é da autoria de peritos muito considerados; resulta da opinião de representantes de dez (primeiro consenso europeu) doze (segundo consenso europeu) e de catorze (italiano) centros importantes; impõe um nível de consenso mínimo muito elevado entre os peritos envolvidos, escolhidos pela sua craveira profissional nesta área do saber; além do elevado grau de consenso, são raras as afirmações/recomendações nas quais falha o consenso mínimo e, na grande maioria, o consenso é máximo; o número cumulativo de doentes queimados que serviram de base aos três consensos foi superior a 500, no primeiro europeu, 1232, no segundo europeu e de 1068, no italiano.

No primeiro consenso europeu, foi atingida a concordância máxima, i.e. 10 votos concordantes, um voto por cada centro, num total de 10 centros, em todas as afirmações/recomendações, excepto em cinco, com 9 votos em 10, cujo critério mínimo de consenso previa uma votação de 5 votos em 10, pelo que todas foram consideradas consensuais.

No mesmo primeiro consenso europeu, outras 3 afirmações/recomendações mereceram a aprovação de 7 votos em 10, mas também foram consideradas consensuais.

Este nível de acordo (70%) não é aceite no segundo consenso europeu e no consenso italiano, mas integraram-se estes dados no manual, juntamente com os outros três documentos.

Seria muito importante questionar os votantes acerca dos motivos de voto positivo e negativo e deveriam ser convidados a votar cada uma das asserções constituintes de afirmações/recomendações complexas, em separado e estas, no seu todo, de acordo com o que vem desenvolvido de seguida.

Analisar, comparar e sugerir alterações na formulação de afirmações/recomendações a submeter ao processo de acordo/desacordo dos peritos, em futuros consensos.

No segundo consenso europeu, foi atingida a concordância máxima, i.e. 12 votos concordantes, um voto por cada centro, num total de 12 centros, em todas as afirmações/recomendações, excepto nas 18^a, 29^a e 37^a.

Nas três afirmações/recomendações anteriores, o consenso atingido é considerado significativo por haver 11 votos concordantes em 12 possíveis;

— Na afirmação/recomendação 4 - *O tratamento de ambulatório com desbridante enzimático, como caso de um dia, pode ser realizado, após cuidadosa selecção do doente com queimaduras minor, em experiente centro de queimados*, o consenso não atinge o mínimo significativo, ainda assim com 9 votos, menos um do que o mínimo aceitável, em 12 possíveis.

Assim, a frase é a única que não admite consenso, pelo que deveria ser reescrita da seguinte maneira:

— 4 - O tratamento de ambulatório com desbridante enzimático, como caso de um dia, não pode ser realizado, mesmo após cuidadosa selecção do doente com queimaduras minor, em experiente centro de queimados.

Todas as 43 afirmações/recomendações constantes do segundo consenso europeu, excepto a anterior, merecem ser directrizes do uso do fármaco, directo ou indirecto e integrei-as no manual que propus no capítulo anterior.

O consenso italiano atingiu a concordância máxima, i.e. 14 votos concordantes, todos com o nível 5 da escala de acordo de Likert com o grau máximo possível de 5, excepto:

— Na afirmação/recomendação 7 - *O desbridamento enzimático pode ser aplicado com segurança numa única aplicação numa área anatómica de não mais do que 15% da área de superfície corporal total, mas há dados indicando a segurança de uma única aplicação em superfícies maiores;*

— Na afirmação/recomendação 19 - *A aplicação-padrão do fármaco (espalhado na ferida com delimitação por vaselina, como barreira física) pode ser optimizada em termos de facilidade de uso e superfície de contacto com a área queimada, ao distribuí-lo primeiro numa gaze não aderente, de maneira a concentrá-lo com maior uniformidade na lesão, nas quais duas afirmações/recomendações o consenso atingido é*

considerado significativo por haver somente votos com graus de acordo de 5 e de 4, considerados os mínimos aceitáveis.

Na afirmação/recomendação 7, 11 votos eram de grau 5 e 3 de grau 4 e na afirmação/recomendação 19, 8 eram de grau 5 e 6 de grau 4.

Na afirmação/recomendação 4 - O desbridamento enzimático pode ser usado em pediatria com resultados satisfatórios mas é correntemente considerado um uso não incluído no RCM; há consenso, mas 8 votos são de grau 5, 5 de grau 4 e 1 de grau 3.

Todas as 27 afirmações/recomendações mereceram a aprovação significativa e podem fazer parte das directrizes, pelo que as integrei no manual que propus no capítulo anterior.

A menor concordância do que a máxima ou mesmo a ausência de consenso significativo poderão estar relacionadas, pelo menos em parte, com a desadequação de algumas afirmações inscritas em algumas afirmações/recomendações.

Mesmo com estas desadequações, os consensos deveriam prever a colheita de informações suplementares, após o tratamento de dados. Por exemplo, na afirmação/recomendação 18 do segundo consenso europeu, seria importante questionar os 12 votantes quanto à razão pela qual 11 responderam que concordavam com a afirmação e, 1, não. Esta negação poderia revelar uma experiência positiva com o uso de LDI, após a aplicação do fármaco, não tendo impacto na avaliação do presente consenso, mas podendo ajudar a configurar as afirmações/recomendações constantes do consenso seguinte. Em alternativa, poderia revelar um mal-entendido ou outro motivo insuspeito. As posições favoráveis dos 11 votantes também poderiam ser muito úteis, na medida em que poderiam revelar motivos distintos para a mesma afirmação.

Na afirmação/recomendação 29 do segundo consenso europeu, o voto negativo poderia revelar uma experiência distinta com o uso durante menos tempo do que 4 horas ou outro motivo insuspeito. Esta explicação poderia ser muito útil, à semelhança do que foi escrito para a afirmação/recomendação 18. Os 11 votos concordantes poderiam revelar detalhes ocultados pela frieza da votação.

Quanto à afirmação/recomendação 37, as considerações serão similares às expostas nos dois parágrafos anteriores.

Na afirmação/recomendação 4 do segundo consenso europeu, a não concordância mereceria a colheita dos motivos das votações, à semelhança do que vem sendo escrito, mas há uma outra razão adicional: a frase é complexa, inclui várias afirmações, o que pode condicionar uma concordância máxima em algumas das afirmações e a não concordância noutras. Perante este facto, a colheita dos motivos do

voto é ainda mais importante e os responsáveis pela escrita das afirmações/recomendações sujeitas a votação deveriam considerar as seguintes hipóteses que sugiro de seguida, para os futuros consensos:

- Cada afirmação/recomendação deve ser simples; se não for possível conter uma única afirmação/recomendação, serão permitidas votações para cada afirmação/recomendação simples e uma votação global para a afirmação/recomendação.

- Quanto às afirmações/recomendações 4, 7 e 19 do consenso italiano, as considerações são similares às expostas no parágrafo anterior.

Um consenso é uma ferramenta muito útil na escolha de propriedades do desbridamento enzimático, na adopção de medidas adjacentes à aplicação do fármaco e mesmo na adopção de directrizes. A utilidade depende da escolha das afirmações/recomendações em apreço, dos intervenientes e dos critérios mínimos de concordância. O consenso não utiliza variáveis quantitativas, antes variáveis qualitativas, o que diminui a força da prova. Todavia, um consenso pode ser uma opção muito valiosa, pelos seguintes motivos: os ensaios clínicos com queimados são difíceis, por não haver um número de acidentes que permita um estudo simultâneo, por não ser possível um ensaio cego ou duplamente cego, por não ser possível o placebo, por motivos éticos.

Os dois consensos em apreciação não obedeceram às mesmas regras de protocolo de realização.

No primeiro (2017) e no segundo (2020) consensos europeus, não foi utilizado o método de Delphi, no italiano (2020), foi. Os motivos para a não utilização deste método seriam os mesmos no consenso europeu e no italiano: o limitado número de publicações e a novidade do tratamento, com a escassez relativa do seu uso, acrescentaria eu.

O método de Delphi consiste na adopção de medidas sucessivas de consenso. Digamos que é um processo todo ele baseado em consensos, desde o primeiro turno, com as propostas de organização, classificação e escrita das afirmações/recomendações a ser avaliadas, passando pelo segundo turno, no qual os peritos atribuíram o grau de acordo, segundo a escala de Likert, de 5 graus, a cada uma das afirmações/recomendações em apreço. Embora os autores refiram que os resultados são quantitativos, esta designação pode induzir em erro. Na verdade, as variáveis são ordinais (5 graus de acordo, sendo o grau 5 um forte acordo, o 4, um acordo, o 3, uma indecisão, o 2, um desacordo e o 1, um forte desacordo) e não quantitativas. No terceiro turno, perante os resultados colhidos no turno anterior, os peritos eram convidados a

explicar as suas posições, sobretudo quando havia desacordo e a modificar o grau de acordo/desacordo.

Foi estabelecido que havia consenso, sempre que pelo menos 90% dos peritos atribuíssem o grau mínimo de acordo de 4, no turno 3. O consenso permitiu a organização de recomendações da Sociedade Italiana de Cirurgia de Queimados para a utilização de desbridamento enzimático.

Nenhum dos três consensos, os dois europeus e o italiano, usaram afirmações/recomendações comparativas explícitas entre o desbridamento enzimático e o desbridamento convencional, por escarectomia cirúrgica tradicional ou por hidro-cirurgia. Se houvesse afirmações/recomendações explícitas, comparando os três processos, as desvantagens excederiam as vantagens. Os votos de preferência enviesariam as restantes afirmações/recomendações. Os votantes seriam condicionados, mesmo quanto a afirmações/recomendações aparentemente neutras, pelos votos de preferência e os profissionais não votantes perderiam a sua autonomia de julgamento ou poriam em causa a justeza dos votos. Bem andaram os organizadores dos três consensos em não se deixarem enredar por esta comparação.

Contudo, quando os votantes se debruçam sobre afirmações/ recomendações, é impossível que não comparem, implicitamente, os métodos de desbridamento. Sem questionar o profissionalismo e a isenção dos peritos, é humano que haja vieses. Se um método, mormente o desbridamento enzimático, for mais rápido, menos exigente em esforço mental e físico, for mais inovador, o que é mais atractivo para algumas personalidades e menos para outras, exigir menos stress da equipa, todas estas características e outras podem condicionar, involuntariamente, as respostas dos votantes.

3 - Propor, brevemente, alguns dados relacionados com um ensaio clínico comparativo entre os desbridamentos enzimático e cirúrgico convencional.

As variáveis quantitativas têm uma força intrínseca maior do que as ordinais e estas maior do que as qualitativas.

Nem todas as afirmações/recomendações, a exemplo das contidas nos consensos acima estudados, permitem o uso das primeiras variáveis, mas as que permitem, integradas num ensaio clínico, aumentariam a fiabilidade dos resultados e, por consequência, a força das conclusões, inibindo muito os vieses.

Desde que haja um protocolo inadequado, uma deficiente execução, uma incorrecta conclusão ou muitas outras fragilidades, mesmo com o recurso a variáveis quantitativas e a um ensaio clínico, também sobressairão vieses, com duas desvantagens adicionais: o muito maior gasto e a inutilidade dos resultados e das conclusões.

O ensaio clínico focado na avaliação comparativa de dois métodos de desbridamento, o enzimático e o cirúrgico convencional, traz dificuldades muito acrescidas. O uso de placebo é, eticamente, reprovável. A ocultação do tipo de tratamento aos dois principais intervenientes é impossível: quer o doente (estudo cego), quer o queimado e o médico (estudo duplamente cego) sabem qual o tratamento usado. O número de queimados e a natureza do tratamento, sempre com pressão de tempo, num único centro ou em vários centros, em simultâneo, não permite um ensaio clínico simultâneo, com randomização.

Sugiro um ensaio clínico multicêntrico, com duas vantagens: o aumento pronunciado de doentes queimados; a inclusão de um número muito maior de experientes profissionais, com experiências muito diversas. No entanto, um ensaio clínico multicêntrico tem as seguintes desvantagens: aumento dos custos, dificuldade em harmonizar critérios entre sensibilidades, culturas e, práticas distintas. Se for sequencial, ensaio clínico multicêntrico sequencial, tem as seguintes vantagens: substituição da randomização, face a um número reduzido de queimados e aumento da população destes.

Em cada centro, um doente queimado com lesão de 2º grau é tratado com desbridante enzimático, o seguinte, com cirurgia convencional, o seguinte com desbridante enzimático e assim sucessivamente. A população de queimados a sujeitar a ensaio clínico é dividida em duas sub-populações: uma com tratamento precoce (< 72 h, após a lesão de queimadura), outra com tardio (> 72h). A sequenciação será autónoma para cada sub-população., i.e. o queimado há menos de 72h será tratado com desbridante enzimático com bromelaína, o seguinte com cirurgia convencional, o seguinte com desbridante enzimático com bromelaína e assim sucessivamente.

O agente de queimadura será exclusivamente térmico, com líquido fervente. O líquido fervente é considerado uma indicação para desbridamento enzimático, mas está referida alguma resistência ao desbridante enzimático com bromelaína.

Os critérios de inclusão principais são os seguintes:

1 - Idade superior a 17 anos;

- 2 - Lesão de queimadura há menos de 72h ou há mais de 72h;
- 3 - Queimadura térmica por líquido fervente;
- 4 - Queimadura de grau 2, profunda;
- 4 - Ausência de infecção cutânea;
- 5 - Ausência de comorbilidades.

Os critérios de exclusão principais são os seguintes:

- 1 - Todos os que não se integram nos critérios de inclusão;
- 2 - Todos os que não obedecem à sequenciação, seja por que motivo for, sendo obrigatório colher todos os dados, como se integrassem o ensaio clínico.

A ocultação será praticada a nível dos investigadores, havendo dois grupos de investigadores que desconhecem o tipo de tratamento utilizado, as chaves de correspondência dos centros, dos respectivos peritos e dos doentes. Um grupo de investigadores recebe todos os dados da avaliação, trata-os e dispõe-nos para o segundo grupo tratar resultados, escrever conclusões e publicar.

Exemplos de variáveis quantitativas: tempo que medeia entre a lesão, o tratamento, a cicatrização e a data de alta; profundidade das escaras por LDI, antes e depois do tratamento; profundidades das lesões.

Todas as exceções que não integrem a sequenciação, seja qual for o motivo e este deve estar claramente descrito, são estudadas como se do ensaio clínico fizessem parte, sem contudo serem incluídas em qualquer dos quatro grupos de estudo: queimados (sempre por líquido fervente) tratados precocemente com desbridante enzimático, queimados tratados precocemente com cirurgia convencional, queimados tratados tardiamente com desbridante enzimático e queimados tratados tardiamente com cirurgia convencional.

Todas as intercorrências devem ficar cuidadosamente descritas, mesmo que não relacionadas com a queimadura ou o tratamento.

As conclusões do ensaio clínico devem ser comparadas com as equivalentes afirmações/ recomendações dos consensos, podendo apoiá-las ou contrariá-las, neste caso por haver um resultado coincidente, mas muito acentuado ou inverso.

Os ensaios clínicos jamais substituem os consensos, ambos se complementam.

Os efeitos tardios decorrentes de qualquer dos tratamentos, cirúrgico ou enzimático, devem ser cuidadosamente inscritos, mesmo à *posteriori*, nos dados clínicos dos queimados sujeitos a ensaio.

4 - Analisar os resultados e a discussão dos autores de um estudo *in vitro*, o qual parece contrariar a preservação do tecido dérmico viável pelo Nexobrid®, propor explicações alternativas e sugerir novos estudos.

In vitro, em meio de cultura, a fluorescência (quanto maior a intensidade da fluorescência, maior a viabilidade) de fibroblastos tratados com Nexobrid® é: anulada, com concentrações entre 10^{-2} e 10 mg/mL; muito variável, consoante os dados humanos, sendo inibida com concentrações entre 10^{-3} e 10^{-4} mg/mL; praticamente não alterada, com a menor concentração utilizada, a de 10^{-5} mg/mL.

In vitro, em solução salina tamponada com fosfatos, a fluorescência de fibroblastos tratados com desbridante enzimático com bromelaína é muito reduzida com qualquer concentração utilizada.

A fluorescência é muito reduzida com concentrações elevadas de desbridante enzimático com bromelaína (entre 10^{-3} e 10^{-4} mg/mL), estejam os fibroblastos diluídos em meio de cultura ou em solução salina tamponada com fosfatos, sem fibroblastos (viabilidade morfológica, ao microscópio) em ambos os líquidos de diluição.

A menor concentração utilizada (10^{-5} mg/mL) de desbridante enzimático com bromelaína diminui a viabilidade dos fibroblastos, mais nos diluídos em solução tamponada com fosfatos (menor fluorescência relativa e sem morfologia normal, sem forma e sem densidade normais) do que em meio de cultura (fluorescência menos inibida e morfologia normal).

In vitro, em qualquer dos dois líquidos de diluição, a fluorescência dos queratinócitos tratados com desbridante enzimático com bromelaína é anulada com concentrações $< 10^{-2}$ mg/mL.

As menores concentrações utilizadas (entre 10^{-5} e 10^{-3} mg/mL) de desbridante enzimático com bromelaína diminuem a viabilidade dos queratinócitos, em qualquer dos líquidos de diluição (menor fluorescência), menos em meio de cultura (forma normal, no intervalo das referidas concentrações), mais em solução tamponada com fosfatos (forma normal, em concentração de 10^{-5} mg/mL).

In vitro, em solução salina tamponada com fosfatos durante 4h, macrófagos não tratados com desbridante enzimático com bromelaína tornam-se inviáveis, i.e. quase sem fluorescência e sem macrófagos.

Em relação ao controlo, a maior concentração utilizada (10 mg/mL) de desbridante enzimático com bromelaína diminui/anula a fluorescência dos macrófagos diluídos em meio de cultura e, as menores (entre 10^{-1} e 1 mg/mL) também, enquanto a viabilidade morfológica (forma e densidade) é normal, independentemente da concentração. Quando os fibroblastos são diluídos em meio de cultura e não são tratados com desbridante enzimático com bromelaína, a fluorescência mantém-se elevada.

Com colheitas periódicas de líquido extracelular da ferida de queimadura tratada com o medicamento, o desbridamento enzimático é completo até às 3 horas e desaparece às 4 horas, mantendo-se completo no grupo-controlo.

Os autores propõem as seguintes explicações:

a - O medicamento é tóxico para queratinócitos e fibroblastos, assim como para muitas outras células não cutâneas. Poderia, como a papaína, cindir as proteínas das junções apertadas entre queratinócitos.

b - O líquido extracelular da ferida de queimadura diluiria a concentração do medicamento, visto que, *in vitro*, concentrações entre 10^{-1} e 10mg/mL são tóxicas para os queratinócitos e fibroblastos, enquanto *in vivo* até concentrações de 100 mg/mL não são. Esta diluição poderia derivar da exsudação massiva em feridas de queimadura, do espaço intra para o extracelular. Todavia, *in vitro*, os autores demonstram que, mesmo uma elevada diluição do medicamento, ainda cursa com toxicidade.

c - A falta de nutrientes em feridas de queimadura tem um efeito negativo sobre a viabilidade celular visto que, com concentrações do medicamento inferiores a 10^{-3} mg/mL, queratinócitos e fibroblastos sobrevivem menos em solução salina tamponada com fosfatos do que em meio de cultura, contendo este muitos nutrientes e um ambiente saudável. Na ferida de queimadura, haverá falta de nutrientes, por sua vez dependente do grau de agressão nas 3 zonas da queimadura. Em solução salina tamponada com fosfatos, a maior sobrevivência de queratinócitos do que fibroblastos poderia dever-se à maior resistência em condições de falta de nutrientes.

d - Os macrófagos expressos na ferida de queimadura aguda poderiam inibir o desbridamento enzimático, através de citocinas inflamatórias que oxidam o meio, o que

é adverso para os macrófagos e o meio oxidado poderia, por sua vez, activar os macrófagos.

Comentários

A viabilidade é avaliada por duas variáveis celulares principais: a intensidade da fluorescência e a morfologia. Uma vez, as alterações morfológicas (forma e densidade) surgem sem diminuição da fluorescência, outras vezes, ocorre a situação inversa, outras ainda, coexistem ambas as alterações.

A presumível toxicidade do desbridante enzimático com bromelaína sobre queratinócitos e fibroblastos é atestada de duas maneiras: pelo efeito, i.e. pela diminuição da viabilidade celular, avaliada quer pela diminuição da fluorescência quer, por vezes, pelas alterações morfológicas das células; pela relação entre a dose ou a concentração do medicamento e o efeito causado nas células, que neste caso obedeceria a uma relação directa entre o efeito (diminuição da viabilidade) e a concentração ou a dose, cumulativas, logo também dependentes do tempo (exposição) ou independentes do tempo, logo singulares; toxicidade também muito sustentada no modelo *in vitro*, o qual afasta a possibilidade de um efeito alérgico ou idiossincrático, embora afaste menos a possibilidade de um efeito irritativo ou mesmo de um efeito tardio.

A toxicidade não está demonstrada com os dados disponíveis.

As concentrações entre 10^{-2} e 10 mg/mL e concentrações inferiores a 10^{-2} mg/mL provocam a anulação da fluorescência emitida, respectivamente, por fibroblastos e por queratinócitos.

No caso dos fibroblastos, como varia muito (a fluorescência), consoante os dadores humanos, sendo inibida com concentrações entre 10^{-3} e 10^{-4} mg/mL, independentemente do líquido de diluição, sempre sem fibroblastos, não havendo, na prática, a alteração da fluorescência com a concentração de 10^{-5} mg/mL, não é possível assegurar-se que haja uma relação entre o efeito e a concentração, dependente desta última. No caso dos queratinócitos, não fica demonstrada uma curva efeito-concentração dependente desta última, porque a anulação da fluorescência ocorre com concentrações inferiores a 10^{-2} mg/mL.

Para tanto, dever-se-ia colher uma amostra de fibroblastos de cada indivíduo, cultivá-la, dividi-la, após cultura, em partes iguais, sendo cada parte posta em contacto com, pelo menos, oito ou nove concentrações (entre 10^{-3} e 10^{-5} mg/mL). Se houver uma

curva efeito-concentração dependente desta última, fica provada a existência de toxicidade.

O mesmo se deveria praticar com queratinócitos, mas procurando concentrações com diminuição progressiva da fluorescência, na mesma com oito ou nove concentrações inferiores a 10^{-5} mg/mL.

Se o efeito for máximo, com qualquer das duas populações celulares, sem uma curva, haverá um efeito tóxico, que qualquer fármaco possui, mesmo que seja muito inócuo, neste caso com concentrações não reprodutíveis *in vivo*, a não ser sem intuito terapêutico ou seja com intuito de causar dano.

Um assunto relacionado com este, prende-se com a relevância clínica da anulação da fluorescência *in vitro*. Se a concentração do medicamento *in vitro* for da mesma ordem de grandeza da concentração atingida pelo medicamento *in vivo*, o estudo terá interesse óbvio, se for muito maior *in vitro*, o estudo tem um interesse muito relativo. *In vivo*, a concentração do medicamento pode atingir até 100 mg/mL. Esta será muito diluída pela intensa exsudação, com a extrusão de volumes massivos de líquido intracelular para o compartimento extracelular. Os autores não referem qual a ordem de grandeza da concentração do medicamento no líquido extracelular, após aquele processo de fluxo transmembranar.

Proponho que seja avaliada a evolução desta concentração do medicamento no líquido extracelular de doentes queimados, em função do período de tempo entre a lesão e a aplicação do medicamento, durante a aplicação e no período de tempo posterior a esta. A colheita de líquido extracelular deverá ser realizada em diversos pontos aleatórios, inclusive em restos desbridados e em distintas profundidades.

Além da influência diluidora do exsudato sobre a concentração do desbridante enzimático com bromelaína em contacto com células da derme, os autores do artigo valorizam outros factores, a exemplo da influência dos nutrientes existentes no líquido extracelular, os quais poderiam inibir o efeito tóxico do medicamento, ao conferirem às células agredidas uma maior resistência à perda de viabilidade. Para tanto os autores destacam a diferença de comportamentos entre a diluição do medicamento em soro salino tamponado com fosfatos e em meio de cultura.

In vitro, a concentração elevada (entre 10^{-2} e 10mg/mL) de medicamento causa a perda quase total da fluorescência em fibroblastos, esteja o desbridante enzimático com bromelaína em contacto com o meio de cultura ou com a solução, o que poderia dever-se à importância decisiva da concentração tóxica e menos à influência dos nutrientes. Todavia, proponho que seja medida a perda progressiva da fluorescência,

desde a aplicação do medicamento até à perda máxima da fluorescência, em ambos os líquidos de diluição. Somente esta abordagem poderá confirmar a influência dos constituintes dos líquidos no efeito final. Mais proponho que aos líquidos sejam retirados e adicionados nutrientes, para melhor se avaliar a importância relativa no efeito final de perda extrema da fluorescência.

Estes dados serão muito importantes, quando se aplica o medicamento *in vivo*.

Mais proponho que seja medida a concentração de medicamento ligado a metais ou a macromoléculas, porque esta perda do estado livre poderá implicar uma diminuição efectiva da concentração do medicamento em contacto com as células, o que poderá constituir um factor adicional, não mencionado pelos autores, da inibição da perda da fluorescência. Também proponho que seja medido o pH dos líquidos e que seja alterado, de maneira a avaliar a influência deste no efeito de perda da fluorescência.

Com uma concentração reduzida do medicamento (10^{-5} mg/mL), avalia-se melhor a influência da constituição do líquido na perda de viabilidade dos fibroblastos, visto que em meio de cultura esta perda é muito menor (menor inibição da fluorescência e morfologia normal) do que em solução salina tamponada com fosfatos (fluorescência inibida vs. Controlo, mas maior do que em meio de cultura, sem forma e sem densidade normais).

Além disto, este estudo deve ser completado com a imersão de fibroblastos em cada um dos líquidos, sem adição de medicamento e deve ser medida a queda de fluorescência com o tempo, o que ajuda a estabelecer a importância relativa do medicamento, dos nutrientes e do pH na diminuição da fluorescência.

Os queratinócitos parecem ser menos resistentes à perda de fluorescência do que os fibroblastos, visto que com as concentrações inferiores a 10^{-2} mg/mL do medicamento em qualquer dos dois líquidos, a fluorescência atinge sempre o valor mais baixo, mas a forma celular é normal com concentrações entre 10^{-3} e 10^{-5} mg/mL, em meio de cultura e somente com concentração de 10^{-5} mg/mL, em solução tamponada com fosfatos.

Muito importante será medir estes diferentes comportamentos acima descritos em células cultivadas oriundas de feridas de queimadura e de regiões normais de cada um dos doentes.

Também deveriam ser avaliados todos estes comportamentos, ao longo do tempo, antes da aplicação do medicamento, durante o tempo de contacto, desde os tempos iniciais até às 4 h, durante tempos de contacto mais prolongados do que 4 h e após a retirada do medicamento, quer *in vitro*, quer *in vivo*.

Nesta experiência, *in vitro*, o medicamento não está complexado por gel, podendo haver maior disponibilidade, o que pode condicionar uma maior concentração em contacto com as células do que *in vivo*, quando está ligado a gel.

Os macrófagos são muito mais resistentes à perda de fluorescência causada pelo medicamento. Somente em contacto com solução salina tamponada com fosfatos, sem medicamento, durante 4 horas, os macrófagos tornam-se inviáveis, pelo que os autores somente usaram meio de cultura. Isto prova que os macrófagos são muito mais sensíveis à solução salina tamponada com fosfatos do que os fibroblastos ou os queratinócitos.

A concentração maior, de 10mg/mL, denotou uma perda de fluorescência em relação ao controlo. As concentrações mais baixas (10^{-1} e 1 mg/mL) não mostraram diferença de fluorescência com os macrófagos-controlo. Ao microscópio, a forma e a densidade dos macrófagos foram sempre normais, independentemente da concentração do medicamento.

5 - Desenvolver um fluxograma do processo de desbridamento enzimático pelo Nexobrid®, antes, durante e após a aplicação

A preparação, aplicação e, após esta, o acompanhamento do desbridamento pelo Nexobrid®, estão bem descritos, em alguns documentos, mas o fluxograma que proponho (ve. Anexos) é mais intuitivo.

Conclusões

Face aos seguintes problemas, sugiro as seguintes soluções:

A dispersão de informação muito importante, relacionada com afirmações/recomendações, dirigida aos utilizadores do Nexobrid® como desbridante enzimático de feridas de queimadura, é reunida num único documento, qual manual de utilização, embora se remeta sempre para os documentos originais (primeiro e segundo consensos europeus, consenso italiano e RCM), para que não haja erros.

O segundo consenso europeu e o consenso italiano, embora aquele tenha incluído o primeiro na sua bibliografia, não integram as afirmações/recomendações constantes neste, quer reavaliadas, quer não, o que dificulta a consulta dos utilizadores. As afirmações/recomendações de consensos anteriores deveriam constar nos consensos posteriores, mesmo que fosse com uma nota de não responsabilidade por não ter sido reavaliada a afirmação/recomendação. Somente não deveriam constar aquelas que foram reescritas ou reavaliadas no novo consenso.

Os métodos usados no processo de consenso e os critérios de avaliação são muito diferentes e também não será fácil chegar-se à unanimidade, mas propõe-se que as variáveis ordinais sejam preferidas às qualitativas e que o consenso seja praticado em todas as fases do processo, desde a escolha de afirmações/recomendações a serem votadas, passando pelo processo de acordo e pela redação final, embora as sugestões do parágrafo seguinte não sejam menos importantes.

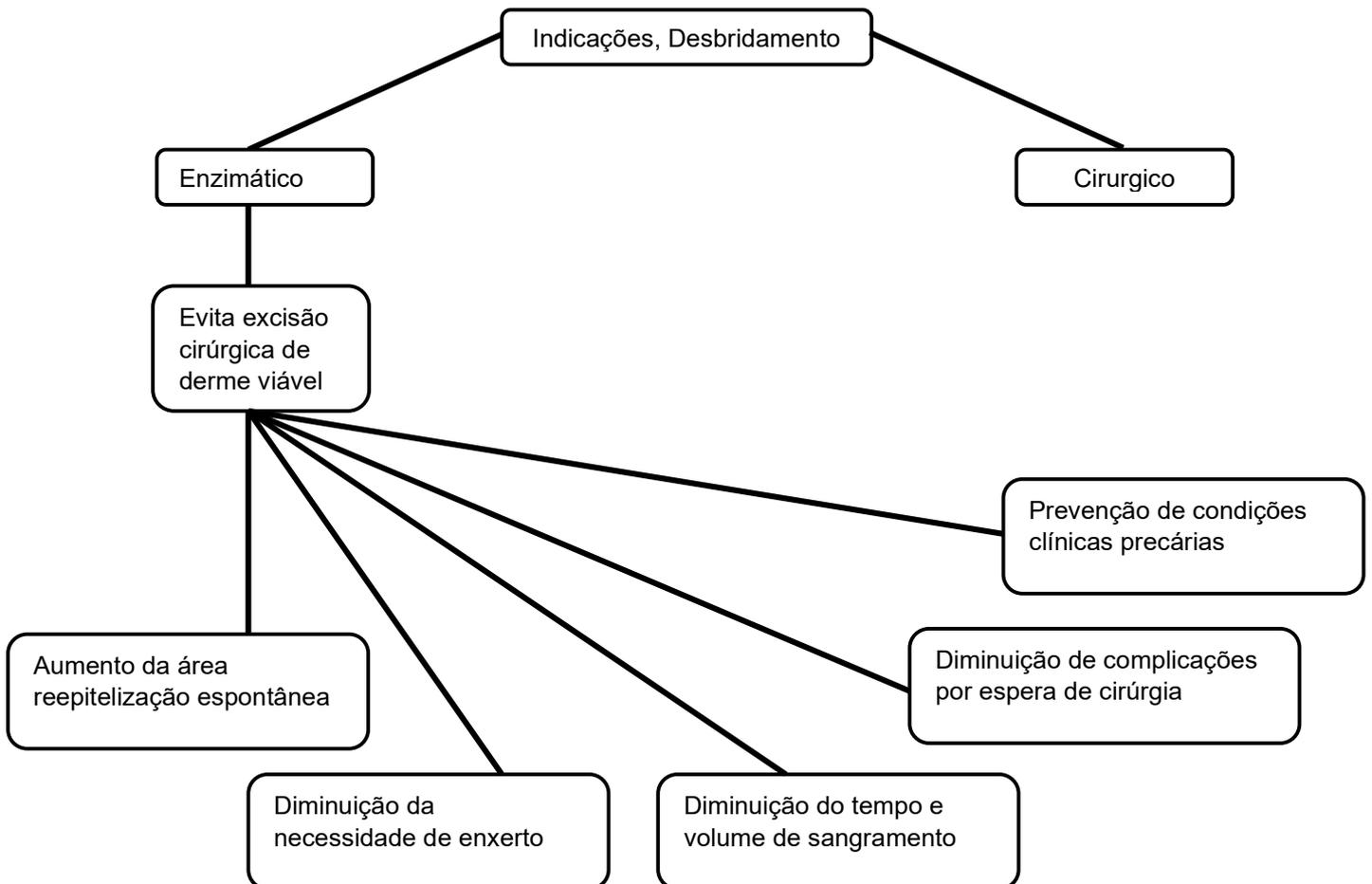
Algumas afirmações/recomendações de consensos são frases complexas com mais do que uma asserção, dificultando a interpretação dos utilizadores e deixando-nos na dúvida se os votos discordantes derivam de um menor consenso quanto a pelo menos uma das asserções ou a diferenças de interpretação ou outras confusões, pelo que se propõe que as afirmações/recomendações sejam asserções simples ou, em alternativa, complexas com uma votação para cada asserção contida na mesma frase e uma votação global para toda a frase, convidando os votantes discordantes e os maioritários a explicarem o sentido do voto.

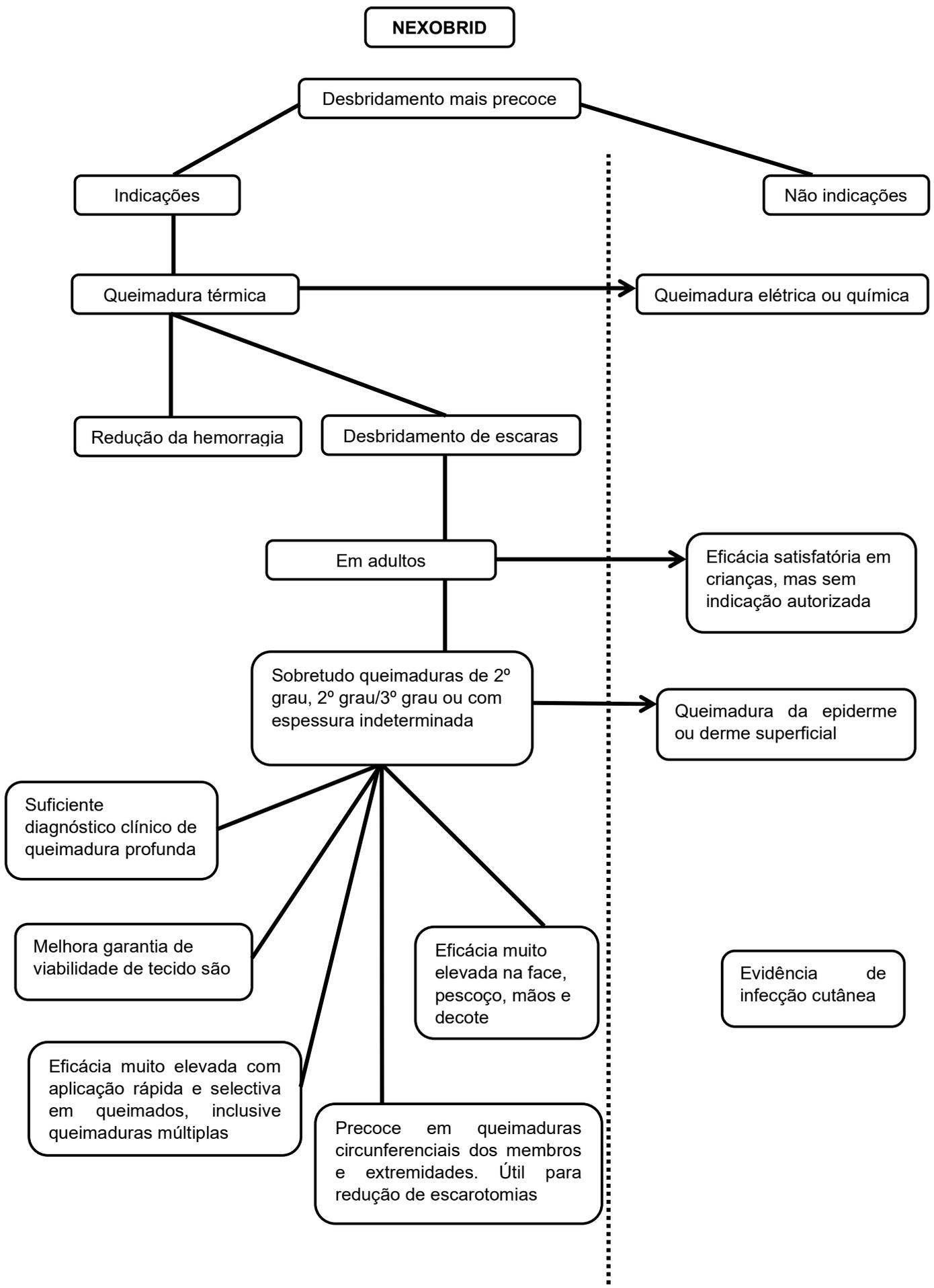
Um consenso, por muito importante que seja —e é—, não previne vieses decorrentes de vários factores e da não utilização de variáveis quantitativas, pelo que um ensaio clínico poderia ser muito útil. Mas, o ensaio é difícil, porque a simultaneidade de doentes queimados, mesmo em centros distintos não é praticável e a ocultação é impossível, em grande medida e o uso de placebo não é ético, pelo que se propõe um ensaio com as seguintes características principais: multicêntrico, sequencial, em

queimaduras de 2º grau, tratadas com cirurgia convencional ou com desbridante enzimático com bromelaína, com ocultação do mecanismo desbridante aos investigadores, os quais não contactam com os doentes, considerando-se algumas variáveis quantitativas, a exemplo do número, da dimensão e da profundidade das escaras.

Anexos

1 - Fluxograma (ve. objectivo 5)





2 - Técnica aplicação desbridante

TÓPICOS:

Antes

1 – Controlo da dor

2- Limpeza padrão da ferida e prevenção de infecção

3- Limpeza minuciosa da ferida

4- Preparação da área da ferida para receber o desbridante

5- Preparação do desbridante

Durante

6- Aplicação do desbridante e adjuvantes

6a- Monitorização do doente

Após

7- Controlo da dor

8- Paragem do desbridamento

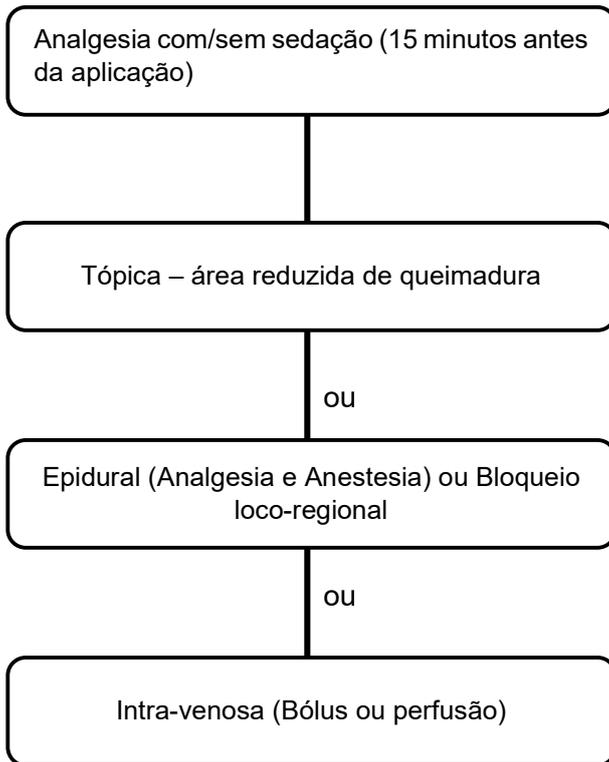
9- Prevenção de infecção

10- Avaliação da ferida (Eventualmente redesbridamento ou enxerto)

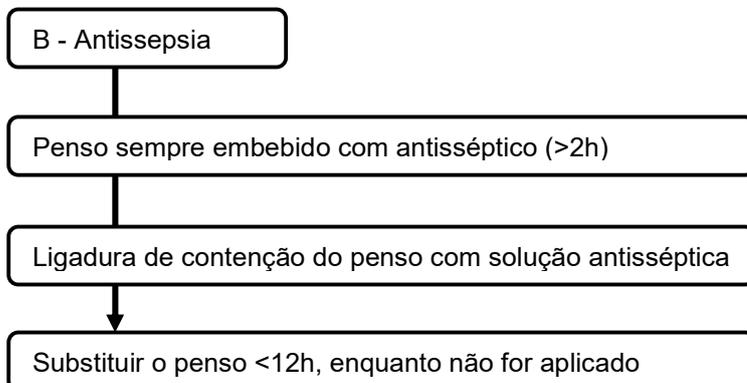
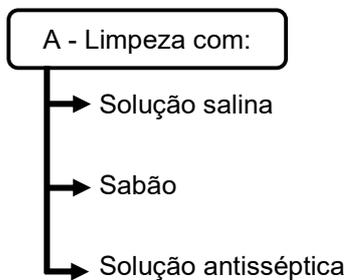
4- Preparação da área da ferida para receber o desbridante

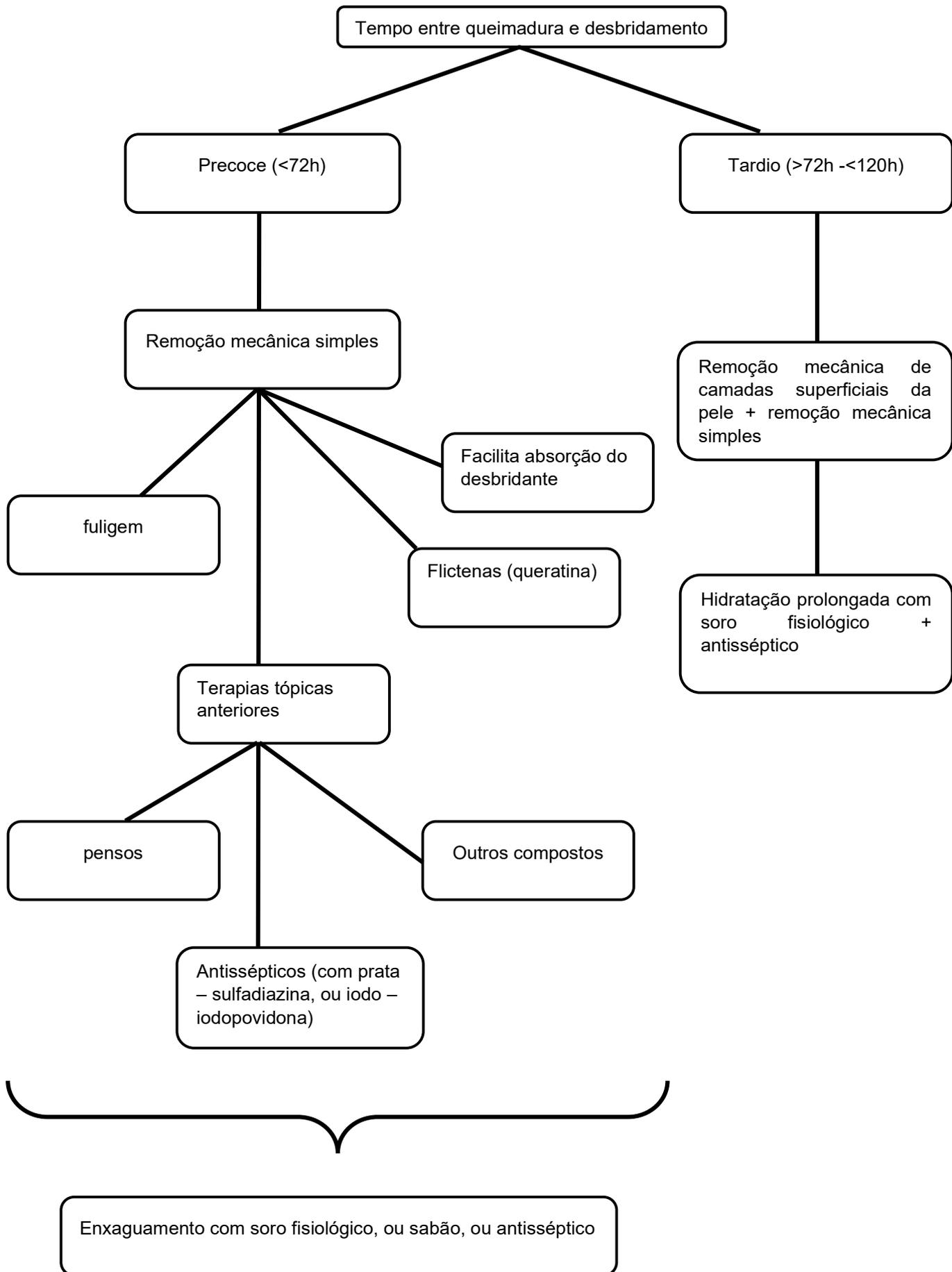
12- Monitorização do doente

1 - Controlo da dor

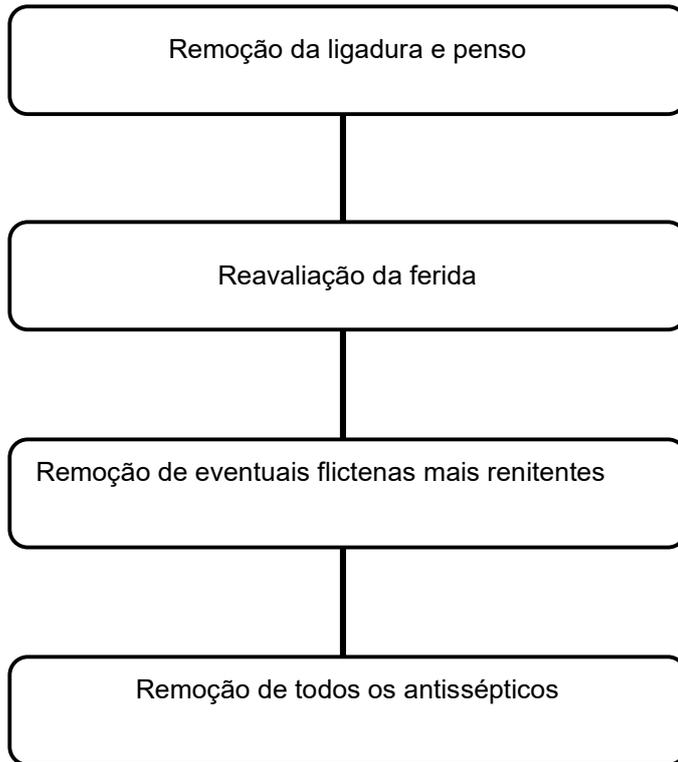


2 - Limpeza – Padrão da ferida e prevenção de infecção

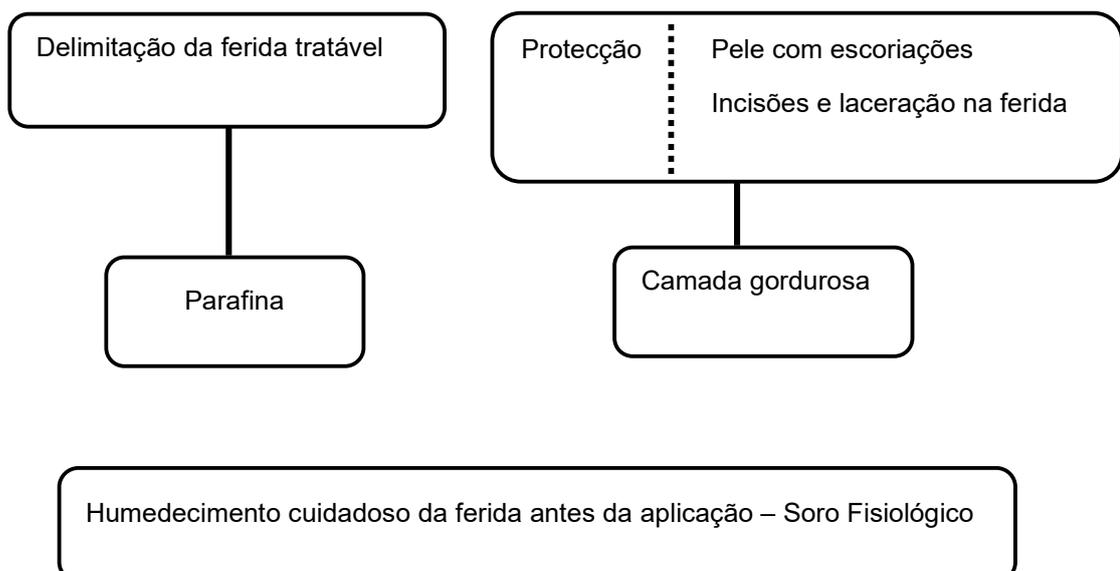




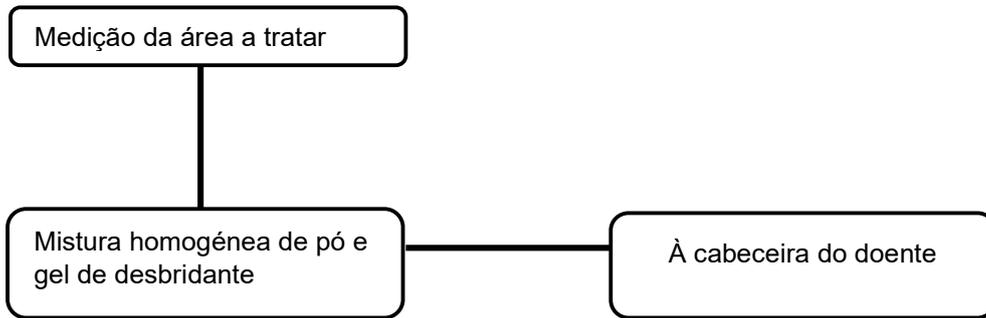
3 – Limpeza minuciosa da ferida



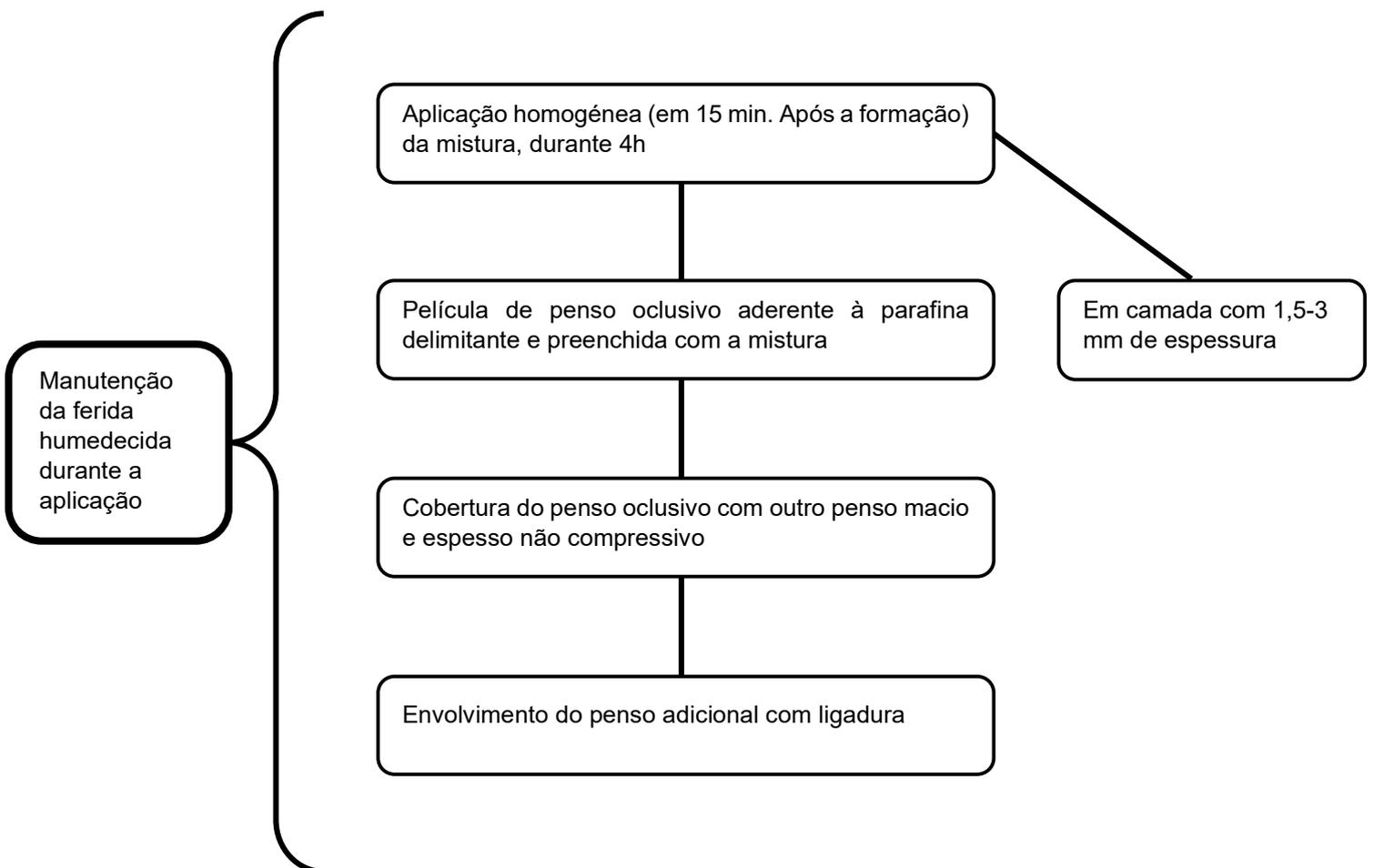
4 - Preparação da área da ferida para receber o desbridante



5 – Preparação do desbridante



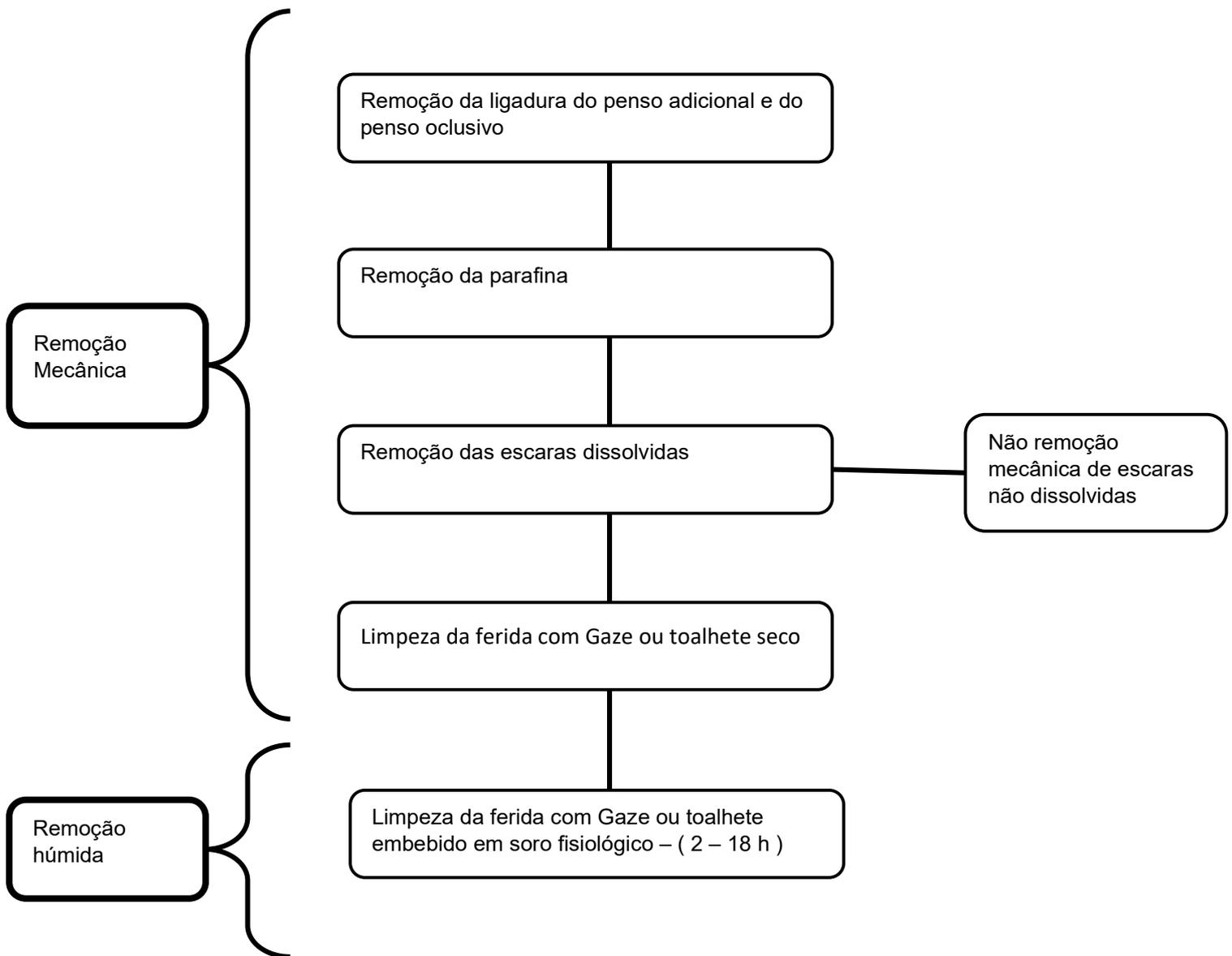
6 – Aplicação do desbridante e adjuvantes



7 – CONTROLO DA DOR

Repetir Passo 1

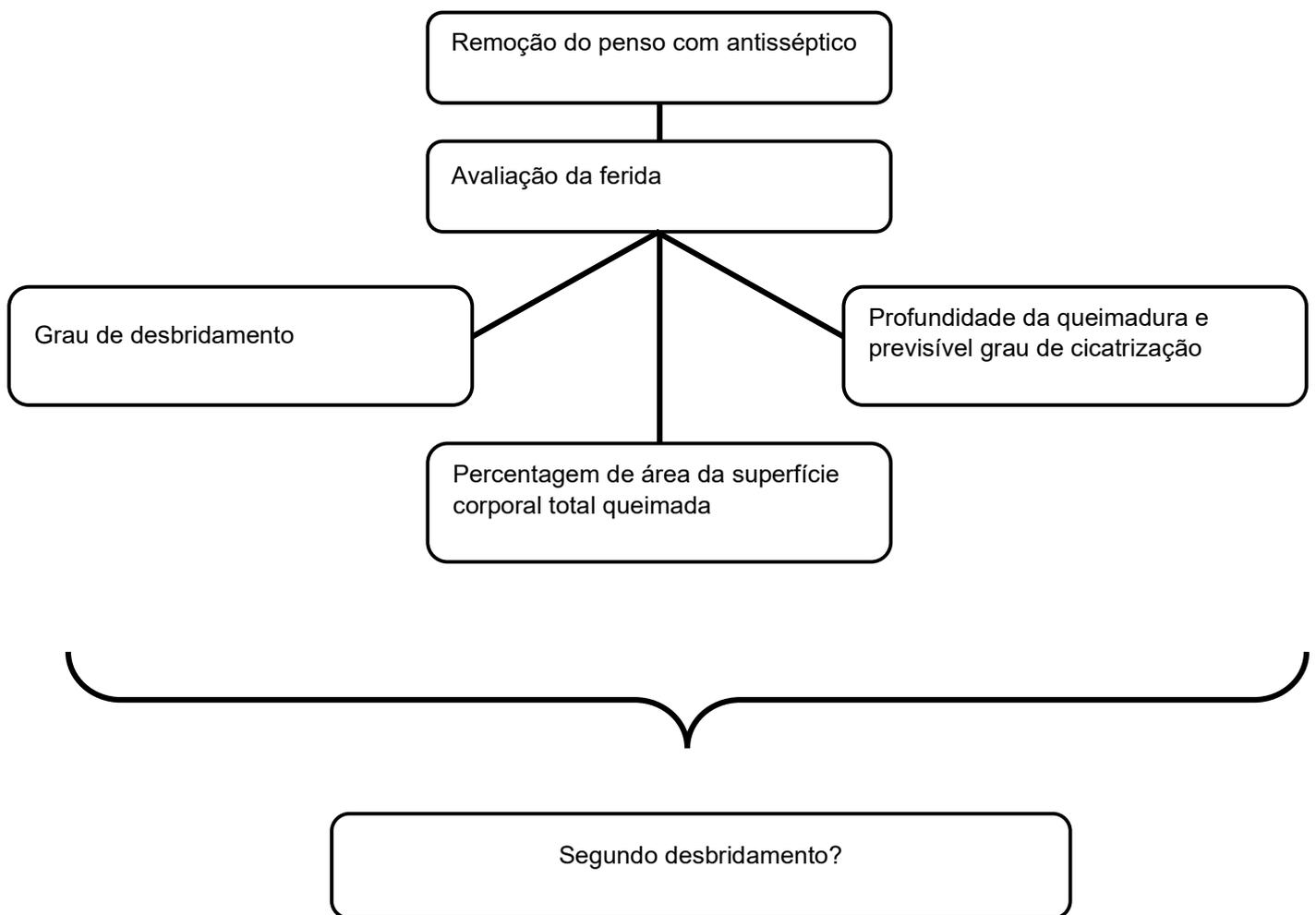
8 – PARAGEM DO DESBRIDANTE



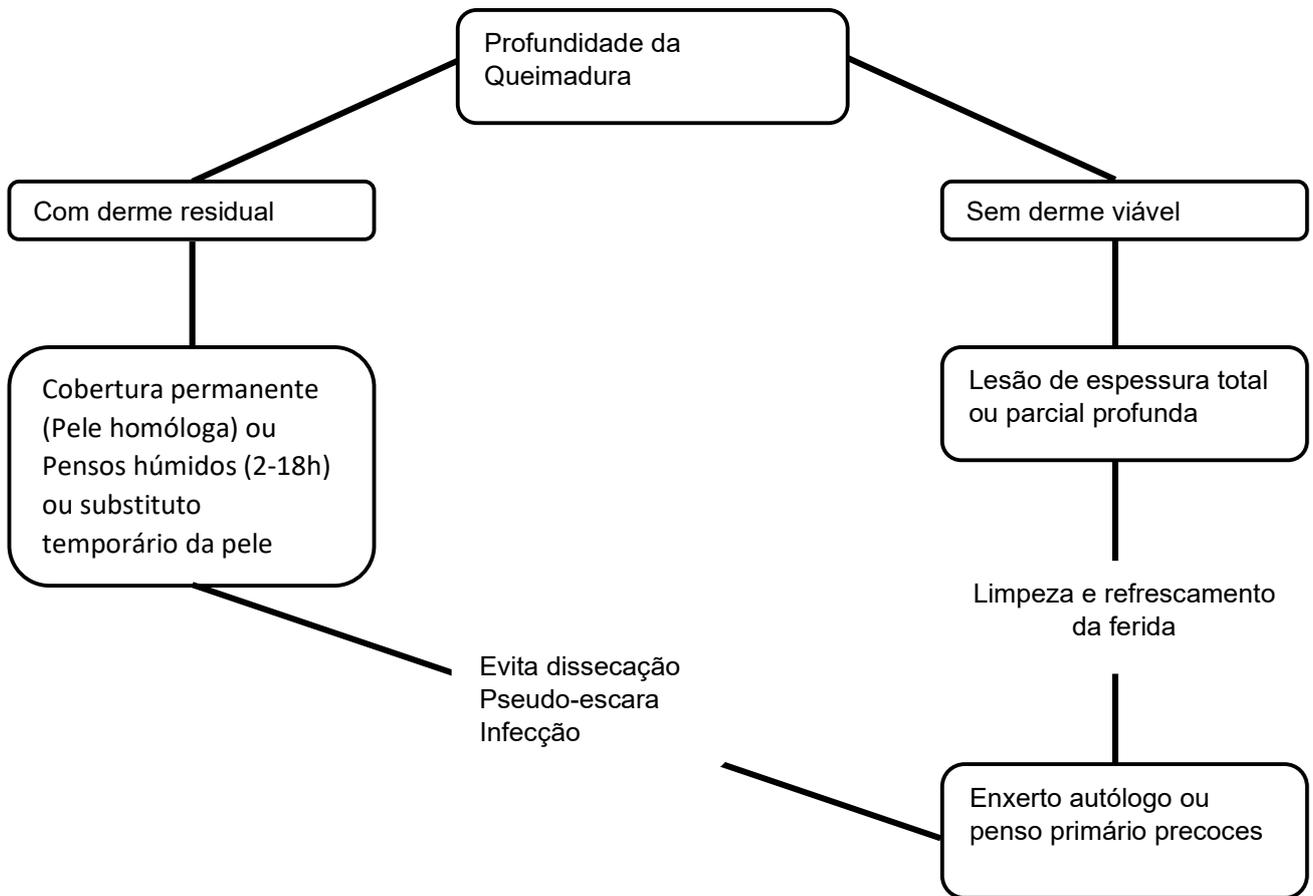
9 – PREVENÇÃO DE INFECCÃO

Aplicação de penso embebido com antisséptico durante 2h

10 – AVALIAÇÃO DA FERIDA E EVENTUAL REDESBRIDAMENTO



11 – Cicatrização



3 - Segurança

Alergias (No desbridamento)

Inclusive Graves com Anafilaxia

- Erupção cutânea
- Eritema
- Hipotensão arterial
- Taquicardia

Tipo retardadas

Queilite – Exposição prolongada

Após exposição oral

Após exposição ocupacional repetida (Vias aéreas)

Por inalação – Bromelaína

Tipo imediato

Anafilaxia e outras imediatas

Broncospasmo

Angiedema

Urticária

Reacções mucosas

Reacções gastrointestinais

Prevenção de alergias

- Contraindicação em alergias à bromelaína, ananás, papaína e à reexposição a esta sensibilização cruzada entre bromelaína, papaína, proteínas látex, veneno abelha, e pólen oliveira.

Não inalar pó de Nexobrid®, lavar com água qualquer pó na pele e olhos, por mais de 15 minutos.

4 – Texto de apoio ao Fluxograma

A área da qual se deseja remover a escara deve ser delimitada com uma barreira adesiva com pomada estéril de parafina, aplicada alguns centímetros fora da área a tratar, com um dispensador. A camada de parafina não deve estar em contacto com o leito da ferida, para evitar a cobertura de escaras, o que isolaria estas do contacto directo com o desbridante enzimático com bromelaína.

Para se prevenir a abrasão da pele em contacto inadvertido com o concentrado e a hemorragia do leito da ferida, áreas da ferida com lesões agudas, tais como lacerações ou incisões de escarotomia, deveriam ser protegidas com uma camada de uma pomada gordurosa estéril ou com compressa gordurosa (ex: gaze com petrolato).

A solução isotónica de cloreto de sódio, a 9mg/mL (0,9%), deveria ser borrifada na ferida de queimadura. A ferida deve ser mantida húmida durante o processo de aplicação.

Dentro do período de 15 min. após a mistura (consistência homogénea), o desbridante enzimático com bromelaína deve ser aplicado, com uma espessura de 1,5 a 3 mm, na ferida humedecida da queimadura .

Cobre-se a ferida com um filme oclusivo (compressa estéril), evitando-se a manutenção de ar sob este, mantendo o ambiente anaeróbio. Uma leve pressão da compressa oclusiva na área de contacto com a barreira adesiva assegura a adesão entre o filme oclusivo e a barreira adesiva estéril e permitirá a contenção completa do desbridante enzimático com bromelaína na área a tratar.

A ferida com filme oclusivo deve ser coberta com um penso macio e espesso, não compressivo, mantido no local com uma ligadura, mantidos durante 4h.

No processo de remoção, analgésicos devem ser administrados profilaticamente.

Após as 4h de tratamento, o filme oclusivo deve ser removido com técnicas assépticas.

A barreira adesiva deve ser removida com um instrumento afiado estéril (ex: espátula para baixar a língua).

A escara dissolvida deve ser removida da ferida, limpando-a com um instrumento afiado estéril.

A ferida deve ser cuidadosamente limpa, primeiro com uma gaze seca, grande e estéril ou um guardanapo, depois com uma gaze ou guardanapo humedecidos com

uma solução salina a 9mg/mL (0,9%), estéril. A área tratada deve ser esfregada até ao aparecimento de uma superfície rosada com pontos hemorrágicos ou tecido esbranquiçado. O acto de esfregar não remove escara aderente não dissolvida em áreas em que a escara persiste.

Uma compressa humedecida com uma solução antisséptica deve ser aplicada mais 2h.

No cuidado da ferida após o desbridamento, a área tratada deve ser imediatamente coberta com substitutos temporários ou permanentes de pele ou compressas, para se prevenir a desidratação, a formação de pseudo-escara e/ou a infecção.

Antes de uma cobertura permanente de pele ou de um substituto temporário de pele serem aplicados numa área recentemente desbridada, enzimaticamente, uma compressa húmida-seca deve ser aplicada.

Antes da aplicação dos enxertos ou de compressa primária, o leito da ferida desbridada deve ser limpo e refrescado, escovando ou raspando, para permitir a adesão da compressa.

Feridas com áreas de espessura completa e queimaduras profundas deveriam receber *auto-enxertos* tão cedo quanto possível, após o desbridamento. Deveriam ser aplicadas coberturas de pele permanentes (ex: auto-enxertos) em feridas parcialmente profundas, logo após o uso de desbridante enzimático com bromelaína (secção 4.4).

Cada embalagem de gel ou de gel reconstituído deveria ser usada num único doente.

Agradecimentos

Ao orientador do presente trabalho de finalização do mestrado, Prof. Doutor José Luís de Almeida Cabral e ao co-orientador, Dr. Miguel Francisco Garcez Palha Pessoa Vaz, mais entusiastas do que tutores prestimosos, dedico este esforço final.

Aos familiares mais próximos, pais, irmã, sobrinhas e cunhado, pilares do percurso escolar, antes e durante o curso de medicina, dedico o esforço de vida.

Nunca demais, ao pai, pelas virtudes, princípios, honra, verdade e amor que me dedicou em silêncio e palavras, ausência e presença, repreensão e entusiasmo, confiança ora juntos, ora solitariamente em mim. Em esforço desmesurado, nunca me mediu, sempre me acrescentou, nunca me iludiu, sempre consumou, cumpriu-se e cumpriu-nos, família, num compromisso heroico. Abraçando os momentos de adversidade, em momento algum me abandonou, e se além há mar e tempestade, aqui, nele, há terra firme. Hoje estou pronto para navegar, levo a bússola do seu amor, na memória, o porto seguro do seu abraço.

À mãe, pela força que me dedicou antes do meu primeiro suspiro de vida, que a mim nada custou, e já nem me lembro, mas foi a única vez que alguém ficou feliz por eu aparecer, sem dizer uma palavra, sem conseguir andar e sem roupa. Pelas velas acesas de esperança e confiança, que iluminaram as noites escuras. Tenho uma má notícia. Temos de encontrar espaço, lá em casa, para 65 cadeiras, um estágio programado e uma tese. Em breve cumprimos o combinado há 6 anos.

A toda a equipa médica do serviço de Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Estética do Centro Hospitalar e Universitário da Universidade de Coimbra, dedico o muito que aprendi.

Aos professores e colegas amigos dedico toda a medicina aprendida, mesmo a que não consta nos livros.

Dedico o muito esforço acima não descrito à médica não diplomada, Nossa Senhora da Imaculada Conceição.

Referências

- [1] M. Grishkevich V, Grishkevich M. *Plastic and Reconstructive Surgery of Burns, An Atlas of New Techniques and Strategies*. 1st ed. Springer; 2018.
- [2] McLaughlin E, Paterson A. *Burns: Prevention, Causes & Treatment*. New York, USA: Nova Science Publishers Inc; 2012.
- [3] Herndon D. *Total Burn Care*. 5th ed. Elsevier; 2017.
- [4] Kenawy M, Abdel-Hamid Y. Maggot Therapy “Use of Fly Larvae for Treatment of Wounds”- A Review. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, E Medical Entomology & Parasitology* 2020;12:1–10.
<https://doi.org/10.21608/eajbse.2020.104166>.
- [5] Shih T, Khan S, Shih S, Khachemoune A. Fish Pedicure: Review of Its Current Dermatology Applications. *Cureus* 2020. <https://doi.org/10.7759/cureus.8936>.
- [6] Hirche C, Citterio A, Hoeksema H, Koller J, Lehner M, Martinez JR, et al. Eschar removal by bromelain based enzymatic debridement (Nexobrid®) in burns: An European consensus. *Burns* 2017;43:1640–53. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.07.025>.
- [7] Ranno R, Vestita M, Maggio G, Verrienti P, Melandri D, Orlandi C, et al. Italian recommendations on enzymatic debridement in burn surgery. *Burns* 2021;47:408–16. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.07.006>.
- [8] Hirche C, Kreken Almeland S, Dheansa B, Fuchs P, Governa M, Hoeksema H, et al. Eschar removal by bromelain based enzymatic debridement (Nexobrid®) in burns: European consensus guidelines update. *Burns* 2020;46:782–96. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.03.002>.
- [9] CHMP. Nexobrid®, Concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain. n.d.
- [10] Schulz A, Fuchs PC, Oplaender C, Valdez LB, Schiefer JL. Effect of Bromelain-Based Enzymatic Debridement on Skin Cells. *Journal of Burn Care & Research* 2018;39:527–35. <https://doi.org/10.1093/jbcr/irx011>.
- [11] Guimarães S, Moura D, Soares da Silva P. *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 6th ed. Porto: Porto Editora; 2014.
- [12] Laurence B, Hilal-Dandan R, Knollman B. *Goodman and Gilman’s the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13e. 13th ed. 2018.
- [13] Rodgers M, Thomas S, Harden M, Parker G, Street A, Eastwood A. Developing a methodological framework for organisational case studies: a rapid review and consensus development process. *Health Services and Delivery Research* 2016;4:1–142. <https://doi.org/10.3310/hsdr04010>.
- [14] Foth T, Efstathiou N, Vanderspank-Wright B, Ufholz L-A, Dütthorn N, Zimansky M, et al. The use of Delphi and Nominal Group Technique in nursing education: A review. *International Journal of Nursing Studies* 2016;60:112–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2016.04.015>.

- [15] Humphrey-Murto S, Varpio L, Wood TJ, Gonsalves C, Ufholz L-A, Mascioli K, et al. The Use of the Delphi and Other Consensus Group Methods in Medical Education Research. *Academic Medicine* 2017;92:1491–8.
<https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000001812>.
- [16] Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AM, et al. Defining consensus: A systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *Journal of Clinical Epidemiology* 2014;67:401–9.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.12.002>.
- [17] Departamento de Farmacovigilância da empresa: MediWound Germany GmbH.
INFORMAÇÃO DE SEGURANÇA DIRIGIDA AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE EM UNIDADES ESPECIALIZADAS PARA QUEIMADOS QUE PODERÃO UTILIZAR E/OU PRESCREVER NEXOBRID® (concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína) 2021.