



Universidade de Brasília – UnB
Campus Gama – FGA
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica

**ANÁLISE TERMOGRÁFICA DE ÚLCERAS DO TIPO PÉ
DIABÉTICO EM TRATAMENTO COM O PROTOCOLO RAPHA[®]
COMPARADO AO PADRÃO OURO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

CARLEIDE DOS SANTOS MOIZINHO

Orientador: DR. JAIR TRAPÉ GOULART
Coorientadora: DRA. SUÉLIA DE SIQUEIRA RODRIGUES FLEURY ROSA



UNB – UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FGA – FACULDADE GAMA



**ANÁLISE TERMOGRÁFICA DE ÚLCERAS
DO TIPO PÉ DIABÉTICO EM TRATAMENTO COM O
PROTOCOLO RAPHA[®] COMPARADO AO PADRÃO OURO DO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE**

CARLEIDE DOS SANTOS MOIZINHO

ORIENTADOR: DR. JAIR TRAPÉ GOULART

COORIENTADORA: DRA. SUÉLIA DE SIQUEIRA RODRIGUES FLEURY
ROSA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM
ENGENHARIA BIOMÉDICA

PUBLICAÇÃO: 136A/2021

BRASÍLIA/DF, JANEIRO DE 2021

UNB – UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FGA – FACULDADE GAMA

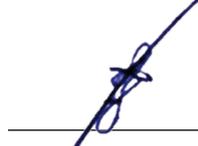
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

ANÁLISE TERMOGRÁFICA DE ÚLCERAS
DO TIPO PÉ DIABÉTICO EM TRATAMENTO COM O
PROTOCOLO RAPHA[®] COMPARADO AO PADRÃO OURO DO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE

CARLEIDE DOS SANTOS MOIZINHO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SUBMETIDA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

APROVADA POR:



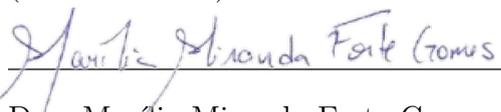
Dr. Jair Trapé Goulart

(Orientador)



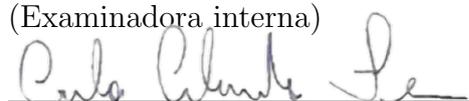
Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

(Coorientadora)



Dra. Marília Miranda Forte Gomes

(Examinadora interna)



Dr. Carlos Alexandre Ferri

(Examinador externo)

FICHA CATALOGRÁFICA

MOIZINHO, CARLEIDE DOS SANTOS

Análise Termográfica de Úlceras do Tipo Pé Diabético em Tratamento com o Protocolo Rapha[®] Comparado ao Padrão Ouro do Sistema Único de Saúde [Distrito Federal], 2021.

85p., 210 × 297 mm (FGA/UnB Gama, Mestrado em Engenharia Biomédica, 2021).

Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica, Faculdade UnB Gama, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica.

- | | |
|-----------------------|--------------------|
| 1. Termografia | 2. Ensaio clínico |
| 3. Fotobioestimulação | 4. Cicatrização |
| I. FGA UnB/UnB. | II. Título (série) |

REFERÊNCIA

MOIZINHO, CARLEIDE DOS SANTOS (2021). Análise Termográfica de Úlceras do Tipo Pé Diabético em Tratamento com o Protocolo Rapha[®] Comparado ao Padrão Ouro do Sistema Único de Saúde. Dissertação de mestrado em engenharia biomédica, Publicação 136A/2021, Programa de Pós-Graduação, Faculdade UnB Gama, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 85p.

CESSÃO DE DIREITOS

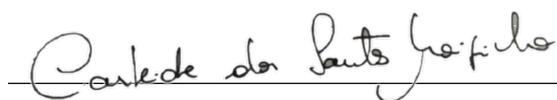
AUTOR: Carleide dos Santos Moizinho

TÍTULO: Análise Termográfica de Úlceras do Tipo Pé Diabético em Tratamento com o Protocolo Rapha[®] Comparado ao Padrão Ouro do Sistema Único de Saúde

GRAU: Mestre

ANO: 2021

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta dissertação de mestrado e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.



carleidester@gmail.com

Brasília, DF – Brasil

Dedico este trabalho aos meus filhos, que são meu incentivo para cada passo, sonho e vida. Por me fazerem acreditar e ser a mãe incrível que vocês vêem e ter a certeza de que no final tudo dará certo, porque Deus cuida de nós. Amo vocês, Arthur Bastos e Bernardo Bastos.

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo dom da vida, pela presença real em mim e pelo inspirar dos sonhos.

Aos meus amados filhos que me inspiram, me apoiam e são a expressão do amor para a vida e são a dádiva de Deus para minha vida.

À minha família que sonha com os que sonham e estão comigo mesmo quando não mereço tê-los.

À Ingrid, minha amiga amada, que me faz acreditar sempre que sou capaz além do que percebo, você é a Graça real de Deus em minha vida.

À professora Concepta Margaret McManus Pimentel, por gentilmente ceder a câmera termográfica FLIR T420, indispensável para a realização deste trabalho.

Ao meu professor orientador Jair Trapé Goulart, que me ensina e me ensinou tanto de ciência, e além dela, me fez ver a vida através deste processo.

À professora Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa, que me deu a rica oportunidade de fazer parte deste projeto incrivelmente difusor de esperança, ciência e resultados e me fez acreditar e ver além do horizonte.

Ao professor Cristiano Jacques Miosso pela rica contribuição a este trabalho, pela dedicação, ensino e acolhimento, o senhor é inspiração de competência.

Ao professor Adson Ferreira da Rocha, pelo carinho, dedicação, orientação e intervenção, o senhor me fez experimentar a grandeza do milagre.

Ao Saulo, meu orientando, de graduação que me apoiou com tanto apreço neste processo. Desta caminhada saíram processos sólidos e de grande avanço acadêmico.

Aos professores e funcionários do PPGEB, por cada acolhida, ensinamento, orientação.

Aos amigos que mesmo não estando junto em cada fase, vibram, torcem e se alegram com esta conquista.

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença que apresenta várias complicações crônicas, entre as quais a mais recorrente é a úlcera do pé diabético (UPD). A UPD apresenta alta taxa de mortalidade e morbidade, bem como eleva consideravelmente os custos do tratamento da pessoa com o DM. Para o enfrentamento deste grave problema de saúde pública, são variadas as iniciativas e propostas de intervenção, que vão desde protocolos, medicamentos tópicos, até tecnologias de alto custo. Todavia, os tratamentos atuais não têm sido efetivos para a diminuição da cronicidade da UPD, o que pode estar associado a descontinuidade da terapêutica para o autocuidado do indivíduo. No campo da Engenharia Biomédica, o protocolo de tratamento com fotobioestimulação associado ao látex, tem apresentado grande expectativa de inovação, resolução e baixo custo para o tratamento da UPD, pois entre seus eixos formadores está a construção com biomembrana natural e componentes eletrônicos de fácil acesso. Este protocolo tem demonstrado excelentes resultados no tempo de fechamento da lesão, aspecto epitelial e envolvimento familiar e individual do paciente no que tange ao seu autocuidado. Assim, neste trabalho, buscamos uma melhor precisão e maior confiabilidade na avaliação do processo de cicatrização da UPD, utilizando a termografia para 12 participantes (9 homens e 3 mulheres), um subgrupo do ensaio clínico Rapha[®] durante o período de 45 dias, em dois ambulatórios do pé diabético do Distrito Federal. As lesões destes participantes foram tratadas ou com o tratamento convencional do sistema único de saúde (SUS), padrão ouro ou com o novo protocolo Rapha[®]. Ao longo do processo a evolução da ferida foi acompanhada tanto com a medição de área quanto por registro termográfico. Ao final do estudo identificamos uma maior velocidade de fechamento das feridas que foram tratadas pelo protocolo Rapha[®] o que foi acompanhado por alterações térmicas identificadas principalmente nos primeiros 15 dias de tratamento. Assim, nossos resultados indicam que a maior eficiência do protocolo Rapha[®] vá para além de uma consequência natural do maior autocuidado e acompanhamento mais próximo da equipe médica, haja visto que sua maior efetividade foi acompanhada de alterações em um importante marcador fisiológico, a temperatura.

Palavras-chave: Termografia. Ensaio clínico. Fotobioestimulação. Cicatrização

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a pathophysiological condition associated with several chronic complications. The most recurrent long-term complication of DM is the diabetic foot ulcer (DFU). This neuropathy reduces the ability to feel pain, allowing minor wounds to remain undiscovered enough to progress to important injuries. The DFU increases the mortality rate of DM patients and raises treatment costs. Several initiatives have been proposed to alleviate this public health issue, including new treatment strategies, topical drugs, and high-cost technologies. However, current treatments have not been effective for reducing the chronicity of DFU, which may be associated with low patient adherence to the therapy and the self-management of the condition. Biomedical Engineering has brought new solutions to the DFU treatment, such as the association between the photobiostimulation and the natural latex membranes. The Rapha[®] project was responsible for developing this technology that adds a natural biomembrane and regular electronic components to create a new innovative solution for DFU treatment. The Rapha[®] protocol has demonstrated excellent results in reducing the total time needed for wound healing, the quality of reepithelization, and the patients and their family's involvement in the DFU care. Thus, in this work, we applied thermography as a tool for a more precise and reliable evaluation of the DFU healing process thru the Rapha[®] protocol. A total of 12 patients (9 men, 3 women) were enrolled in this study. The trial was conducted at the Hospital Regional do Gama and the Hospital Regional da Asa Norte, both in the Federal District, Brazil. The DFUs were treated either with conventional SUS treatment (gold standard) or with the new Rapha[®] protocol. Throughout the trial, we monitored the evolution of the DFU with both area measurement and thermographic recording. At the end of the study, we identified a shorter closure time for DFUs treated with the Rapha[®] protocol, accompanied by thermal changes, mainly in the first 15 days of treatment. Therefore, our results indicate that the efficacy of the Rapha[®] protocol was not only caused by the higher quality in the self-management of the DFUs and closer monitoring by the medical team, but it caused physiological changes during the wound healing. In other words, the greater efficacy of the Rapha[®] protocol was accompanied by changes in a relevant physiological marker, the temperature.

Keywords: Thermography. Clinical trial. Photobiostimulation. Wound healing.

SUMÁRIO

1	Introdução	1
1.1	Justificativa	2
1.2	Objetivos	3
1.2.1	Objetivo Geral	3
1.2.2	Objetivos Específicos	3
2	Referencial Teórico	4
2.1	O Diabetes Mellitus e Suas Complicações	4
2.2	Úlcera do Pé Diabético	6
2.3	Autocuidado e Interdisciplinaridade	7
2.4	Tratamentos Convencionais	10
2.5	Tecnologias Associadas ao Tratamento de Úlceras do Pé Diabético	11
2.5.1	Oxigenioterapia Hiperbárica	11
2.5.2	Fototerapia e Rapha [®]	12
2.5.3	Termografia por Infravermelho	13
3	Materiais e Métodos	15
3.1	Coleta e Análise de Dados	15
3.2	Equipamentos para Obtenção das Imagens Termográficas	17
3.3	Procedimentos Experimentais	19
3.4	Análise das Imagens Termográficas	21
3.4.1	Descrição Geral das Imagens Obtidas	21
3.4.2	Segmentação das Imagens Térmicas	22
3.4.3	Informações de Temperatura Extraídas das Imagens	26

3.5	Análises Estatísticas	26
4	Resultados	28
4.1	Caracterização da Amostra	28
4.2	Fechamento das Úlceras	29
4.3	Avaliação Termográfica	32
4.4	Avaliação dos Histogramas	34
5	Discussão	37
5.1	Evolução das Lesões Estudadas	37
5.2	Processos de Cicatrização	39
5.3	Limitações do Estudo	41
6	Conclusões e Trabalhos Futuros	42
	Lista de Referências	42
	Apêndice A	51
	Apêndice B	74
	Apêndice C	85

LISTA DE TABELAS

3.1	Critérios de inclusão dos participantes da pesquisa.	16
3.2	Critérios de exclusão dos participantes da pesquisa.	17
3.3	Configurações das câmeras óptica e termográfica utilizadas para coletas das imagens do experimento.	21
3.4	Registro representativo das médias das temperaturas e respectivos desvios padrões, de um participante experimental no decorrer do protocolo aplicado e distinção das áreas analisadas, a saber: anatômica, saudável e lesão. Temperatura média \pm desvio padrão.	26
4.1	Características dos participantes submetidos ao tratamento padrão ouro do SUS e ao protocolo Rapha [®] . AAS: ácido acetilsalicílico; ECA: enzima conversora da angiotensina; PDE: fosfodiesterase.	28
4.2	Área das úlceras medidas do início do tratamento (D0) até 45 dias (D45) de tratamento com o protocolo padrão do Sistema Único de Saúde (SUS) e o dispositivo Rapha [®] . Dados mostrados como média \pm erro padrão da média.	29
4.3	Fechamento percentual das úlceras do dia 15 (D15) ao dia 45 (D45) de tratamento com o protocolo padrão ouro do SUS e o dispositivo Rapha [®] . Dados mostrados como média \pm erro padrão da média.	30

LISTA DE FIGURAS

2.1	Diagrama metodológico do autocuidado. Fonte: Adaptado e editada a partir do Caderno de atenção básica n° 35, Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica.	9
3.1	Organograma da coleta da área da lesão no <i>software</i> ImageJ. A sequência esquemática mostra o passo-a-passo do uso das ferramentas específicas utilizadas para a obtenção da área da ferida na primeira avaliação do desfecho primário da amostra.	16
3.2	Câmera Térmica Flir T420 utilizada para coleta de imagens termográficas durante o ensaio clínico, das UPDs. Imagem divulgada em www.flir.com	17
3.3	Tela com registro da imagem termográfica da lesão em membro inferior direito, região plantar com a amostragem de diferentes temperaturas em diferentes cores com base na barra lateral (referência). Na parte inferior da imagem está a descrição das configurações de emissividade, ponto do foco infravermelho, resolução e data da criação da imagem. Sistema Tools Flir T420.	18
3.4	Exemplo de imagem termográfica com representação de diferentes temperaturas com base em diferentes cores, segundo o mapa de cores indicado pela barra. Imagem do membro inferior direito, região plantar.	19
3.5	Registro representativo da área da ferida de um participante do grupo controle no início do tratamento (D0) e sequencialmente após 15 (D15), 30 (D30) e 45 (D45) dias de tratamento. Membro inferior direito, região plantar. A área da lesão está demarcada em vermelho nas fotos da coluna da direita, em alusão ao procedimento realizado no <i>software</i> ImageJ.	20
3.6	Registro representativo da área da ferida de um participante do grupo experimental no início do tratamento D0 e sequencialmente após o tratamento D45. Membro inferior direito, região plantar. A imagem foi registrada o <i>software</i> da câmera termográfica FLIR.	22

3.7	Imagem representativa da segmentação manual no <i>software</i> GIMP 2.10.14, com descrição das ferramentas de seleção e preenchimento da área da lesão. Imagem segmentada membro inferior direito, região plantar, parte superior. Protocolo adaptado de [83].	23
3.8	Segmentação das imagens utilizando o <i>software</i> GIMP, (figuras de A – F). A) Segmentação da imagem termográfica em escala de cores, de uma lesão no membro inferior esquerdo, lesão em destaque na cor azul. B) Segmentação da imagem termográfica em escala de cinza, de uma lesão no membro inferior esquerdo, lesão em cor azul. C) Segmentação da imagem termográfica em escala de cores do membro inferior esquerdo, o pé em destaque na cor verde. D) Segmentação da imagem termográfica em escala cinza, do membro inferior esquerdo, o pé em destaque na cor verde. E) Representação da máscara de uma lesão do membro inferior esquerdo, imagem da lesão em destaque na cor branca. F) Representação da máscara do membro inferior esquerdo, o pé em destaque na cor branca.	24
3.9	A) Imagem termográfica em escala de cinza do membro inferior direito de um participante do protocolo experimental, onde a temperatura mínima é mostrada em preto (25°C) e máxima em branco (38°C). B) Máscara da região anatômica saudável a ser considerada na análise, no caso em questão refere-se à região plantar do membro, excluída a região da lesão. C) Máscara delimitando a região referente a lesão analisada.	25
4.1	Percentual de feridas completamente fechadas após 30 e 45 dias de tratamento com o protocolo padrão do SUS e o dispositivo Rapha [®] . Teste do X^2 , $*p < 0,001$	29
4.2	Área total da úlcera em cm ² medida no início do tratamento D0 e sequencialmente após 15 (D15), 30 (D30) e 45 (D45) dias de tratamento com o protocolo padrão ouro do SUS e o dispositivo Rapha [®] . Não houve diferença significativa entre a área das úlceras tratadas com o protocolo SUS e Rapha [®] em nenhum dia de tratamento: D0 (p = 0,0871, teste t de Student), D15 (p = 0,0752, teste t de Student), D30 (p = 0,0932, teste de Mann-Whitney) e D45 (p = 0,1878, teste de Mann-Whitney). Ao longo dos dias, tanto o tratamento padrão do SUS (p < 0,01, teste de Friedman) quanto o Rapha [®] (p < 0,01, teste de Friedman) levaram a reduções significativas da área da úlcera.	30
4.3	Fechamento percentual das úlceras em relação a sua área inicial 15 (D15), 30 (D30) e 45 (D45) dias de tratamento com o protocolo padrão do SUS e o dispositivo Rapha [®] . $*p < 0,05$; $**p < 0,01$	31

4.4	Representação da análise de efeito misto da temperatura média, com análise dos fatores que influenciam a variável: tratamentos, controle (Padrão Ouro do SUS) e Rapha [®] ; região anatômica, área de lesão e áreas anatômicas sem a presença da ferida (Saudável); tempo, dias após início do tratamento. * $p < 0,05$	32
4.5	Representação da análise de efeito misto do desvio padrão da temperatura, com análise dos fatores que influenciam a variável desvio padrão: tratamentos, controle (Padrão Ouro do SUS) e Rapha [®] ; região anatômica, área de lesão e áreas anatômicas sem a presença da ferida (Saudável); tempo, dias após início do tratamento. * $p < 0,05$	33
4.6	Análise de efeito misto do índice de variação da temperatura, dado pelo módulo da diferença entre a temperatura média na região lesada e região saudável em função dos fatores protocolo de tratamentos, controle (Padrão Ouro do SUS) e Rapha [®] , e tempo em dias após início do tratamento. . .	34
4.7	Representação dos histogramas de frequência das temperaturas nas áreas anatômicas total (incluindo região saudável e lesão) dos participantes que receberam o tratamento controle (Padrão Ouro do SUS) e Rapha [®] , do dia zero ao dia 45 (A -D). As propriedades medianas (E), assimetria (F) e curtose (G) foram comparadas por análise de efeito misto, considerando os fatores tratamento, controle (Padrão Ouro do SUS) e Rapha [®] , e tempo em dias após início do tratamento. * $p < 0,05$	36
5.1	Representação das fases do processo de cicatrização das feridas com identificação do período fisiológico de cada etapa e células imunológicas envolvidas em todo o processo. Nesta imagem está a representação da evolução crônica e aguda de uma ferida. Adaptada de Laureano <i>et al.</i> (2011) [52].	39

LISTA DE NOMENCLATURAS E ABREVIACÕES

AADE Associação Americana de Educadores em Diabetes, do inglês *American Association of Diabetes Educators*

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASIS Análise Situação da Saúde

CAAE Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CAB Caderno de Atenção Básica

CEP Comitê de Ética em Pesquisa

CNS Conselho Nacional de Saúde

CONEP Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

DCNT Doença Crônica não Transmissível

DECISS Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde

DM Diabetes Mellitus

EMA Equipamento Médico Assistencial

FEPECS Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde

FS Faculdade de Ciências da Saúde

GC Grupo Controle

GE Grupo Experimental

HRAN Hospital Regional da Asa Norte

HRG Hospital Regional do Gama

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDF Federação Internacional do Diabetes, do inglês *International Diabetes Federation*

IWGDF Grupo de Trabalho Internacional do pé diabético, do inglês *International Working Group on the Diabetic Foot*

LaB Laboratório de Engenharia Biomédica

LBI Laser de Baixa Intensidade

LED Diodo emissor de luz, do inglês *Light Emitting Diode*

LEI Laboratório de Engenharia e Inovação

MMII membros inferiores

MS Ministério da Saúde

NRL Borracha de látex natural, do inglês *Natural Rubber Latex*

OHB Oxigênio Terapia Hiperbárica

PDGF Fator de crescimento originado das plaquetas, do inglês *Platelet derived growth factor*

RLT Terapia por luz vermelha, do inglês *Red Laser Therapy*

ROS Espécie Reativa de Oxigênio, do inglês *Reactive Oxygen Species*

SCTIE Secretaria de Ciências e Tecnologia e Insumos Estratégicos da Saúde

SES DF Secretaria de Saúde do Distrito Federal

SIS Sistema de Indicadores Sociais

SUS Sistema Único de Saúde

TRI Termografia por infravermelho

UnB Universidade de Brasília

UPD Úlcera do Pé Diabético

VIGITEL Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença que representa grave problema de saúde pública, com reflexo social, financeiro, qualidade de vida do indivíduo, morbidade e mortalidade [9]. A Úlcera do Pé Diabético (UPD) é uma das principais consequências do DM e tem despertado preocupação por parte da gestão pública, visto que esta comorbidade representa grande impacto econômico na gestão dos sistemas de saúde. É alarmante o não diagnóstico na fase inicial da doença, uma vez que menos de 33% dos médicos conseguem perceber os sinais da patologia desde seu início [9, 29]. Neste cenário, são inúmeras as tentativas e/ou iniciativas que buscam elucidar de forma efetiva o tratamento para UPD, bem como ampliar o entendimento da complexidade do processo de adoecimento, o que possibilitaria o desenvolvimento de ferramentas efetivas na prevenção e/ou controle da UPD [56]. Dentre estas iniciativas, a termografia tem tido avanços, inclusive no estudo cicatricial de lesões [20]. Entende-se por termografia, a medição superficial da temperatura corporal por irradiação infravermelho e não radioativa, no processo fisiológico e patológico [33]. A pele, maior órgão do corpo humano, tem, entre outras funções, o papel da termoregulação corporal. Quando ocorre uma interrupção de sua integridade, como no surgimento de uma ferida, há uma efetiva alteração regulatória dos processos físicos, químicos e fisiológicos envolvidos nas diversas fases da cicatrização [56, 31, 13]. Desta forma, encontra-se na literatura muitos métodos de avaliação do processo de cicatrização da ferida, os mais comuns estão relacionados a curva de fechamento de cicatrização a partir de imagens ópticas e, ainda com pouca bibliografia, estudos relacionados à termografia [20].

Quanto ao tratamento existem vários recursos para tratar lesões tegumentares, tanto tratamentos tópicos como sistêmicos para feridas do tipo pé diabético. Apesar disto, ainda persiste elevado o número de ocorrência de ulcerações em pessoa com DM e amputações [63], como alternativa para o tratamento de lesões cutânea o uso da biomembrana de látex associado à luz de Diodo emissor de luz, do inglês *Light Emitting Diode* (LED), denominado como tratamento Rapha[®], tem demonstrado resultados promissores no tratamento de UPD, com redução de radicais livres no tecido lesionado, angiogênese, entre outros, desta forma acelerando o processo de cura e fechamento da lesão em tempo menor que os tratamentos convencionais [76].

Em outro estudo de revisão integrativa, foi observado resultados satisfatórios para o uso do látex tanto de forma direta nos tecidos como indireta, para o desenvolvimento de próteses, palmilhas, dentre outras, dada as propriedades biocompatíveis quanto à qualidade, adaptabilidades, elasticidade, impermeabilidades e não toxicidade e até mesmo ação antimicrobiana [77].

No processo do desenvolvimento do DM a neuropatia periférica é comumente observada nos pacientes adultos, e esta complicação normalmente resulta na alteração da marcha e lesões em membros inferiores, especificamente nos pés [80]. Neste sentido um estudo que propõe uma palmilha personalizada à base de látex tem por objetivo a correção da passada da pessoa com diabetes utilizando a redistribuição da carga no pé, através do *Diabetes Ground Control* (DGC), uma espécie de amortecedor para diminuir o impacto da marcha no paciente, neste estudo foi possível identificar o perfil da passada [75].

Esta pesquisa propõe estudar e comparar, a partir do registro termográfico, o processo de cicatrização da UPD em participantes do ensaio clínico realizado em ambulatórios especializados no tratamento de UPD do Distrito Federal, tratados com o protocolo Rapha[®]1 e o protocolo padrão ouro do Sistema Único de Saúde (SUS)².

1.1 JUSTIFICATIVA

Diante de um cenário com vários tratamentos disponíveis no SUS para a UPDs, mas com resolubilidade limitada, o projeto Rapha[®], vem como alternativa de tecnologia eficaz para incorporação ao sistema. No processo de validação para consolidar o projeto como tecnologia confiável, esforços e estudos vêm sendo desenvolvidos para dar maior segurança aos gestores quanto à eficácia do Rapha[®]. Assim, a proposta desta pesquisa está associada a observação e estudo da Termografia por infravermelho (TRI), dos participantes da pesquisa que fizeram o tratamento do projeto Rapha[®], e comparação do perfil epitelial a partir de alteração termográficas, entre participantes tratados com o protocolo Rapha[®] e os usuários do protocolo padrão ouro do SUS. E, desta forma, avaliar a efetividade no tratamento de feridas e viabilidade de nova tecnologia na abordagem da área da saúde, resultando em redução do impacto econômico no sistema de saúde [66], e melhor qualidade de vida para as pessoas acometidas pelas complicações do DM, que representa um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Ressalta-se que o mero acompanhamento clínico visual dos profissionais, limita a identificação de condições fisiológicas intracorpóreas, pois o aumento da temperatura é um fator relacionado ao processo inflamatório subjacente [88], além de gerar viés de interpretação

¹Protocolo Rapha[®] - terapia local, aplicada por dispositivo médico assistencial portátil, com aplicação simultânea da membrana de látex e emissão de luz vermelha de LED por $636\lambda \pm 20nm$

²Padrão Ouro do SUS – terapia de aplicação de coberturas específicas (curativos) variados a depender do tipo de lesão e/ou sua característica fisiopatológica.

individual [67]. A TRI é uma tecnologia de alta confiança para avaliar o processo biológico dentro da bioengenharia, ramo da engenharia biomédica, e, portanto, oferta precisão nos resultados e pode fornecer uma nova forma de avaliação da evolução das lesões em ambos protocolos. Para melhor entendimento e clareza do estudo foram coletadas tanto imagens termográficas como imagens ópticas tradicionais.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Em um ensaio clínico randomizado comparativo duplo cego aplicado em úlceras diabéticas de membros inferiores utilizando associação de biomembrana derivada do látex natural (*Hevea Brasiliensis*) e equipamento emissor de luz de LED de comprimento de onda variado ($450\lambda \pm 20\text{nm}$ à $636\lambda \pm 20\text{nm}$) realizado em ambulatórios especializados em pé diabético no Distrito Federal, o objetivo deste estudo, utilizando técnica de termografia, é comparar o processo de cicatrização através da observação das imagens térmicas das lesões dos participantes, durante o tratamento protocolo Rapha[®] e o tratamento padrão ouro do SUS.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Coletar imagens termográficas das lesões do tipo pé diabético durante ensaio clínico, nos ambulatórios do Hospital Regional do Gama (HRG) e Hospital Regional da Asa Norte (HRAN);
- Registrar o mapa de temperatura da lesão em UPD durante o protocolo (amostra por dia);
- Diferenciar as áreas das lesões utilizando *Software* específico;
- Determinar a curva de fechamento das lesões acompanhadas nos protocolos estudados (Rapha[®] e SUS) a partir de imagens ópticas;
- Investigar o comportamento térmico das feridas do pé diabético no processo da evolução cicatricial;
- Comparar o tempo resposta da cicatrização/curva de fechamento do método Rapha[®] e o padrão ouro do SUS.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O DIABETES MELLITUS E SUAS COMPLICAÇÕES

O DM está entre as Doença Crônica não Transmissível (DCNT) mais impactantes no cenário mundial, uma vez que afeta um número crescente de indivíduos de diversas faixas etárias, com maior predominância em países vulneráveis e/ou de baixa renda [9, 91, 12, 87]. O DM está dividido em quatro classes clínicas DM tipo I, DM tipo II, DM Gestacional e outros tipos de diabetes específicos [1, 2]. O DM tipo II é o mais prevalente entre os adultos, cerca de 90% dos casos, embora jovens e crianças têm sido cada vez mais acometidos. Este aumento entre os jovens tem acontecido principalmente pela má qualidade nas dietas, como excesso no consumo de carboidratos e gorduras, má qualidade de vida no que tange ao sedentarismo e obesidade [1, 32].

Levantamento feito pela Federação Internacional do Diabetes, do inglês *International Diabetes Federation* (IDF) em 2012, [34] aponta que haverá um aumento de 2.6 milhões para 40 milhões de casos de DM na América Central e América do Sul. O estudo faz ainda uma correlação clara entre o envelhecimento e a maior incidência de DCNT, como o DM, sendo que até 2030, a incidência em pessoas na faixa de 44 a 64 anos será duplicada, e em pessoas com 65 anos ou mais será triplicada [23]. No Brasil, segundo a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), em 2018 a prevalência de DM por diagnóstico médico aumentou consideravelmente com o avançar da idade, sendo que em pessoas com mais de 65 anos de idade, o percentual foi de 23,1%, enquanto que, em pessoas entre 18 – 24 anos, o percentual foi de 0,8% [62]. Entre os principais fatores que contribuem para este aumento do DM estão: urbanização, estilo de vida sedentário, obesidade, envelhecimento populacional, sobrevida do indivíduo com DM e transição epidemiológica e nutricional [29].

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2018 [44] a população brasileira foi estimada em cerca de 208 milhões de habitantes, um crescimento populacional de quase 1% em relação a 2017. Para 2060 a estimativa é que teremos mais de 221 milhões de habitantes no Brasil. Pesquisa da Sistema de Indicadores Sociais (SIS) com base em dados do IBGE, aponta que, em 2015 no Brasil, a taxa de idoso ou seja, pessoa com 60 anos ou mais, foi de 14,3% do total da população, o que representa

aproximadamente 30 milhões de brasileiros. Hoje, o Brasil já possui a quinta população mais idosa do mundo [45]. Em 2060, estima-se que a população idosa no Brasil será maior que a de jovens, alcançando uma proporção de 1 jovem para cada 4 brasileiros idosos, mas em apenas 20 anos, a população de idosos já terá igualado à de jovens, com uma expectativa de vida de 80 anos [44].

Portanto, as projeções populacionais evidenciam o envelhecimento da população brasileira, e conseqüentemente, o potencial crescimento de DCNT, entre as mais recorrentes a hipertensão arterial e o DM [53]. Soma-se a isso o fato de o Brasil já ser o 4^o país com maior prevalência de DM no mundo em 2015 [34]. Em outras palavras, o DM já é um problema sistemático para a saúde pública brasileira, mas o cenário é ainda mais alarmante ao se considerar a crescente expectativa de vida da população. Assim, torna-se fundamental o entendimento de novos métodos de tratamento que promovam uma melhor qualidade de vida e independência de pacientes com DM.

Em 2017, a mortalidade mundial causada por DM atingiu a marca de 4 milhões. Na América do Sul e no México foram 209.717 adultos de 20 a 79 anos mortos como resultado do DM (11% de todas as causas de morte). Cerca de 44,9% dessas mortes ocorreram em pessoas com menos de 60 anos de idade e metade dessas mortes foram registradas no Brasil [48]. Os custos com o DM no país são elevados, com perspectivas de aumento para os próximos anos, o que faz do Brasil o sexto país que mais gasta com o DM. Apesar disto, o país não está entre os países que mais investem em tratamento da doença quando observado o investimento por pessoa [32, 48].

A partir deste panorama, o programa do autocuidado, o qual será abordado em detalhes mais a frente, se baseia na linha educativa intersubjetiva (indivíduo, família e profissionais) com foco na responsabilidade compartilhada, autonomia e mudanças, com resultado na melhor qualidade de vida e redução das complicações e mortalidade decorrente destas. O Caderno de Atenção Básica (CAB) n^o 35 adota norteadores da Associação Americana de Educadores em Diabetes, do inglês *American Association of Diabetes Educators* (AADE), para a execução do autocuidado fundamentada em sete padrões à saber: atividade física, alimentação saudável, monitorização, medicação, resolução de problemas, enfrentamento saudável e redução de riscos [4, 24]. Assim, de forma prática, estes padrões para o autocuidado resultam na efetiva educação da pessoa com DM para a vigilância diária dos pés [17]. Um efetivo exame periódico dos pés envolve fatores como: nível de temperatura, coloração e aspecto da pele, deformidade anatômica do pé, sensibilidade, localização comum de possíveis alterações ou lesões, pulso pedial e edema [17, 25]. A temperatura, por estar associada a características fisiológicas e circulatórias, é um marcador biológico importante na observação, possibilitando uma intervenção prévia que evite a UPD [20, 51].

2.2 ÚLCERA DO PÉ DIABÉTICO

A UPD é caracterizada por úlceras, infecção e/ou destruição dos tecidos profundos, que surgem nos membros inferiores (MMII) da pessoa com DM. Representa uma das complicações mais devastadoras do DM, uma vez que podem resultar em infecções que levarão à amputações [68, 71] ou até mesmo à morte [7]. Estima-se que a cada 20 segundos uma pessoa com DM perde um dos MMII no mundo [12]. Não apenas o DM, como também outras condições associadas direta ou indiretamente ao DM, como outras síndromes metabólicas, insuficiência renal crônica (IRC) e envelhecimento, atuam no comprometimento do processo cicatricial, uma vez que prejudicam a capacidade de reepitelização e revascularização do tecido lesado. Esta soma de fatores leva à complicação da UPD e direciona a abordagem do tratamento para a pessoa com DM, no sentido de serem observados fatores hereditários / genéticos individuais e as respostas clínicas caso a caso, com base na extensão e área lesada [6]. O indivíduo que desenvolve UPD e sofre amputação tem maior chance de evoluir para óbito, cerca de duas vezes e meia, no período de 5 a 10 anos, quando comparada àqueles que não desenvolvem a lesão [90].

As lesões podem surgir em diversas áreas do pé, como decorrência de atrofia muscular; a partir de fissuras tissulares que favorecem surgimento de fungos interdigitais; metatarso e porções distais do pé, áreas mais susceptíveis a calosidades por receber apoio do peso corporal [35]. O acompanhamento dos pacientes com DM e sua educação são fundamentais para evitar o surgimento da UPD [3]. Todavia, uma vez estabelecido o problema, as diretrizes atuais do SUS [17] indicam o uso de terapia tópica que favoreça um ambiente adequado à cicatrização, o que inclui limpeza da ferida, remoção de tecidos inviáveis (desbridamento), administração de antibióticos em caso de infecção e cobertura da ferida com curativos específicos e apropriados [7].

No Brasil temos grande ascendência de doenças relacionadas à pele e tecidos subcutâneos, conforme relatam alguns estudos [30, 82]. Na assistência oferecida nos serviços de saúde faz-se necessário ter cuidado especial com a pele dos idosos, tanto do ponto de vista dermatológico, como no impedimento de abertura de lesões. Um maior cuidado com a pele idosa se faz necessário pois esta perde gradativamente a capacidade de manter a homeostasia, devido ao envelhecimento celular, resultando assim, em diminuição de suas funções protetivas, o que a deixa mais vulnerável a lesões [51, 69]. Estes cuidados além de trazerem benefícios para o paciente podem favorecer ou impedir o prolongamento de internações, sendo assim um importante redutor de gastos para o sistema de saúde [42].

Dentro desta perspectiva de assistência específica ao paciente com UPD, observou-se durante o ensaio clínico randomizado utilizando protocolo Rapha[®] nos ambulatórios HRAN e HRG que são muitas as intervenções tradicionais dispensadas ao tratamento para UPD. Todavia, a persistência dos quadros crônicos leva-nos a intuir, como já descrito

na literatura, que tais intervenções tradicionais não são completamente efetivas. Já nos pacientes acompanhados diariamente e regularmente pelo protocolo Rapha[®] percebe-se melhora superior àqueles tratados com o padrão ouro do SUS. Esta percepção inicial advém de imagens e registros realizados tanto pelos pesquisadores, quanto pelos participantes e profissionais. Assim, parece que o acompanhamento personalizado e sistematizado do paciente com pé diabético, inserindo fundamentos e pilares para o autocuidado, e assim promover a interrupção do agravamento desta mazela.

2.3 AUTOCUIDADO E INTERDISCIPLINARIDADE

A Análise Situação da Saúde (ASIS) traz uma metodologia onde o indivíduo é observado sob a perspectiva do processo saúde/doença de uma dada população, a fim de produzir conhecimentos para intervenção na saúde coletiva. A ASIS trata a saúde como um fenômeno clínico e sociológico, executado a partir da cultura do indivíduo, ou seja, a qualidade de vida do ser e está relacionada aos determinantes sociais da saúde [8], ampliado com a observação das características individuais (genéticas/hereditárias), estilo de vida comunitário, condições sociais e condições socioeconômicas e ambientais [26]. Direcionado por estes determinantes o autocuidado surge como fundamento básico e primordial na interposição do tratamento de uma DCNT e o indivíduo como detentor do direito básico de participar das decisões de sua saúde e participação na estruturação dos serviços de saúde, conceitos estes, amplamente discutidos na Declaração de Alma Ata, em 1978 [24].

O autocuidado é uma ferramenta que estabelece o diálogo horizontal entre o profissional, a comunidade familiar e a pessoa acometida por DCNT ou uma mazela, que poderá influenciar sua perspectiva de futuro e determinará a construção de plano de cuidado centrado nas características individualmente prioritárias e perdurará por toda a vida [11]. Está fundamentado em três pilares, a saber: manejo clínico, estilo de vida e aspectos emocionais [24, 25].

- Manejo clínico: cuidado com os pés, o conhecimento das doenças, seus sinais e sintomas de alerta, capacidade para autogerenciamento das medicações e aferir sinais vitais, são fundamentais para o desenvolvimento.
- Estilo de vida: envolve questões de atitudes para o saber lidar com a DCNT, ou seja, desenvolvimento do método aprender a ser e aprender conviver.
- Aspectos emocionais (ou psicossociais): forma de como o portador de uma DCNT vê o futuro e como se sente. É comum o paciente apresentar depressão pela perspectiva de vida que é afetada. Por esta razão, o estilo de vida deve ser substancialmente estruturado para ajudar a família e o paciente.

Os passos metodológicos para o autocuidado (Figura 2.1), centrado no indivíduo e norteado pela multidisciplinaridade e interdisciplinaridade, está na identificação crônica: idade, raça, atividade profissional, antecedente clínico; identificação dos problemas individuais como: não adesão à terapia medicamentosa, sedentarismo, entre outros, com base na lista de problemas escolher até duas prioridades a serem abordadas/mudadas como: estabelecer horários sistemáticos para uso da medicação, iniciar atividade física; escolha de um aspecto da prioridade a ser modificado: despertador no celular para tomar medicação, caminhadas diárias por 10 min/dia, por exemplo; iniciação dos pilares do autocuidado: manejo clínico, estilo de vida e aspecto psicossocial; elaboração conjunta de cuidados: agendamentos de retornos à Unidade Básica de Saúde (UBS); inserção e execução de métodos de abordagem e aprendizagem: aprender a fazer; aprender a conhecer; aprender a ser; e assim desenvolver a autonomia no autocuidado e construção da qualidade de vida [24].

As DCNT como o DM, são complexas e apresentam muitas causas multifatoriais, no geral difícil controle. Portanto, as DCNT requerem cuidados clínicos contínuos e estratégias multidisciplinares e interdisciplinares, a fim de prevenir complicações agudas e reduzir as complicações crônicas [3]. A interdisciplinaridade é uma estratégia importante no processo de abordagem do paciente, uma vez que em conjunto os profissionais entenderão o problema do indivíduo de forma macro, e farão contribuições para as melhores condutas interventivas [58].

Embora não seja apenas o autocuidado que interfira no resultado da evolução ou involução da ferida. Associado a consciência e compromisso individual e familiar, o tratamento para UPD também depende de abordagem tecnológica tópica específica, nas quais temos as coberturas primárias e outras tecnologias associadas.

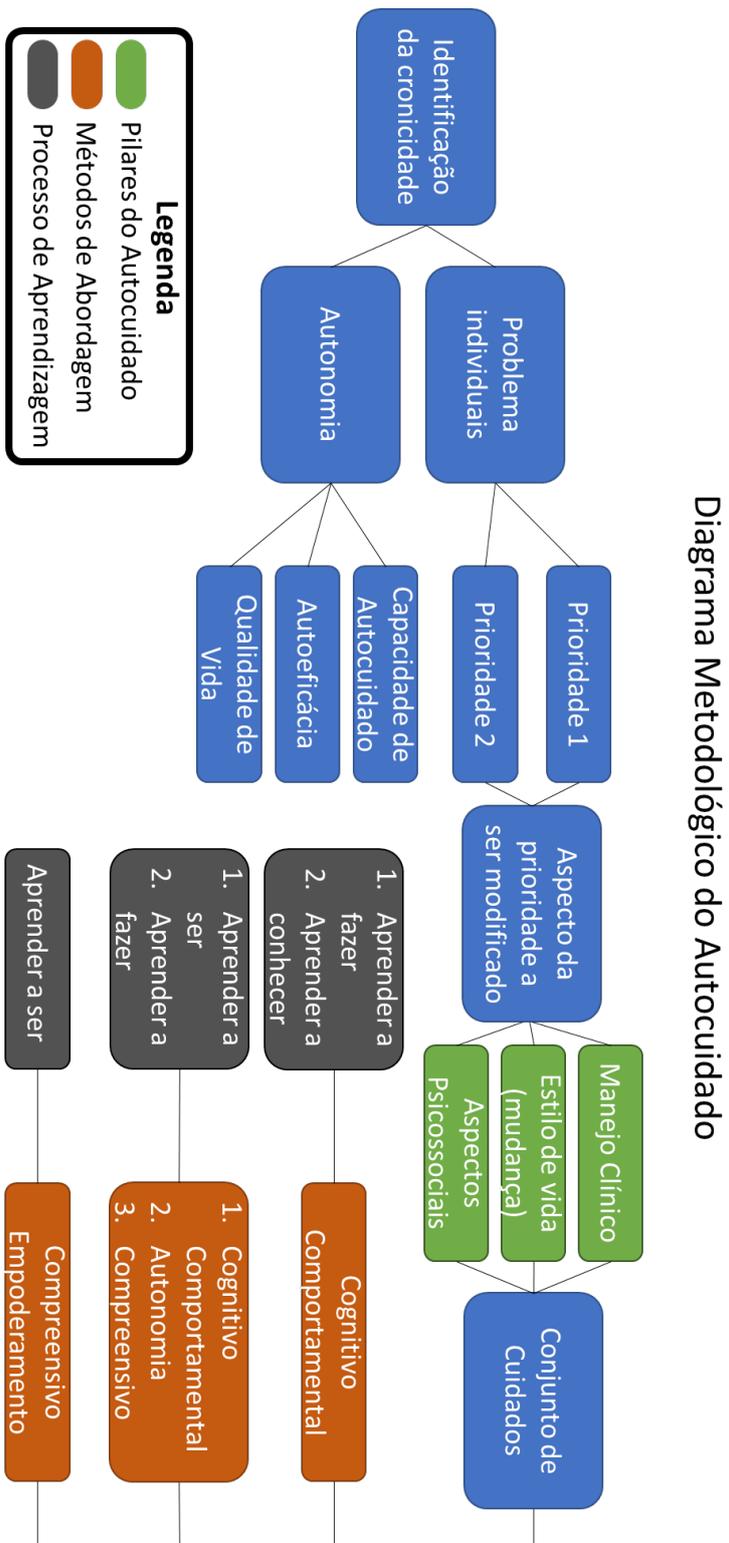


Figura 2.1. Diagrama metodológico do autocuidado. Fonte: Adaptado e editada a partir do Caderno de atenção básica nº 35, Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica.

2.4 TRATAMENTOS CONVENCIONAIS

Sabe-se que são irreversíveis as complicações do processo fisiopatológico da UPD, por esta razão são inúmeras as iniciativas de intervenção para melhorar tanto o desfecho clínico quanto à prevenção, sobretudo na assistência primária [59].

O tratamento para UPD inicia-se na assistência primária com o foco de prevenção e desenvolvimento do autocuidado a partir da educação do indivíduo para inspeção diária dos MMII e exames periódicos específicos para uma pessoa com DM [2, 17]. Além do processo de educação interdisciplinar, o tratamento de fatores de risco modificáveis, como a retirada de calos quando abundantes, proteção ou drenagem de bolhas nos pés, tratamento de unhas encravadas e tratamento de infecção fúngica local, contribui para redução do desenvolvimento da UPD, desde que realizado por um profissional qualificado [81]. Ressalta-se que, para lesões plantares neuropáticas, a interrupção da carga mecânica – *offloading*³, é pedra angular para o sucesso no tratamento [12, 81]. Bem como o uso de separadores interdigitais, calçados terapêuticos e palmilhas são forte aliados na redução da carga, durante a marcha [17, 81, 22].

No processo terapêutico convencional a lesão pode ser tratada por desbridamento mecânico⁴, conduta realizada pelo médico ou enfermeiro, e consiste na retirada manual de calosidades ou hiperqueratose, tecidos inviáveis no leito da lesão, como tecido necrótico ou desvitalizado com o objetivo de limpar o leito da ferida e reduzir o conteúdo bacteriano local, e assim favorece o processo de cicatrização [12, 5, 55]. No SUS, após desbridamento, são utilizadas coberturas que podem apresentar princípios ativos como: hidropolímeros, hidrocolóides, hidrofibras, hidrogéis, carvão ativado, ácidos graxos essenciais, entre outras [9, 56, 55]. Tais coberturas são aplicadas de acordo com a necessidade individual e característica de cada lesão, e o nível de exsudação da ferida [86]. Quando há a ocorrência de esfacelos ou necrose úmida com pouca produção de exsudato, sugere-se além do desbridamento mecânico e o uso de hidrogel como cobertura primária [55, 85]. Para produção moderada de exsudato o uso indicado é Alginato ou Hidrofibra [22, 55].

No processo de ação destas coberturas acontece o desbridamento enzimático utilizando a colagenase (ação seletiva) e papaína (deve-se observar a característica do tecido para escolha do percentual de concentração). Neste tipo de desbridamento, ocorre um processo químico pelo qual as enzimas exógenas atuam no leito da lesão favorecendo o processo de cicatrização e limpeza da ferida (retirada de tecidos inviáveis à cicatrização) [55, 86].

³O termo traduzido, significa retirar a carga. Aplicado ao tratamento para UPDs refere-se ao uso de órteses móveis ou fixas, ou até mesmo espumas feltradas associadas a calçados customizados, com intuito de eliminar ou reduzir o estresse mecânico.

⁴Desbridamento mecânico, também conhecido como debridamento mecânico. Desbridamento é a remoção de tecidos desvitalizados para preparar o leito da ferida para coberturas definitivas.

Outras abordagens terapêuticas podem incluir medicina tradicional e práticas integrativas complementares, como fitoterapia [64] com uso de aroeira, membranas vegetais e membrana de látex, que já apresentaram eficácia em promover cicatrização [57]. Em especial, o látex Borracha de látex natural, do inglês *Natural Rubber Latex* (NRL), extraído da seringueira *Hevea brasiliensis*, apresenta propriedades angiogênica [16, 37] e cicatrizante [15], de modo que este material vem sendo amplamente utilizado na área biomédica para tratar lesões crônicas, promovendo melhora no processo de cicatrização e redução da dor [38]. A angiogênese⁵ é fundamental para o processo de crescimento e nutrição de tecidos e órgãos, pois permite a regulação, migração e proliferação de células vasculares resultando assim no desfecho fisiológico [37]. Este polímero controla e melhora a biodisponibilidade de medicamentos no tratamento das lesões, pois é composto por sistema polidisperso, com cerca de 45% NRL, 50% de água e 5% de proteínas, carboidratos e lipídios [40, 27].

Por todo o exposto, a aplicação de uma estratégia de tratamento adequada para a UPD é fundamental, visto que quando há falha no plano terapêutico primário, quer por parte dos profissionais ou do próprio paciente, a UPD pode seguir avançando, podendo evoluir para a amputação do MMII acometido [22]. Tal avanço, como tratado anteriormente, eleva em duas vezes e meia a chance de óbito do paciente com DM no período de 5 a 10 anos [90]. Além das terapias convencionais dispensadas para o tratamento das úlceras do pé diabético, existem outras tecnologias utilizadas, envolvendo diversas áreas do conhecimento, desta forma, proporciona desenvolvimento inter e multidisciplinar científico com o foco na cura.

2.5 TECNOLOGIAS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO DE ÚLCERAS DO PÉ DIABÉTICO

Atualmente técnicas de bioengenharia têm sido fundamentais no desenvolvimento de medicamentos e cosméticos, bem como, importante auxílio para pesquisadores observarem as funções e estruturas do corpo humano [72].

2.5.1 Oxigenioterapia Hiperbárica

A Oxigênio Terapia Hiperbárica (OHB) tem sido utilizada como alternativa de tratamento para UPDs por diversos setores. Em 2015 e 2019, nos simpósios regulares institucionais, o Grupo de Trabalho Internacional do pé diabético, do inglês *International Working Group on the Diabetic Foot* (IWGDF), órgão consultivo, da Federação Interna-

⁵Angiogênese: processo de formação de novos vasos, durante o crescimento do corpo ou para reparação de tecido danificado [10]

cional do Diabetes, publicou o conjunto de recomendações e práticas para o tratamento da UPD, entre as quais está o uso da OHB [12, 81]. A OHB trata-se de terapia por pressão de oxigênio, duas a três vezes maior que a pressão atmosférica ao nível do mar, onde o paciente (coletivo ou individual) é imerso num equipamento médico fechado, a câmara hiperbárica [47, 61]. São inúmeras as indicações da OHB, como: embolias gasosas e traumáticas pelo ar, Síndrome de Fournier, gangrena e outras infecções decorrentes de necroses, vasculites, isquemias, queimaduras, e as lesões refratárias como as UPDs [47]. No entanto, a OHB é uma tecnologia que envolve alto custo, não sendo um recurso acessível a toda a sociedade brasileira. A incorporação desta tecnologia será submetida a consulta pública, conforme determinado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) [36].

2.5.2 Fototerapia e Rapha[®]

Atualmente profissionais da saúde, utilizam recursos terapêuticos coadjuvantes, para o controle de úlceras, tais como o ultrassom, micro correntes e o Laser de Baixa Intensidade (LBI) [43, 70]. O LBI vem sendo utilizado na reparação tecidual à cerca de 35 anos [78] e mais recentemente tem sido substituído pelo uso de LED [60]. Cada vez mais estudos corroboram que esses recursos atuam na melhora da nutrição tecidual e cicatrização das feridas agudas e crônicas [41] através da replicação de fibroblastos, síntese de colágeno, neovascularização do tecido isquêmico, e o aumento da atividade bactericida dos leucócitos [35]. Em especial, a Terapia por luz vermelha, do inglês *Red Laser Therapy* (RLT) e infravermelha têm sido bastante usadas no reparo tecidual de feridas de difícil cicatrização, melhora a função bioquímica celular [78] e redução do processo inflamatório [50].

Pesquisadores do Laboratório de Engenharia Biomédica (LaB) vinculado ao Laboratório de Engenharia e Inovação (LEI), da Universidade de Brasília (UnB) em parceria com o Ministério da Saúde (MS), através do Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde (DECISS), que faz parte da Secretaria de Ciências e Tecnologia e Insumos Estratégicos da Saúde (SCTIE) desenvolveram o Equipamento Médico Assistencial (EMA), Rapha[®]. Trata-se de um tecnologia projetada para promoção da neoformação tecidual no processo de cicatrização das UPDs e amplo desenvolvimento do autocuidado [76].

O protocolo proposto no Rapha[®] é a aplicação simultânea de uma biomembrana de látex natural, do tipo *Hevea Brasiliensis*, e RLT a partir do LED, diariamente, por trinta e cinco minutos sobre a ferida [57]. O participante é acompanhado diariamente por equipe multiprofissional, por via online usando aplicativos de celular, durante todo o processo, no protocolo de até 90 dias, a depender da evolução e demanda de cada participante.

Em 2015 foi realizado um ensaio clínico com o protocolo Rapha[®] em ambulatórios

especializados em UPD, no SUS do Distrito Federal. Neste período observou-se que os pacientes desenvolveram autonomia para o autocuidado, boa expectativa de reinserção no contexto social, devido aos avanços na cicatrização das feridas, e melhor compreensão do tratamento em que estava inserido. O processo de evolução da ferida foi registrado por fotos pelo participante ou cuidador responsável e pelo profissional de saúde, que desenvolve assistência no ambulatório de sua rotina. Além do registro das fotos, foram utilizadas técnicas de análise de imagens, permitindo assim, a avaliação da evolução das lesões. Os resultados demonstraram maior eficácia do tratamento Rapha[®] quando comparados ao protocolo padrão ouro do SUS [76].

Recentemente, houve a pactuação de termo de cooperação entre o MS e a UnB para intermediar o processo de inserção da tecnologia Rapha[®] ao SUS e assim diminuir custos e contribuir para redução de vulnerabilidade da população. O Rapha[®] é uma tecnologia nacional que une viabilidade econômica e confiabilidade no tratamento de lesões [66, 57, 89].

2.5.3 Termografia por Infravermelho

Existem vários métodos não invasivos para avaliação da pele. A escolha do método depende do objetivo do estudo. A TRI é um método de detecção da radiação emitida pelo corpo através de sensor infravermelho, ou termo câmera [49]. É uma tecnologia não invasiva, simples e segura, que determina o padrão de temperatura na superfície do corpo, capaz de detectar alteração térmica presente no processo inflamatório e/ou patológico [20, 33, 21]. A temperatura aferida na superfície corporal é o resultado da combinação entre temperatura dos tecidos internos do corpo e a temperatura da superfície externa corporal [20, 21].

A energia térmica corporal advém principalmente da atividade muscular e é dissipada a partir do fluxo sanguíneo por radiação infravermelho utilizando o plexo venoso [28]. O processo fisiopatológico implícito de uma UPD resulta na evolução inflamatória crônica da ferida, dificultando assim, a adequada classificação e tratamento da ferida. Neste processo, o aumento da temperatura é um marcador importante para a identificação do processo metabólico da inflamação, sendo assim a termografia é um dos métodos tecnológicos, desenvolvido pela área da engenharia biomédica, útil para avaliar a sensibilidade da pele ao processo de cicatrização [14]. Por outro lado, se o processo inflamatório promove elevação da temperatura na lesão, uma insuficiência vascular pode ser sinalizada por uma redução da temperatura, dada a redução da perfusão tecidual [73].

Além do uso da tecnologia para o monitoramento de lesões em MMII [20, 49, 14] na prática clínica e aplicações biomédicas, a termografia também é aplicada para diagnóstico de dor crônica musculoesquelética, síndromes dolorosas [28], neuroimagem no

processo intra operatório [49], diagnóstico de câncer de mama, avaliação odontológica [51], diagnóstico de câncer nas articulações e problemas reprodutivos [93].

Dentro da perspectiva acima, este trabalho propõe o estudo das imagens termográficas, uma ferramenta da engenharia biomédica, no decorrer do processo da evolução da cicatrização das lesões de UPD em participantes de um ensaio clínico, realizado na Secretaria de Saúde do Distrito Federal.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este capítulo faz referência aos materiais e métodos seguidos para a coleta das imagens ópticas e termográficas e as análises fisiológicas das lesões no decorrer do processo cicatricial das UPDs nos dois protocolos analisados, i.e., protocolo Rapha[®] e padrão ouro do SUS.

3.1 COLETA E ANÁLISE DE DADOS

O presente estudo foi realizado nos ambulatórios do HRG e HRAN, no Distrito Federal, durante os meses de abril a dezembro de 2019 e foi desenhado para comparar a termografia no processo de cicatrização dos pacientes com DM que foram tratados com protocolo Rapha[®] e padrão ouro do SUS. O estudo foi submetido aos Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Comitê de Ética cadastrada na Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES DF) e Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde (FS) da UnB conforme determina a legislação Conselho Nacional de Saúde (CNS) 466/2012 para pesquisa com seres humanos. O Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) que autoriza esta pesquisa é o 94910718.5.0000.0030.

Foram incluídas no estudo um total de 18 lesões, oriundas de 12 pacientes (9 homens e 3 mulheres) com variação de idade de 43 a 72 anos. De forma aleatória, 5 participantes compuseram o grupo controle (GC), e 7 no Grupo Experimental (GE), sendo 9 lesões avaliadas em cada grupo. O desfecho primário foi a identificação da curva de fechamento em ambos os protocolos, medido em área da lesão, utilizando o *software* ImageJ (Figura 3.1). O GE fez a aplicação do protocolo Rapha[®] dispositivo com emissão de luz de LED vermelho ($\lambda = 636 \pm 20$ nm) e o Grupo Controle (GC) fez aplicação do protocolo padrão ouro do SUS, conforme coberturas disponibilizadas na rede de saúde.

Conforme critérios da resolução CNS 466/12, quanto à segurança e preservação da dignidade da pessoa humana na pesquisa, os critérios de inclusão constam na Tabela 3.1 e os critérios de exclusão na Tabela 3.2. Os pacientes retornaram ao ambulatório em rotina semanal e/ou quinzenal conforme complexidade da lesão. As imagens foram salvas

e codificadas pelo observador executor desta pesquisa. Cinco observadores avaliaram as imagens.

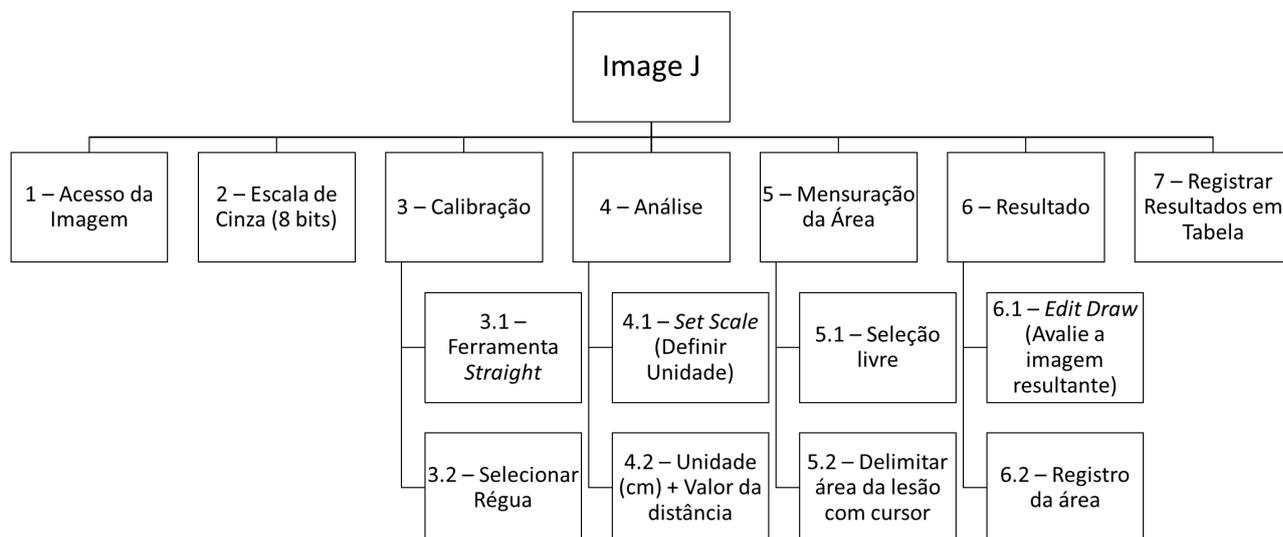


Figura 3.1. Organograma da coleta da área da lesão no *software* ImageJ. A seqüência esquemática mostra o passo-a-passo do uso das ferramentas específicas utilizadas para a obtenção da área da ferida na primeira avaliação do desfecho primário da amostra.

Tabela 3.1. Critérios de inclusão dos participantes da pesquisa.

Critérios de Inclusão	
Idade	≥ 18 anos ≤ 75 anos
Comorbidade	DM Tipo I ou Tipo II
Classificação do Texas⁶	UPD A1 ou A2
Tempo de UPD	≥ 6 semanas de diagnóstico
Alergias⁷	Não possuir alergia ao látex (após testes específicos)
Cognitivo	Ser capaz de discernir e compreender o estudo. Desenvolver o autocuidado. Expressar sua vontade
Comunicação	Possuir <i>smartphone</i> com acesso ao aplicativo <i>Whatsapp</i>

⁶Sistema de classificação da universidade do Texas, é um sistema de classificação das feridas em Pé diabético, recomendado pelas diretrizes de práticas clínicas Canadense assim como pelas diretrizes britânicas de problemas com diabetes. É dividida em estágios que variam de A – D e graus que variam de 0 – III. Quanto menor o estágio e grau, menor a complexidade [79].

⁷Para o GE o látex foi aplicado no punho do participante 2,5 cm² por 30 minutos. Em caso de reação de hiperemia, prurido ou outro sintoma alérgico o participante não foi incluído na pesquisa e encaminhado à assistência para o evento adverso.

Tabela 3.2. Critérios de exclusão dos participantes da pesquisa.

Critérios de Exclusão	
Idade	> 75 anos
Valores séricos	Hb1Ac > 10 % (valor total da amostra)
Medicações	Uso irregular das medicações
Assistência médica	Não acompanhamento regular e sistemático
Vícios	Tabagismo, alcoolismo e outras drogas ilícitas
Comorbidade	Osteomielite ou gangrena
Exsudação	Excessiva
Comorbidade	Doenças crônicas que comprometessem o andamento do estudo
Idade fértil	Lactantes; idade fértil sem contracepção adequada
Pesquisa prévia	Participação em outro estudo clínico em período menor que um ano

3.2 EQUIPAMENTOS PARA OBTENÇÃO DAS IMAGENS TERMOGRÁFICAS

A câmera termográfica utilizada para a coleta foi a FLIR T420 (Figura 3.2), capaz de detecções térmicas via infravermelho com resolução de 320 x 240 pixels e sensibilidade térmica de 0,04 °C na faixa de - 20 a 650 °C (Figura 3.3). As imagens foram capturadas com emissividade (capacidade da superfície de emitir calor a uma determinada temperatura) de 0,95. As imagens foram registradas em ambiente intrahospitalar, nos ambulatórios especializados em pé diabético no DF, a saber, HRAN e HRG. A câmera foi posicionada em distância média de 50 cm. Os pacientes estavam sentados em posição dorsal nos bancos de tratamento apropriados.



Figura 3.2. Câmera Térmica Flir T420 utilizada para coleta de imagens termográficas durante o ensaio clínico, das UPDs. Imagem divulgada em www.flir.com

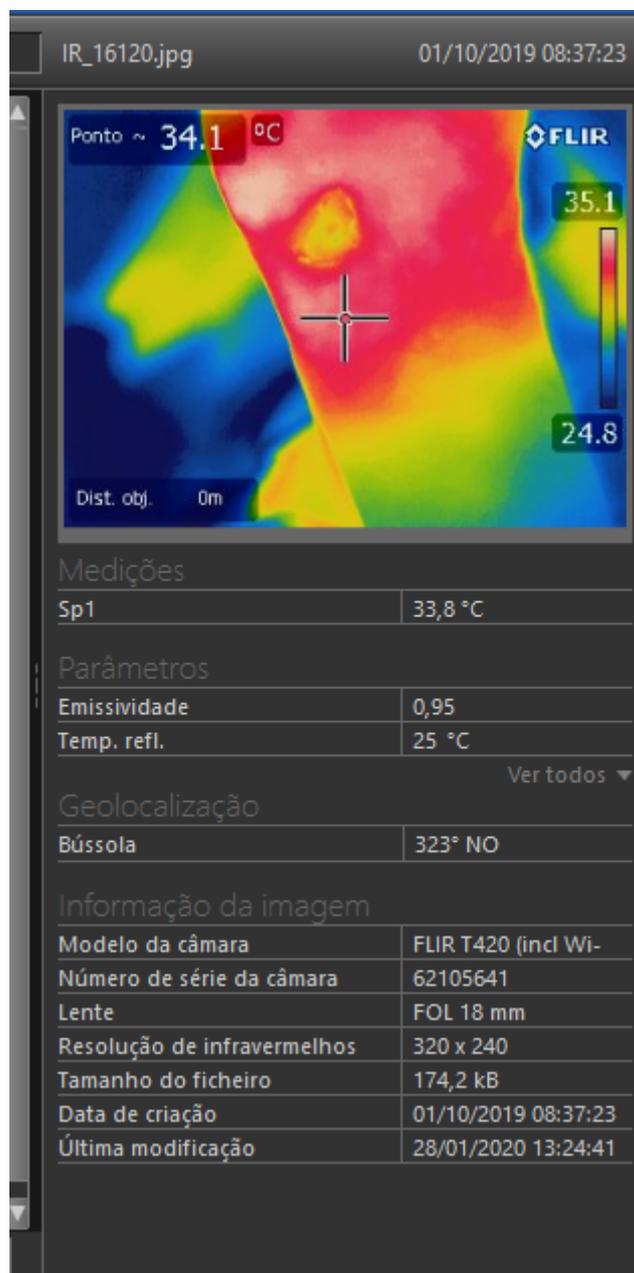


Figura 3.3. Tela com registro da imagem termográfica da lesão em membro inferior direito, região plantar com a amostragem de diferentes temperaturas em diferentes cores com base na barra lateral (referência). Na parte inferior da imagem está a descrição das configurações de emissividade, ponto do foco infravermelho, resolução e data da criação da imagem. Sistema Tools Flir T420.

3.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Os registros das imagens termográficas foram feitos no momento zero, marco controle de cada amostra, e após iniciado o protocolo de aplicação de acordo com o SUS e Rapha[®] foram coletadas novas imagens no 15°, 30° e 45° dia de tratamento da UPD. Antes dos registros das imagens termográficas, os protocolos de assistência eram realizados conforme rotina (retirada de curativos, limpeza, desbridamento).

A faixa de temperatura aferida na superfície da pele varia de 24°C às 35°C conforme temperaturas reais e adaptações. As regiões afetadas por lesões foram fotografadas com a câmera térmica, sendo que todas as amostras apresentavam complicação visível difusa da UPD como úlcera neuropática, calos abundantes, úlceras infectadas ou isquêmicas e pé de Charcot. Os termogramas mostram imagens das áreas das lesões e o membro do paciente bem como o ambiente em cores diferentes de acordo com a temperatura (Figuras 3.3 e 3.4). Além do termograma, foram obtidas fotos ópticas das lesões a fim de avaliar a progressão da área da ferida. As imagens ópticas foram obtidas por câmera digital de 13 megapixels, MotorolaOne, com uma referência de medida (régua) posicionada próxima ao plano da lesão do paciente (Figura 3.5). Assim, as coletas das imagens deste estudo foram realizadas por duas câmeras, uma para imagens ópticas coloridas e outras para imagens térmicas, conforme Tabela 3.3.

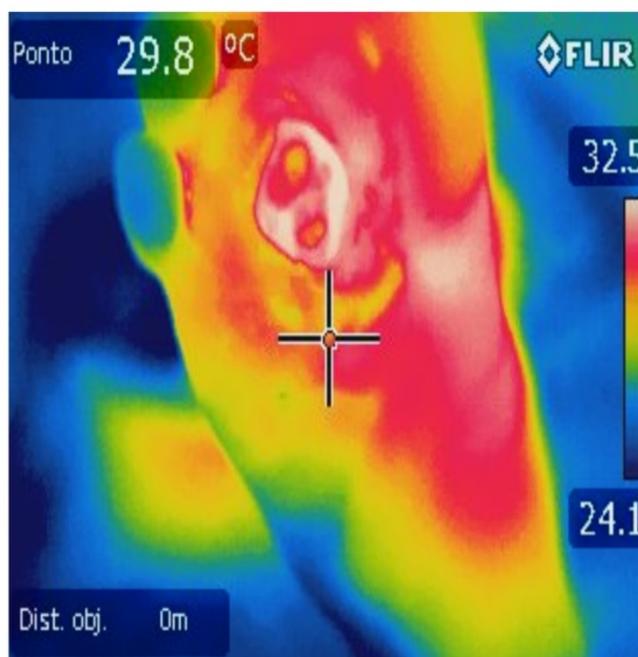


Figura 3.4. Exemplo de imagem termográfica com representação de diferentes temperaturas com base em diferentes cores, segundo o mapa de cores indicado pela barra. Imagem do membro inferior direito, região plantar.

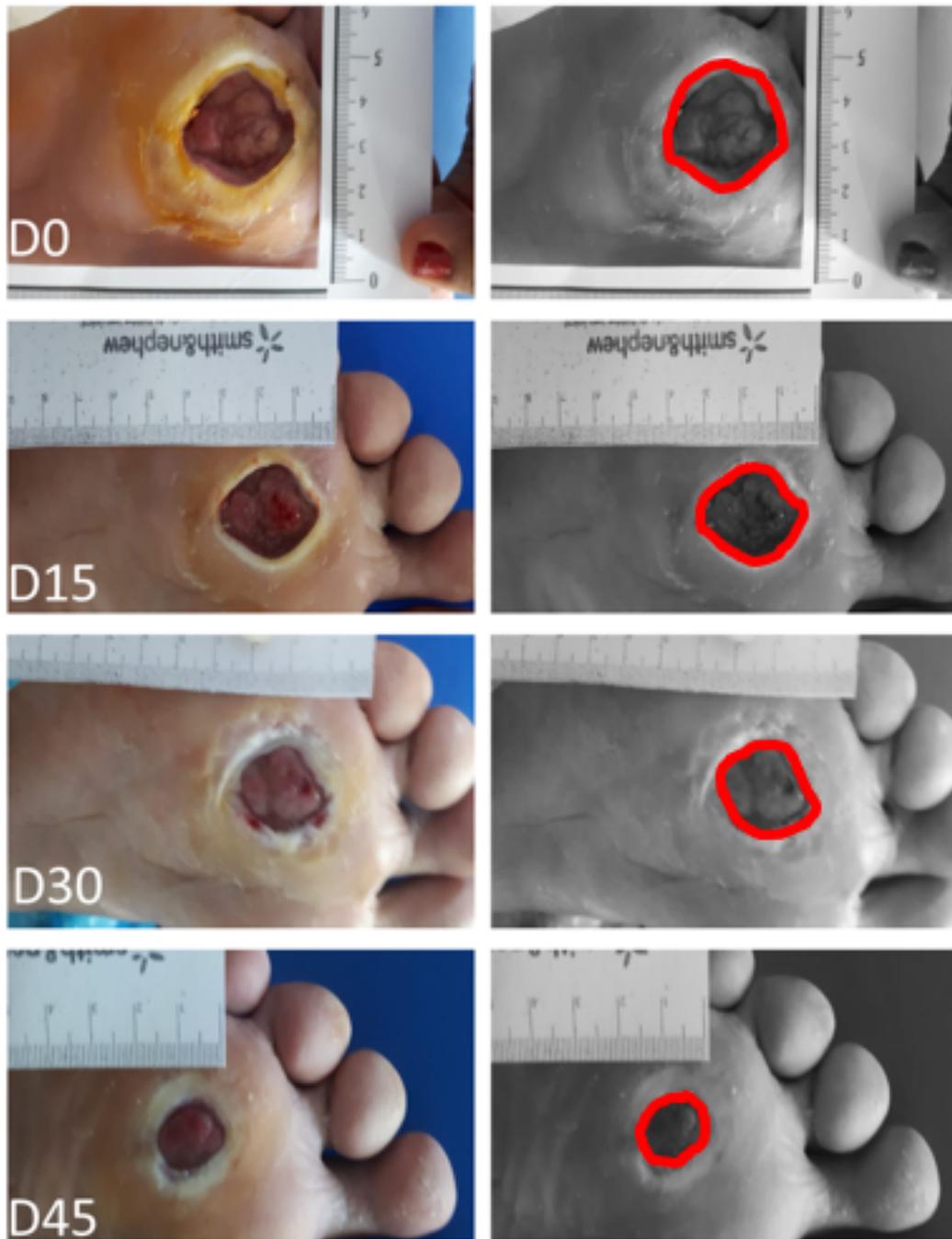


Figura 3.5. Registro representativo da área da ferida de um participante do grupo controle no início do tratamento (D0) e sequencialmente após 15 (D15), 30 (D30) e 45 (D45) dias de tratamento. Membro inferior direito, região plantar. A área da lesão está demarcada em vermelho nas fotos da coluna da direita, em alusão ao procedimento realizado no software ImageJ.

Tabela 3.3. Configurações das câmeras óptica e termográfica utilizadas para coletas das imagens do experimento.

	Câmera Óptica	Câmera Térmica
Tipo de câmera	MotorolaOne Android	Flir T420
Resolução	13 <i>Megapixels</i>	320x240 <i>Megapixels</i>
Campo de visão	50 cm	50 cm
Sensibilidade térmica	Não aplicável	0,04 °C
Faixa de temperatura	Não aplicável	-20 °C a 650 °C
Emissividade	Não aplicável	0,95
Interface	Android™ <i>One</i> 8.1.0, <i>Oreo</i>	Flir Tools versão 5.13 18031.2002

3.4 ANÁLISE DAS IMAGENS TERMOGRÁFICAS

As imagens termográficas, extraídas do *software* da FLIR foram segmentadas no *software* GIMP, versão 2.10.14, conforme descrito na seção 3.4.2. Existem técnicas automáticas de segmentação, mas elas teriam que ser ajustadas e validadas para o problema em questão. Optou-se pela técnica manual que seria de qualquer maneira necessária para a validação da técnica automática.

3.4.1 Descrição Geral das Imagens Obtidas

A Figura 3.6, representa o registro de imagem termográfica de um participante do grupo experimental, no início do tratamento (D0) e ao final do tratamento (D45). Nesta imagem, observamos a delimitação em tons de cinza mais claros no leito da lesão, quando considerado apenas o pé como parte anatômica.

Optamos por representar as imagens térmicas por níveis de cinza por duas razões: (1) quando é usada escala em níveis de cinza, há uma correspondência direta entre o nível de cinza e a temperatura, de forma que podemos calcular a temperatura a partir do nível de cinza em cada pixel - o *software* usa uma relação polinomial de primeira ordem para cálculo das temperaturas. Já quando são usadas imagens coloridas, a relação entre temperaturas e cores segue um mapa de cores arbitrário. Neste caso, não há uma fórmula de conversão no *software* FLIR utilizado. (2) para a segmentação, descrita na Seção 3.4.2, observou-se que em geral as imagens térmicas fornecidas em níveis de cinza favoreceram uma melhor separação entre as extremidades da ferida do que as imagens coloridas; ainda assim, as imagens coloridas também foram salvas, como recurso auxiliar para a visualização das lesões em alguns casos. Assim, a imagem tem níveis de cinza que variam com a temperatura no local em questão. Temperaturas mais altas são representadas por níveis mais altos de cinza (níveis representados por níveis de cinza claros, próximos de

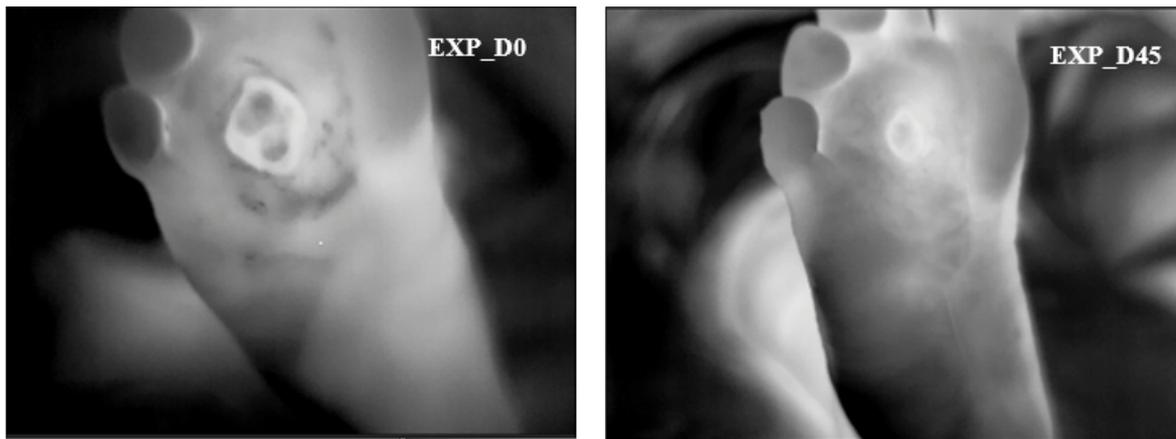


Figura 3.6. Registro representativo da área da ferida de um participante do grupo experimental no início do tratamento D0 e sequencialmente após o tratamento D45. Membro inferior direito, região plantar. A imagem foi registrada o *software* da câmera termográfica FLIR.

branco) e temperaturas mais baixas são representadas por níveis mais baixos de cinza (níveis representados por níveis de cinza escuros, próximos de preto).

Além da porção anatômica a ser estudada, a imagem conserva outras composições registradas no momento da coleta, como: membro inferior do participante, o membro contralateral, parte do ambiente de coleta ao fundo e a própria cadeira de tratamento utilizada no momento do curativo. Portanto, fez-se necessária a separação das regiões de cada imagem correspondente à ferida em si, o membro em que se localiza a ferida, a distinção da parte saudável, as outras partes anatômicas do paciente e a região de fundo (tudo ou que não é corpo do paciente). Por esta razão, a segmentação foi realizada conforme detalhado na Seção 3.4.2.

A faixa total de temperaturas registradas varia de uma imagem para outra, algumas imagens podem incluir regiões mais frias ou mais quentes, devido a presença de diferentes objetos. Entretanto, o arquivo de registro da imagem termográfica armazena toda a faixa de temperatura, permitindo a conversão da imagem em níveis de cinza que represente as temperaturas na faixa de interesse do pesquisador.

3.4.2 Segmentação das Imagens Térmicas

Após cegamento das amostras, as imagens foram convertidas para escala de cinza, adotando-se ferramentas de formatação do *software* GIMP, versão 2.10.14, de modo a se obter uma relação linear entre o valor do pixel e a temperatura aferida. A temperatura mínima (preto) foi definida como 25 °C e a máxima (branco) como 38 °C. Todas as imagens termográficas foram segmentadas manualmente (Figura 3.7). A partir desta segmentação foram criadas máscaras para separar as áreas anatômicas saudáveis (destacadas na cor

verde) da área das lesões (destacada em cor azul).

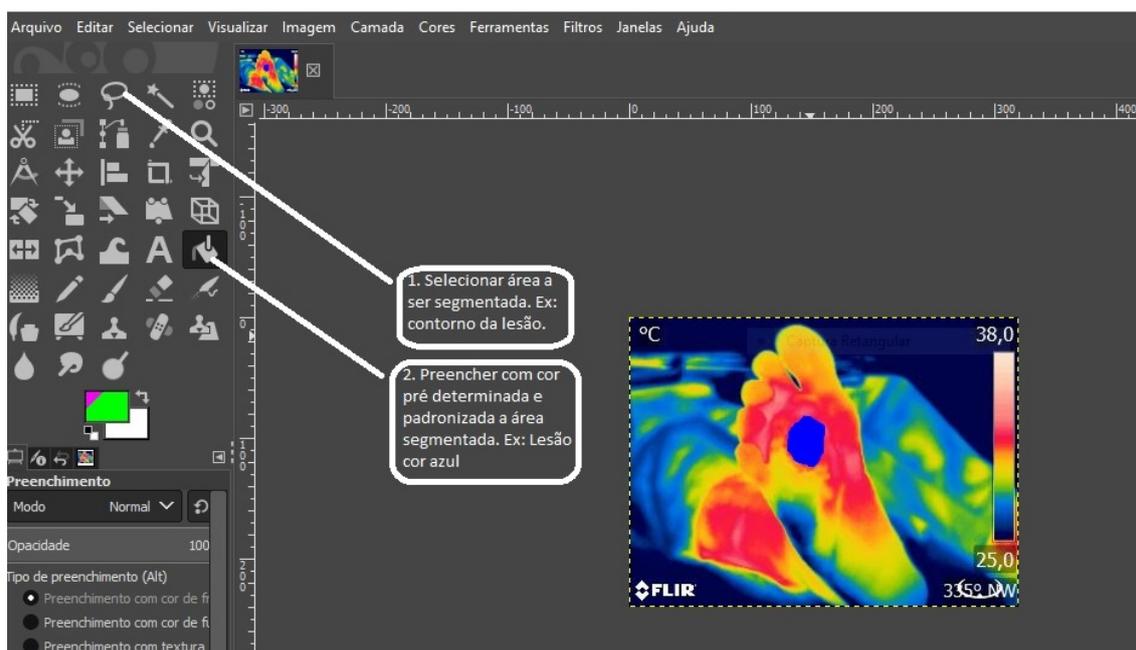


Figura 3.7. Imagem representativa da segmentação manual no *software* GIMP 2.10.14, com descrição das ferramentas de seleção e preenchimento da área da lesão. Imagem segmentada membro inferior direito, região plantar, parte superior. Protocolo adaptado de [83].

Posteriormente, já em escala de cinza foram extraídas as áreas das lesões e áreas anatômicas separadamente, conforme Figura 3.8 (A - F). Para criação das máscaras foi utilizado o *software* MATLAB, versão R2016b.

A temperatura foi estimada em cada pixel delimitado pelas máscaras, separando assim as regiões saudáveis e lesadas (Figura 3.9). Para cada região foi calculada a temperatura média e seu desvio padrão. Também foram obtidos histogramas para análise das temperaturas durante o processo de cicatrização em ambos os protocolos estudados. Um código desenvolvido no *software* MATLAB R2016b foi elaborado para obtenção das temperaturas e histogramas em cada região (região saudável e lesão).

A temperatura média e sua variabilidade foram comparadas em diferentes instantes após o início do tratamento (D0, D15, D30 e D45), condições físicas das regiões de interesse específicas (área da lesão X área saudável do mesmo membro do paciente) e de protocolo de tratamento (protocolo Rapha[®] X protocolo SUS).

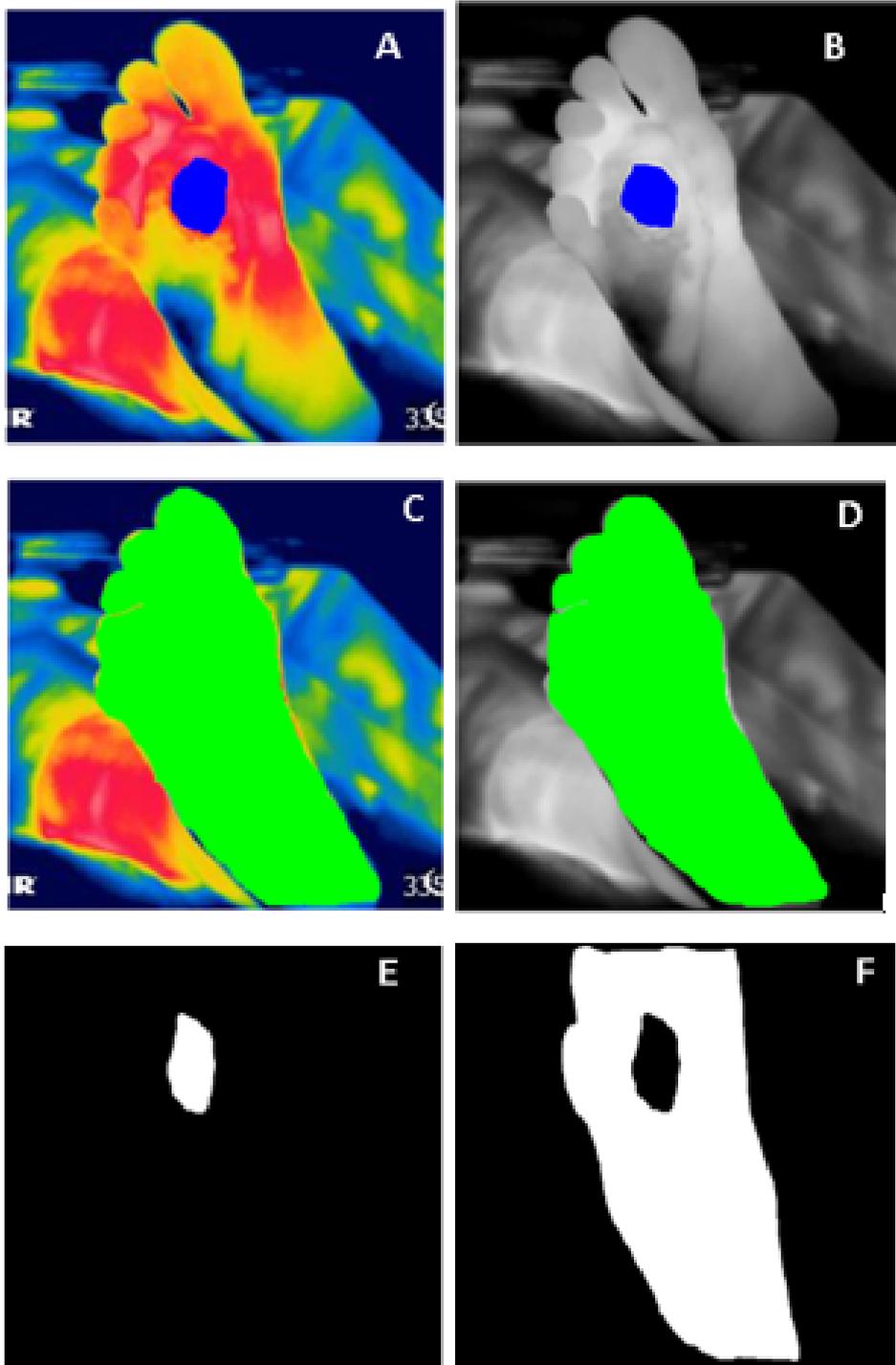


Figura 3.8. Segmentação das imagens utilizando o *software* GIMP, (figuras de A – F). A) Segmentação da imagem termográfica em escala de cores, de uma lesão no membro inferior esquerdo, lesão em destaque na cor azul. B) Segmentação da imagem termográfica em escala de cinza, de uma lesão no membro inferior esquerdo, lesão em cor azul. C) Segmentação da imagem termográfica em escala de cores do membro inferior esquerdo, o pé em destaque na cor verde. D) Segmentação da imagem termográfica em escala cinza, do membro inferior esquerdo, o pé em destaque na cor verde. E) Representação da máscara de uma lesão do membro inferior esquerdo, imagem da lesão em destaque na cor branca. F) Representação da máscara do membro inferior esquerdo, o pé em destaque na cor branca.

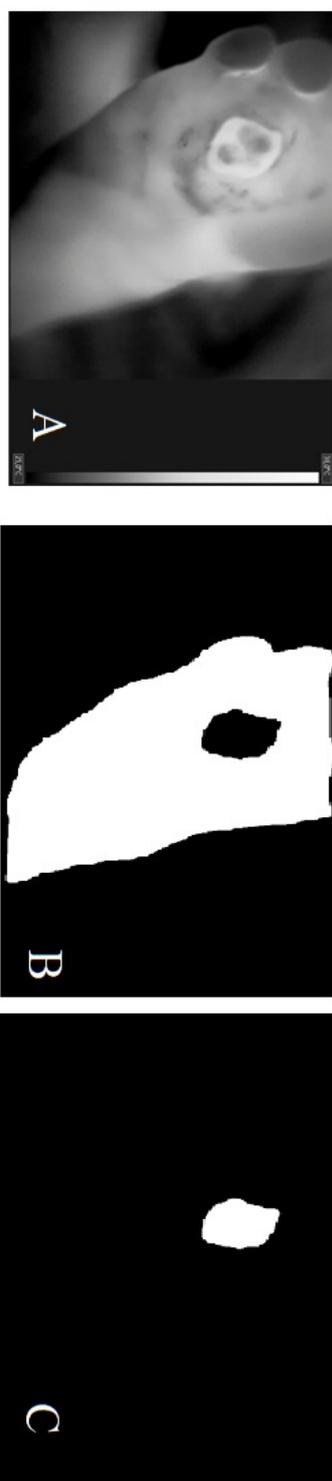


Figura 3.9. A) Imagem termográfica em escala de cinza do membro inferior direito de um participante do protocolo experimental, onde a temperatura mínima é mostrada em preto (25°C) e máxima em branco (38°C). B) Máscara da região anatômica saudável a ser considerada na análise, no caso em questão refere-se à região plantar do membro, excluída a região da lesão. C) Máscara delimitando a região referente a lesão analisada.

3.4.3 Informações de Temperatura Extraídas das Imagens

Uma vez que as imagens foram segmentadas, foram calculadas: as temperaturas médias em cada região e ao longo das diferentes sessões de tratamento; os desvios padrões das temperaturas também em cada região e diferentes sessões de tratamento; os histogramas de temperatura em cada região, em cada imagem completa.

Estes dados foram levantados, para permitir uma comparação sistemática, para todos os pacientes, para os dois tratamentos, das temperaturas global da região anatômica e da ferida. O objetivo foi verificar se há uma diferença entre as médias e desvios de temperaturas na ferida em relação às regiões saudáveis, bem como, e principalmente, se há diferenças estatísticas na evolução da temperatura ao longo do tratamento e entre os dois tratamentos estudados. Na Tabela 3.4, está o exemplo do registro de temperaturas registradas, de um participante experimental no decorrer do tempo de protocolo.

Tabela 3.4. Registro representativo das médias das temperaturas e respectivos desvios padrões, de um participante experimental no decorrer do protocolo aplicado e distinção das áreas analisadas, a saber: anatômica, saudável e lesão. Temperatura média \pm desvio padrão.

	Temperatura média registrada ($^{\circ}\text{C}$)		
	Área Anatômica total	Área Saudável	Área da Lesão
D0	$32,0 \pm 2,4$	$31,9 \pm 2,3$	$34,9 \pm 1,2$
D15	$31,9 \pm 2,2$	$31,7 \pm 2,2$	$34,6 \pm 1,3$
D30	$32,8 \pm 2,6$	$32,6 \pm 2,5$	$35,6 \pm 0,6$
D45	$31,2 \pm 2,4$	$31,2 \pm 2,4$	$35,3 \pm 0,4$

Quanto aos histogramas, para o nosso estudo, é uma representação gráfica, disposta em barras verticais, relacionada à frequência relativas das temperaturas em grau Celsius, ou seja, podemos visualizar a fração de pixels que apresenta uma determinada faixa de temperatura.

3.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para determinar se um dado tratamento alterou o número de feridas completamente fechadas após 30 e 45 dias, foi utilizado o teste de χ^2 e os dados apresentados em forma percentual. Para análise da área com *Software ImageJ*, quando foram comparados 2 grupos, utilizou-se teste t de Student (com correção de Welch, no caso de amostras não homocedásticas) ou Mann-Whitney, conforme normalidade ou não dos grupos comparados (teste de Shapiro-Wilk). Na comparação de mais de 2 grupos, foi utilizada análise de Friedman, uma vez que houve pareamento (mesma ferida comparada ao longo de diferentes dias) e nem todos os grupos apresentavam distribuição normal (teste de Shapiro-Wilk).

Para avaliar o efeito dos tratamentos sobre o mapa térmico, algumas estratégias foram empregadas. Primeiramente a temperatura média em °C foi comparada via análise de efeitos mistos de três fatores, tendo como fatores: 1) tratamento (SUS versus Rapha[®]), 2) presença ou não de lesão (i.e., área saudável e área da ferida) e 3) tempo de tratamento, dia do registro da imagem termográfica. Em seguida, a mesma análise foi empregada para compara o desvio padrão da temperatura, utilizando os mesmos três fatores descritos para a temperatura média, com o objetivo de avaliar se os fatores supracitados gerariam uma maior dispersão de valores de temperatura.

Como a temperatura de cada paciente pode estar influenciada por condições diversas, inerentes ao momento do registro, foi criado um índice para avaliar a diferença da temperatura registrada na região da lesão em comparação a região saudável. O índice foi definido da seguinte forma: Índice de variação da temperatura = $|Temp_L - Temp_L|$. Onde, $Temp_L$ é a temperatura média na região da lesão e $Temp_L$ é a temperatura média na região saudável.

Alterações neste índice de variação da temperatura foram avaliadas por meio de análise de efeito misto com pós-teste de Sidak, tendo como fatores: 1) tratamento (SUS versus Rapha[®]) e 2) tempo de tratamento, dia do registro da imagem termográfica.

Por fim, parâmetros da distribuição das temperaturas na área anatômica total (área saudável e lesão) foram comparadas por análise de efeito misto, tendo como fatores: 1) tratamento (SUS versus Rapha[®]) e 2) tempo de tratamento, dia do registro da imagem termográfica. Os parâmetros da distribuição avaliados foram: mediana, assimetria e curtose.

Em todos os casos, considerou-se a ocorrência de significância estatística quando $p < 0,05$. Todos os testes e cálculos estatísticos foram realizados com auxílio do *software Prism 8* (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Os participantes foram caracterizados levando em consideração faixa etária, sexo, perfil epidemiológicos, tratamento medicamentoso, patologias crônicas, exames laboratoriais de sangue, em especial glicemia de jejum, glicemia capilar e hemoglobina glicada, além da área das lesões, conforme Tabela 4.1. Ressalta-se que a amostra submetida ao tratamento Rapha[®] foi significativamente mais jovem, porém apresentou um índice de hemoglobina glicada superior.

Tabela 4.1. Características dos participantes submetidos ao tratamento padrão ouro do SUS e ao protocolo Rapha[®]. AAS: ácido acetilsalicílico; ECA: enzima conversora da angiotensina; PDE: fosfodiesterase.

	Tratamento SUS	Rapha [®]
N° de participantes (Homens / Mulheres)	3/2	6/1
N° de úlceras	09	09
Idade, média \pm SEM	63 \pm 2	55 \pm 2
IMC, Kg/m ² , média \pm SEM	31 \pm 1	29 \pm 2
Participantes com hipertensão	4	4
Participantes com Diabetes	5	7
Hemoglobina glicada, média \pm SEM	5.9 \pm 1%	7.7 \pm 1%
Glicemia em jejum, mg/dl, média \pm SEM	135 \pm 15	120 \pm 15
Tratamento Farmacológico		
AAS	0	1
Anticoagulantes	0	1
Inibidores da ECA	2	0
Inibidores de PDE	0	1
Bloqueadores de canais de Ca ²⁺	2	0
Diuréticos	2	2
Hipoglicemiantes	7	9
Insulina	2	5
Dislipidêmico	2	1
Antagonista da Angiotensina II	4	2

4.2 FECHAMENTO DAS ÚLCERAS

No presente estudo, pudemos observar que o tratamento com o dispositivo Rapha[®] levou a um fechamento total de percentual maior das feridas analisadas (Figura 4.1). Após 30 dias de tratamento, 33,33% das úlceras apresentavam cicatrização completa, enquanto nenhuma ferida apresentava fechamento completo no tratamento SUS. Com 45 dias de tratamento, o protocolo Rapha[®] promoveu um fechamento de 44,44% das úlceras, contra apenas 11,11% no tratamento convencional do SUS.

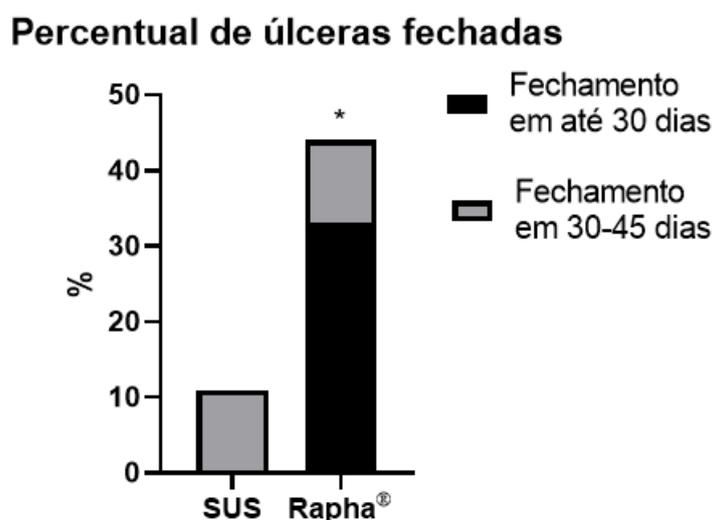


Figura 4.1. Percentual de feridas completamente fechadas após 30 e 45 dias de tratamento com o protocolo padrão do SUS e o dispositivo Rapha[®]. Teste do X^2 , $*p < 0,001$.

Conforme a Tabela 4.2 e figura 4.2, ao longo dos 45 dias de acompanhamento, mesmo as úlceras que não foram completamente fechadas apresentaram uma redução significativa de sua área com o passar dos dias, tanto no protocolo padrão do SUS $p < 0,01$, Teste de Friedman) quanto no Rapha[®] ($p < 0,01$, Teste de Friedman). Apesar de não haver uma diferença significativa entre o tamanho médio das feridas entre cada dia de observação (SUS X Rapha[®], teste t de Student ou Mann-Whitney, em cada dia de medição, ver figura 4.2), há uma grande variabilidade nos resultados e uma tendência de feridas inicialmente maiores no grupo SUS.

Tabela 4.2. Área das úlceras medidas do início do tratamento (D0) até 45 dias (D45) de tratamento com o protocolo padrão do SUS e o dispositivo Rapha[®]. Dados mostrados como média \pm erro padrão da média.

Tratamento	Área (cm ²)			
	D0	D15	D30	D45
SUS	13,8 \pm 4,436	9,876 \pm 3,522	9,642 \pm 3,489	7,919 \pm 2,821
Rapha [®]	4,577 \pm 1,443	2,553 \pm 0,9588	2,293 \pm 1,08	1,881 \pm 1,355

Portanto, para verificar a eficácia dos tratamentos no processo de cicatrização das úlceras, nós consideramos para análise o fechamento percentual da úlcera em relação ao seu tamanho original (Tabela 4.3 e Figura 4.3). Assim, fica evidente que o tratamento com suporte do dispositivo Rapha[®] foi capaz de acelerar a cicatrização, com um fechamento percentual já significativamente superior a partir de 30 dias de tratamento (Figura 4.3), com um fechamento de $68,48 \pm 10,07\%$ da área da ferida, contra apenas $13,18 \pm 12,42\%$ de fechamento obtido no tratamento padrão do SUS.

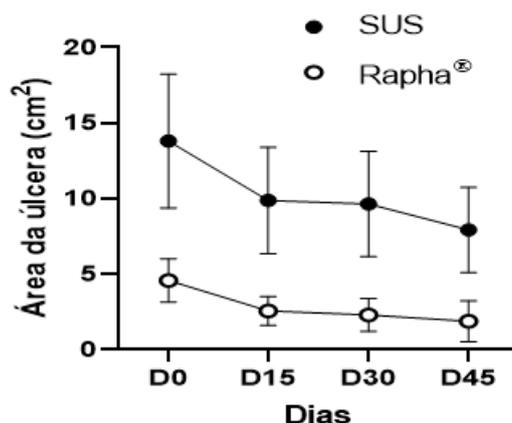


Figura 4.2. Área total da úlcera em cm^2 medida no início do tratamento D0 e sequencialmente após 15 (D15), 30 (D30) e 45 (D45) dias de tratamento com o protocolo padrão ouro do SUS e o dispositivo Rapha[®]. Não houve diferença significativa entre a área das úlceras tratadas com o protocolo SUS e Rapha[®] em nenhum dia de tratamento: D0 ($p = 0,0871$, teste t de Student), D15 ($p = 0,0752$, teste t de Student), D30 ($p = 0,0932$, teste de Mann-Whitney) e D45 ($p = 0,1878$, teste de Mann-Whitney). Ao longo dos dias, tanto o tratamento padrão do SUS ($p < 0,01$, teste de Friedman) quanto o Rapha[®] ($p < 0,01$, teste de Friedman) levaram a reduções significativas da área da úlcera.

Tabela 4.3. Fechamento percentual das úlceras do dia 15 (D15) ao dia 45 (D45) de tratamento com o protocolo padrão ouro do SUS e o dispositivo Rapha[®]. Dados mostrados como média \pm erro padrão da média.

Tratamento	Fechamento da úlcera (%)		
	D15	D30	D45
SUS	$17,73 \pm 15,33$	$13,18 \pm 12,42$	$34,89 \pm 10,72$
Rapha [®]	$41,35 \pm 12,42$	$68,48 \pm 10,07$	$76,11 \pm 12,06$

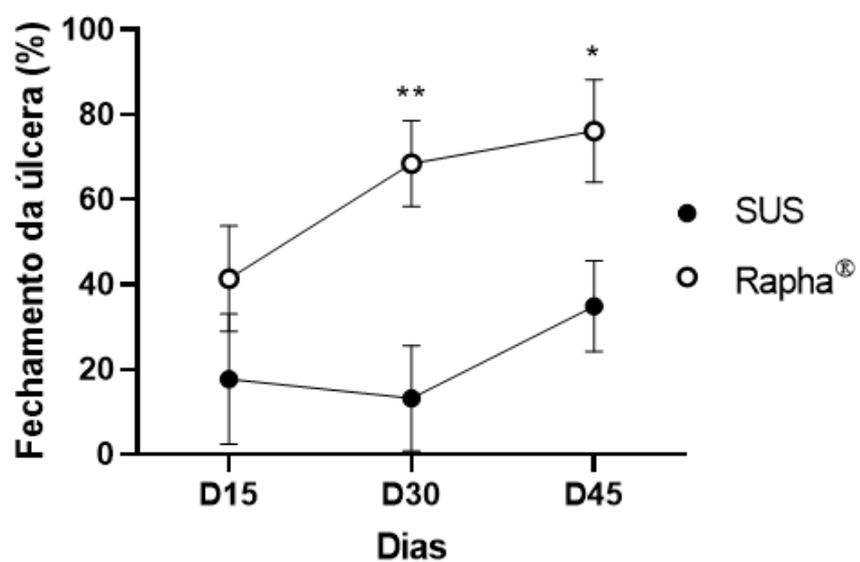


Figura 4.3. Fechamento percentual das úlceras em relação a sua área inicial 15 (D15), 30 (D30) e 45 (D45) dias de tratamento com o protocolo padrão do SUS e o dispositivo Rapha[®]. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

4.3 AVALIAÇÃO TERMOGRÁFICA

As imagens termográficas foram registradas no momento de início do tratamento, dia zero (D0), tido como o controle de cada amostra, e logo depois aos 15, 30 e 45 dias de cada amostra e protocolo. Nesta etapa avaliamos a média da temperatura do participante, o desvio padrão desta média, a média da temperatura apenas na região saudável e a média da temperatura na região da lesão.

Por meio de uma análise de efeitos mistos de três fatores, foi avaliada a influência na temperatura dos fatores: 1) tratamento (SUS versus Rapha[®]), 2) presença ou não de lesão, ou seja, área saudável e a área da ferida, e 3) tempo, dia do registro da imagem termográfica. Assim, identificou-se (Figura 4.4) que o fator lesão foi o único que gerou diferença significativa na temperatura. Ou seja, aparentemente, a presença de uma lesão é um fator determinante da temperatura registrada. Todavia, não houve influência nem do protocolo ($p = 0,96$), nem do tempo de tratamento ($p = 0,34$) nas temperaturas registradas, bem como a interação dos fatores também não influenciou significativamente as temperaturas. Porém, a interação entre o protocolo e o tempo de tratamento indica uma possível tendência ($p = 0,05$) de que o tratamento Rapha[®] influencie as temperaturas apenas em alguns períodos de tempo.

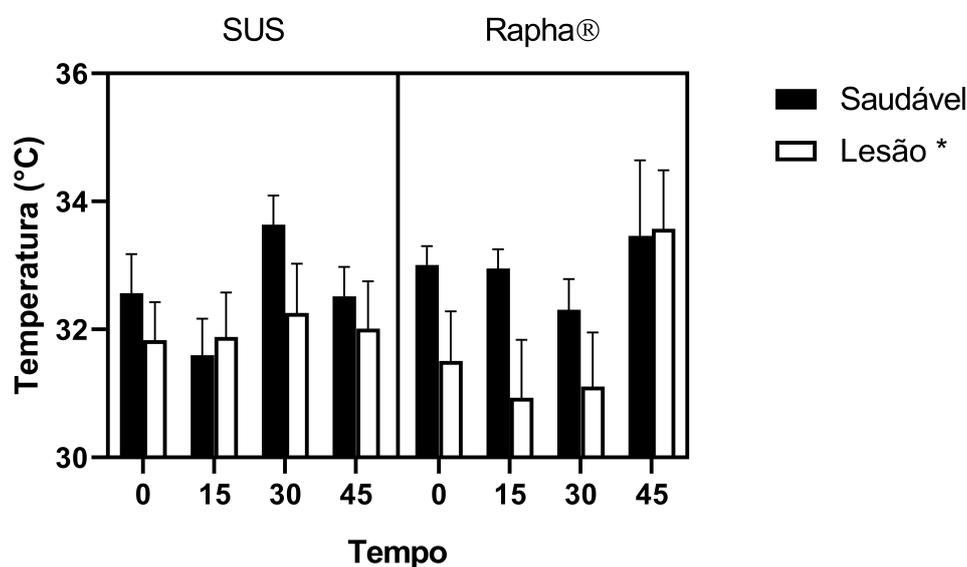


Figura 4.4. Representação da análise de efeito misto da temperatura média, com análise dos fatores que influenciam a variável: tratamentos, controle (Padrão Ouro do SUS) e Rapha[®]; região anatômica, área de lesão e áreas anatômicas sem a presença da ferida (Saudável); tempo, dias após início do tratamento. * $p < 0,05$.

A mesma análise também foi realizada com a variabilidade das temperaturas registradas em cada região (Figura 4.5). Quanto maior o desvio padrão, maior a dispersão dos valores da temperatura. Assim como para a temperatura média, foram usados como

fatores o protocolo de tratamento (SUS versus Rapha[®]), a presença ou não de lesão, ou seja, área saudável e área da ferida, e o tempo, que é referente ao dia do registro da imagem termográfica. Neste caso, percebe-se que os fatores lesão e tempo interferem no desvio padrão da temperatura. Sendo assim, a região da ferida apresenta temperaturas mais concentradas em torno de um valor próximo da média. E esses valores de temperatura ficam ainda menos dispersos à medida que a ferida vai fechando. Não foi observada influência significativa do protocolo de tratamento, nem das interações entre os fatores no desvio padrão da temperatura registrada ($p > 0,29$ para todos os casos).

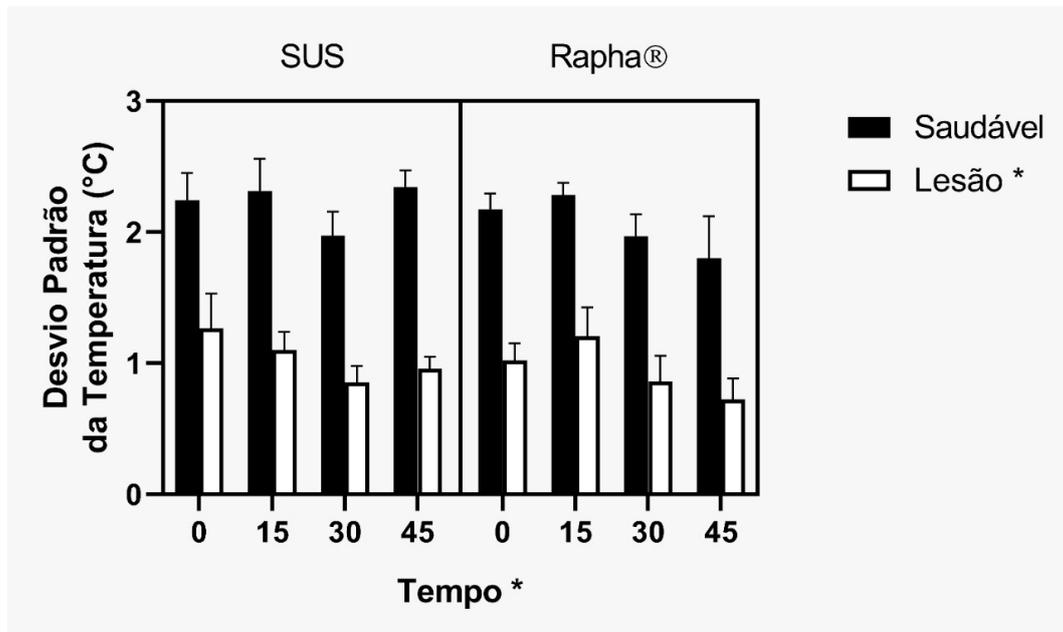


Figura 4.5. Representação da análise de efeito misto do desvio padrão da temperatura, com análise dos fatores que influenciam a variável desvio padrão: tratamentos, controle (Padrão Ouro do SUS) e Rapha[®]; região anatômica, área de lesão e áreas anatômicas sem a presença da ferida (Saudável); tempo, dias após início do tratamento. * $p < 0,05$.

Entretanto, a temperatura de cada paciente pode estar influenciada por condições diversas do momento do registro. Estas condições envolvem desde variações fisiológicas do participante, até condições físicas do local de captura das imagens, pequenas variações da emissão térmica da pele, etc. Assim, foi criado um índice que considera o quão diferente a temperatura da lesão é daquela da área anatômica saudável. Foi realizada então, uma análise de efeito misto que avalia como dois fatores afetam o índice dado pelo módulo da diferença entre a temperatura média da região saudável e da região da ferida. A variável de interesse passa ser o módulo da diferença de temperatura das duas áreas (índice de variação), deixando de ser temperatura absoluta. Quanto aos fatores de variação foram considerados o protocolo de tratamento (SUS versus Rapha[®]) e o tempo (dia do registro da imagem termográfica).

Conforme a Figura 4.6, observa-se que nesta análise, a variável é influenciada pela

interação entre os dois fatores, ou seja, o tratamento só causa alteração significativa de temperatura em um período específico, no caso aquele contido até o 15° dia de tratamento (pós-teste de Sidak), mas isoladamente não geram essa alteração ($p > 0,15$ para ambos os fatores). Assim, podemos dizer que o tipo de tratamento empregado influencia significativamente a temperatura no leito da lesão nos 15 primeiros dias de protocolo. A partir de então, as diferenças não são significativas. Resultado este que, pode ser justificado com o descrito na literatura, quanto às etapas inflamatórias e proliferativas, que acontecem e se sobrepõem no processo de cicatrização fisiológica, entre o 4° dia e cerca de 4° semana, com intensa migração de neutrófilos, seguido de queratinócitos e fibroblastos [46] e é prolonga quando em feridas crônicas, pelo processo inflamatório persistente [52].

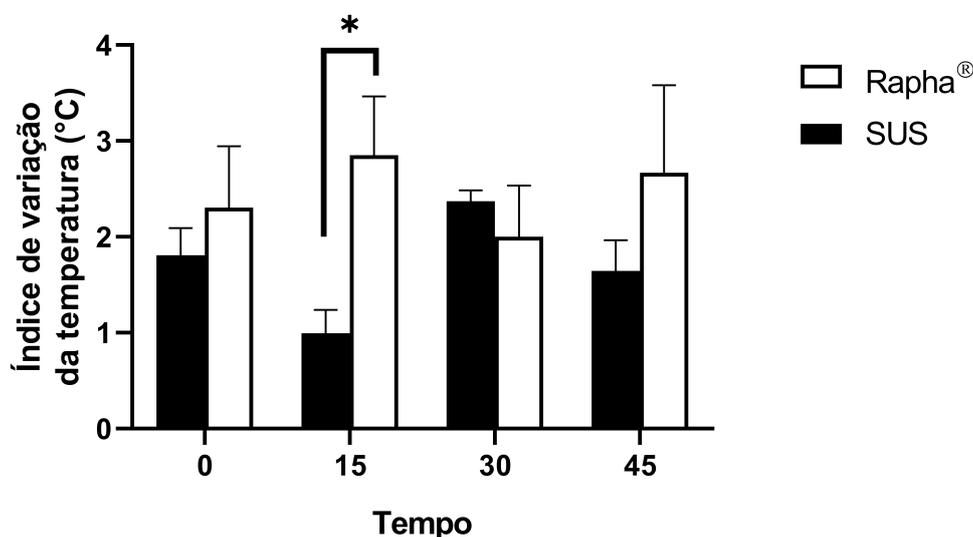


Figura 4.6. Análise de efeito misto do índice de variação da temperatura, dado pelo módulo da diferença entre a temperatura média na região lesada e região saudável em função dos fatores protocolo de tratamentos, controle (Padrão Ouro do SUS) e Rapha®, e tempo em dias após início do tratamento.

4.4 AVALIAÇÃO DOS HISTOGRAMAS

Após as imagens serem convertidas para escala de cinza, foram criados histogramas de cada amostra, utilizando linguagem de programação específica do *software* MATLAB R2016b. Neste histograma foram construídas, a partir dos valores indexados, uma estrutura matricial, da qual resultou os valores das médias, medianas, variâncias e o desvio padrão de cada amostra, considerando distintamente as áreas das lesões, as áreas anatômicas e a área anatômica total, ou seja, lesão e parte anatômica estudada, em cada grupo por tipo de tratamento abordado. As propriedades dos histogramas (mediana, assimetria e curtose) foram comparadas por análise de efeito misto.

Os histogramas de frequência obtidos nos mostram a distribuição das temperaturas em cada dia de registro, para cada tratamento empregado (Figura 4.7 A-D). O comportamento da temperatura da área total do membro afetado (incluindo região saudável e lesão) mostra que a mediana da temperatura sofre uma influência significativa do tempo com o protocolo de tratamento. Esta análise reforça nosso resultado obtido com o índice de variação (Figura 4.7 E). Quanto à assimetria, não se pode dizer que nenhum dos histogramas seja de fato assimétrico (assimetria manteve-se entre -1 e 1). Todavia, observa-se que a assimetria de temperaturas é mais intensa nos pacientes tratados com o protocolo Rapha[®] (Figura 4.7 F). A curtose, por sua vez, não foi afetada por nenhum fator considerado na análise (Figura 4.7 G).

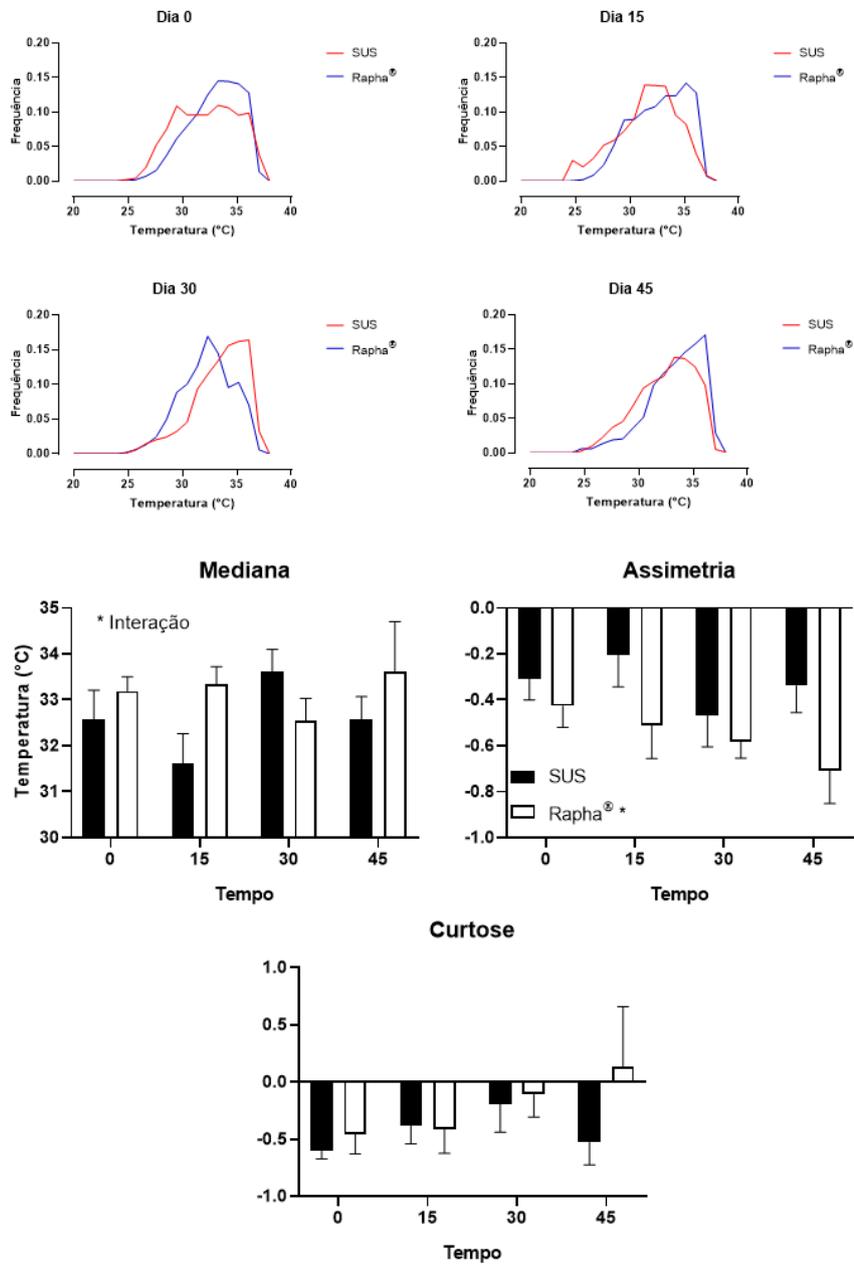


Figura 4.7. Representação dos histogramas de frequência das temperaturas nas áreas anatômicas total (incluindo região saudável e lesão) dos participantes que receberam o tratamento controle (Padrão Ouro do SUS) e Rapha[®], do dia zero ao dia 45 (A -D). As propriedades medianas (E), assimetria (F) e curtose (G) foram comparadas por análise de efeito misto, considerando os fatores tratamento, controle (Padrão Ouro do SUS) e Rapha[®], e tempo em dias após início do tratamento. * $p < 0,05$.

5 DISCUSSÃO

Como descrito na literatura, o processo cicatricial da ferida crônica ainda requer estudos mais aprofundados para elucidar melhor as características e seu processo fisiopatológico. Sabe-se que há uma série de fatores que podem intervir na evolução, entre eles, envelhecimento precoce de células importantes na fibroplasia, processo inflamatório prolongado, devido a presença de bacteriana, tecidos necrosados [52]. Neste estudo percebeu-se que a ferida crônica do tipo UPD de fato apresenta um indicativo de longo processo inflamatório e lentidão para a fase proliferativa, conforme [52] quando observamos o grupo controle, tratado com o protocolo padrão ouro do SUS. Contudo, o protocolo Rapha[®] promove alteração não só do padrão térmico da lesão, como também parece promover o *start* da evolução das fases cicatriciais para lesões crônicas, quando observado a curva de movimento da temperatura ente o momento zero e o décimo quinto dia, que coincidem com a fase inicial, a inflamatória e a proliferativa, onde acontece, entre outros, o fenômeno da angiogênese. Acreditamos assim que esse *start* é um indicador de melhoria do padrão cicatricial, que favorece o fechamento menos lento de lesões crônicas, conforme já identificado também em outro estudo [76]. Compreende-se, no entanto, que o processo de cicatrização não requer apenas efetividade tópica, mas um contexto maior onde a adesão ao tratamento estabelecido e a mudança do estilo de vida são fundamentais para o desfecho positivo. Assim, os dados não permitem a defesa de um padrão romântico da cura, mas estabelecem um bom indício de uma evolução menos lenta e mais exitosa na qualidade da cicatrização.

5.1 EVOLUÇÃO DAS LESÕES ESTUDADAS

No decorrer deste estudo, observou-se que no grupo experimental, tratado com o protocolo Rapha[®], uma melhora evolutiva visual quanto a cicatrização das lesões bem como, avanço na atitude do autocuidado do participante e familiares. A melhora da cicatrização é claramente percebida com a evolução das áreas das lesões, com nítida diminuição do tamanho das feridas no decorrer dos 45 dias de aplicação do protocolo Rapha[®]. O autocuidado é um fator fundamental para a melhora da qualidade de vida da pessoa com DCNT, visto que neste processo crônico está envolvido vários fatores da

rotina da vida diária que não apenas a doença propriamente dita [24]. Sendo assim, o fato de comprometimento do participante em fazer controle alimentar para manter níveis tanto pressóricos, quanto de glicemia dentro dos padrões tolerados, a correta adesão ao tratamento medicamentoso, o comprometimento para aplicação do protocolo Rapha[®] e acompanhamento diário das lesões por meio de observação visual e por fotos, compõem características fundamentais para o êxito do fechamento e/ou evolução cicatricial das UPDs. Todavia, os dados aqui apresentados mostram que a efetividade do protocolo Rapha[®] vai além da promoção de um melhor autocuidado, pois sua utilização impacta em um importante marcador fisiológico, a temperatura.

Importante ressaltar que o impacto sobre a temperatura parecer ocorrer principalmente até o 15° dias de tratamento, que é uma evidência do processo inflamatório local. Rosa et. al [76], em seu estudo de radicais livres de Espécie Reativa de Oxigênio, do inglês *Reactive Oxygen Species* (ROS), identificaram aumento de radicais estáveis no 15° dia de tratamento, desta forma, correspondendo também, ao final do período do processo inflamatório da ferida. Através da identificação do ROS no sangue venoso, os autores concluíram que o protocolo Rapha[®] contribui significativamente para a melhora da ferida do tipo UPD [54]. Estes resultados estão em concordância com os achados deste trabalho, onde por análise termográfica identificamos alteração na curva térmica no mesmo período.

Contudo, em alguns casos, observou-se também características inflamatórias e/ou infecciosas mais agudas, através de presença de secreções purulentas e/ou tecido inflamatório e/ou necrótico [43, 46, 52]. Quanto a este fato, ainda se faz necessários mais estudos para esclarecer a reação, visto que todos os participantes fizeram teste alergênico ao látex e não apresentaram alergia ao produto, bem como, há um controle de qualidade e processo de boas práticas de fabricação na confecção da lâminas de látex [68, 74, 39] que foram aplicadas durante o estudo.

Todavia, na maior parte das feridas observadas, identificou-se que o protocolo Rapha[®], favorece desbridamento autolítico que promove regeneração tecidual e processo de granulação, além de manter nível de exsudato no leito da lesão adequado [55], mantendo assim a ferida hidratada. Sendo assim, os resultados reforçam a hipótese de que a alteração térmica no leito da ferida durante as duas primeiras semanas de protocolo está relacionada à identificação da ação celular inflamatória, primeira fase do processo de cicatrização e fase proliferativa, corroborando assim para a evolução positiva cicatricial.

5.2 PROCESSOS DE CICATRIZAÇÃO

A cicatrização de feridas envolve processo dinâmico e sequencial de ação celular e sistemas mediadores entre a lesão e o organismo, o que possibilita o reestabelecimento da integridade da pele. A literatura divide de diferentes formas este processo, mas a que melhor apresenta a dinâmica do processo está dividida em: fase inflamatória, fase proliferativa e fase de remodelação [46, 52] conforme demonstrado na Figura 5.1.

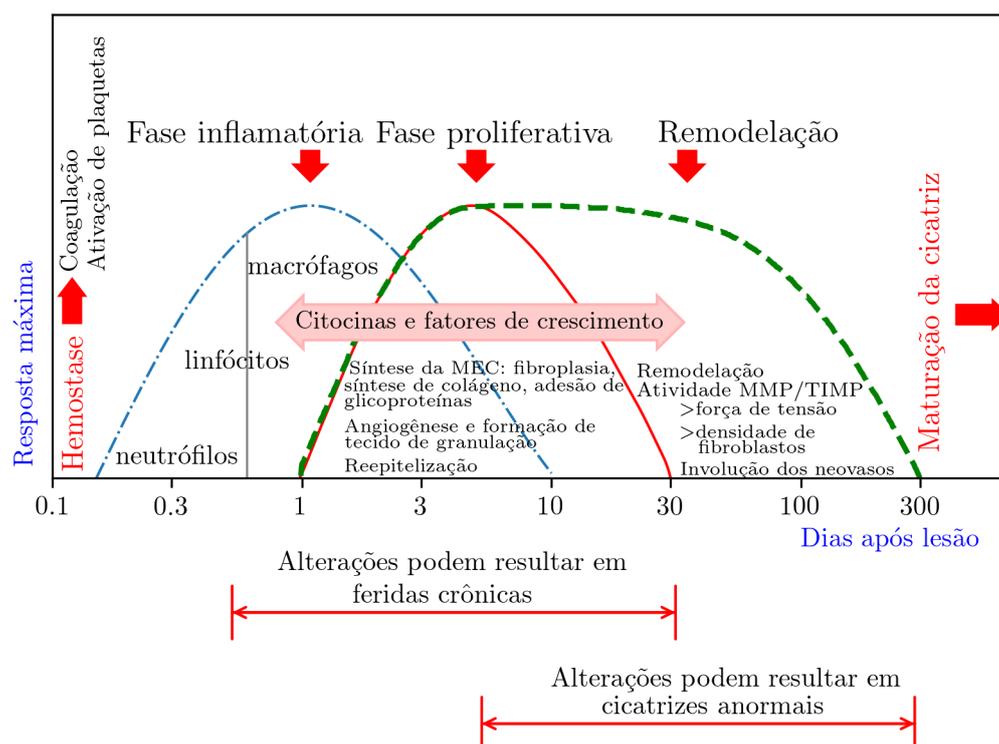


Figura 5.1. Representação das fases do processo de cicatrização das feridas com identificação do período fisiológico de cada etapa e células imunológicas envolvidas em todo o processo. Nesta imagem está a representação da evolução crônica e aguda de uma ferida. Adaptada de Laureano *et al.* (2011) [52].

Na ocorrência de lesões cutâneas, sejam agudas ou crônicas, são ativados os neutrófilos, também chamados de macrófagos, para controle e defesa local, que se caracteriza como um dos processos iniciais da inflamação [52]. Simultaneamente acontece uma vasoconstrição para controle de perda sanguínea e proteção sistêmica e comunicação dinâmica e sequencial, até resultar na remodelação matricial [52]. Esta fase do processo de cicatrização, é precedida pelo processo de hemostasia, ou seja, reação de controle de perda sanguínea, vasoconstrição local, e exposição do colágeno da matriz extracelular que sinaliza a migração, adesão e agregação das plaquetas e a secreção de mediadores da coagulação [84, 18]. Paralelo a este processo células de defesa migram para o local e atuarão na ativação dos fibroblastos, componentes importantes para a formação do tecido de granulação [52, 18].

O protocolo de tratamento Rapha[®] tem mostrado resultados positivos na cura ou

melhora da cicatrização da ferida do tipo UPD. Acredita-se portanto, que esta tecnologia pode ser um aliado para o sistema de saúde, melhorando a qualidade do tratamento, reduzindo custos e elevando a efetividade no resultado final da cicatrização, visto que este tratamento de fotobioestimulação com luz de LED de baixa potência, associado a lamina de látex, favorece a angiogênese [54, 74, 68].

A temperatura pode ser alterada durante este processo cicatricial, sobretudo, no processo inflamatório, visto que, neste processo há elevada ação metabólica específicas [46], bem como sinais de calor e rubor local. Desta forma, a identificação da temperatura pode ser um indicador ou marcador do processo inflamatório [46, 65] e, por conseguinte, alterações térmicas podem indicar o estabelecimento de outras fases do processo cicatricial.

A segunda etapa da cicatrização, a fase proliferativa, é iniciada com o processo de angiogênese, ou seja, a formação de novos vasos sanguíneos [52]. Esta fase é composta por sub-etapas fundamentais: a epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição do colágeno [46, 52, 54]. Há uma dinâmica sincronia quando a membrana basal é lesionada, as células epiteliais das bordas da ferida começam a proliferar promovendo uma primeira recomposição da proteção de barreira. Simultaneamente o processo de angiogênese é expressivamente estimulado pelo Fator de Necrose tumoral do tipo alfa, do inglês *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF - α) [31], identificado pelas células endoteliais e formação de capilares, essencial para a perfusão do local e processo cicatricial [31, 52]. Nesta fase, os fibroblastos e as células endoteliais, são as principais células que compõem todo o processo evolutivo. Os fibroblastos de outras áreas, normalmente de tecidos circundantes ao da lesão, migram para a ferida e são ativados por outro fator de crescimento, o Fator de crescimento originado das plaquetas, do inglês *Platelet derived growth factor* (PDGF). Posteriormente há a liberação do Fator de Necrose tumoral do tipo beta, do inglês *Tumor Necrosis Factor Beta* (TNF - β), que estimulará os fibroblastos a produzirem colágeno tipo I, e se transformarem em miofibroblastos que resultará na contração da ferida [31]. A umidade da superfície da ferida, ou seja, presença de exsudato, promove a oxigenação da ferida, fator este que acelera a migração celular para o centro da lesão [56, 13, 52] esta característica de umidade tópica, pode influenciar na identificação do parâmetro de temperatura da pele [19]. Ao final desta etapa o leito da lesão, é completamente preenchido pelo tecido de granulação, a circulação é reconstituída pela angiogênese e a rede linfática em fase de regeneração.

A terceira fase, a fase de remodelação, tem por principal característica a deposição de colágeno, de forma organizada. Diferente do colágeno mais fino, produzido no início da cicatrização, o do tipo III, agora o colágeno é mais espesso e é organizado nas linhas de tensão [56, 52]. Nesta fase, os fibroblastos e os leucócitos liberam a colagenase, enzima que promoverá a quebra, ou lise, da matriz anterior. Quando a deposição de colágeno é maior que a lise/quebra, promovendo um equilíbrio entre os processos, a cicatrização é

bem estabelecida [52]. Ainda assim, uma vez lesada, a pele sempre apresentará colágeno menos organizado do que quando saudável [13, 52].

Com a observação da literatura citada acima, entendemos que o protocolo de aplicação e metodologia poderá ser revisto, quanto ao tempo de tratamento, uma vez que, como neste estudo, López et al. [54] também concluiu que há uma mudança significativa dos níveis de radicais livres a partir do 15° dia de tratamento com o protocolo Rapha[®]. Em conjunto, estes achados nos levam a acreditar que de fato o Rapha[®], produz efetividade de mudança e contribuição para a cicatrização de feridas, em período aproximado ao 15° dia de aplicação do protocolo, período que corresponde à fase inflamatória e início da fase proliferativa.

Com os resultados deste estudo não podemos inferir quais mecanismos dentro destes processos estão alterados pelo Rapha[®], mas temos agora um indício dos mais promissores a serem avaliados em estudos futuros, visto que, há na literatura estudos a partir da termográfica, onde a temperatura demonstra ser uma variável importante para a observação da evolução da ferida, bem como parâmetro indicador para a ocorrência de uma lesão do tipo UPD [19, 92], portanto, a termografia pode ser considerada um método auxiliar adequado para a avaliação do processo de cicatrização de feridas.

5.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Embora o N global do ensaio clínico tenha sido significativo, o recorte da amostra para este estudo apresentou limitações importantes, resultando assim em um tamanho de amostra pequena, desta forma, não foi possível encontrar relações e generalizações significativas a partir dos dados, uma vez que, as provas estatísticas requereriam um número amostral maior para identificar e apontar uma tendência, distribuição representativa da termografia no processo de cicatrização. Este fato se deu devido à pouca adesão de participantes para a coleta de dados necessários para a amostra desta pesquisa. Algumas interferências do ambiente e estrutura física do cenário da prática clínica nos limitaram muitas vezes, desde espaço pequeno, posição, tempo para coleta, até pouca adesão de participantes em virtude do tempo de atendimento estendido durante os tratamentos nos ambulatórios. Em alguns momentos, os participantes de ambos os grupos, controle e experimental, falharam no retorno ao ambulatório, comprometendo a coleta da amostra, sistematizada para o estudo. Poderíamos ter contribuído de forma mais robusta para a conclusão dos desfechos, todavia, ainda logramos resultados positivos na identificação das alterações termográfica no processo da cicatrização, bem como na identificação de provável mudança de fase no processo cicatricial, resultando no fechamento de maior parte das lesões tratadas pelo protocolo Rapha[®].

6 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

Neste estudo foi demonstrado que o tratamento Rapha[®] promove uma cicatrização mais eficiente das feridas do tipo pé diabético, o que é acompanhado de alterações termográficas da ferida. Das 18 feridas do tipo pé diabético um total de 12 participantes, 09 foram do Rapha[®] e 09 SUS, o grupo do Rapha[®] demonstrou maior variação de temperatura nos primeiros 15 dias de tratamento. O protocolo padrão ouro do SUS, embora, em proporção menor que o protocolo Rapha[®] demonstrou resposta para a cicatrização no período total de observação, ao final dos 45 dias, sendo que o protocolo Rapha[®] promoveu um fechamento de 44,44% das úlceras, contra 11,11% no tratamento convencional do SUS. Enquanto que após 30 dias de tratamento, 33,33% das úlceras apresentavam cicatrização completa, enquanto nenhuma ferida apresentava fechamento completo no tratamento SUS. Os percentuais do fechamento das lesões foram considerados a partir das áreas das feridas observadas. Com base na análise térmica de todas as imagens e descrição da temperatura da região de lesão ao longo das seções de tratamento usando o protocolo padrão ouro do SUS e o protocolo Rapha[®] e o impacto do tratamento Rapha[®] sobre a temperatura ser mais expressivo até o 15º dia de tratamento, é do nosso interesse dar continuidade aos estudos para compreender melhor este efeito sobre o processo celular de cicatrização, observando-o além da termografia. Também, espera-se aproveitar os dados termográficos para alimentar uma análise do indicador de desempenho.

Uma perspectiva futura pode ser estabelecer um estudo a partir de um ambiente controlado, inicialmente em teste com modelo animal, e assim avaliar melhor a interação entre o tratamento e a produção de calor local, bem como os correlatos fisiológicos associados a este processo. Em um novo desenho experimental, também poderíamos observar a amostra a partir de dois grupos experimentais, um com 15 dias de tratamento com o protocolo Rapha[®] e outro com 90 dias de protocolo Rapha[®]. Os nossos dados referentes à evolução das lesões tratadas com o Rapha[®] mostram que este protocolo apresenta uma maior eficiência na velocidade de cicatrização e no fechamento total da lesão crônica, conforme também já demonstrando em trabalhos anteriores. Nossa expectativa em trabalhos futuros é que a avaliação térmica da lesão mostre com maior clareza a ação interventiva do protocolo Rapha[®] no processo de cicatrização e também, possibilite dar continuidade à observação dos mecanismos fisiológicos associados a maior eficácia desta nova terapia.

LISTA DE REFERÊNCIAS

- [1] Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 36(Supplement_1):S67–S74, jan 2013.
- [2] Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care*, 36(Supplement_1):S11–S66, jan 2013.
- [3] Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*, 42(Supplement 1):S1–S2, jan 2019.
- [4] Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*, 42(Supplement 1):S90–S102, jan 2019.
- [5] I. Anderson e et al. *Management of Hyperkeratosis Of the lower limb: Consensus recommendations*. Wounds UK 1.01 Cargo Works 1–2 Hatfields London SE1 9PG, UK, London, 2015.
- [6] A. Aquino, T. Chianca, e R. de Brito. Integridade da pele prejudicada, evidenciada por dermatite da área das fraldas: revisão integrativa. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, 14(2):414–24, jun 2012.
- [7] D. Armstrong, A. Boulton, e S. Bus. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *New England Journal of Medicine*, 376(24):2367–2375, 2017.
- [8] Ministério da Saúde Análise de Situação da Saúde (ASIS). *ASIS - Análise de Situação de Saúde*. 2015.
- [9] IDF Atlas. *International Diabetes Federation*. Bruxelas, 9° edição, 2019.
- [10] A. Augustyn, P. Bauer, B. Duignan, A. Eldridge, E. Gregersen, A. McKenna, M. Petruzzello, J. Rafferty, M. Ray, K. Rogers, A. Tikkanen, J. Wallenfeldt, A. Zeidan, e A. Zelazko. Angiogenesis. *Encyclopædia Britannica*, 2019.
- [11] José Ricardo Ayres. Norma e formação: horizontes filosóficos para as práticas de avaliação no contexto da promoção da saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 9(3):583–592, sep 2004.

- [12] K. Bakker, J. Apelqvist, B. Lipsky, J. Van Netten, e N. Schaper. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 32:2–6, jan 2016.
- [13] C. Balbino, L. Pereira, e R. Curi. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 41(1), mar 2005.
- [14] M. Bharara, J. Schoess, A. Nouvong, e D. Armstrong. Wound Inflammatory Index: A “Proof of Concept” Study to Assess Wound Healing Trajectory. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 4(4):773–779, jul 2010.
- [15] F. Borges, N. de Barros, B. Garms, M. Miranda, J. Gemeinder, J. Ribeiro-Paes, R. Silva, K. de Toledo, e R. Herculano. Application of natural rubber latex as scaffold for osteoblast to guided bone regeneration. *Journal of Applied Polymer Science*, 134(39):45321, oct 2017.
- [16] M. Brandão, P. Reis, L. de Araújo, A. Araújo, M. Santos, e M. Miguel. Evaluation of wound healing treated with latex derived from rubber trees and Aloe Vera extract in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 31(9):570–577, sep 2016.
- [17] Brasil. *Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica*. 2016.
- [18] A. Campos, A. Borges-Branco, e A. Groth. Cicatrização de feridas. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 20(1):51–58, mar 2007.
- [19] M. Chaves. *Úlceras por Pressão Submetidas à Fotobioestimulação Com Diodo Emissor De Luz*. Tese de doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, 2015.
- [20] M. Chaves, A. Freire, R. Andrade, e M. Pinotti. THERMOGRAPHY AND WOUND HEALING. *Revista da Associação Portuguesa de Análise Experimental de Tensões*, 26(1646-7078):11–16, 2016.
- [21] J. Cilulko, P. Janiszewski, M. Bogdaszewski, e E. Szczygielska. Infrared thermal imaging in studies of wild animals. *European Journal of Wildlife Research*, 59(1):17–23, feb 2013.
- [22] Comissão Permanente de Protocolos de Atenção à Saúde da SES-DF CPPAS. Protocolo de Manejo do Pé Diabético na Atenção Primária e Especializada de Saúde, 2018.
- [23] Ministério da Saúde. Caderno de Atenção Básica N°36 - Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica - Diabetes Mellitus., 2014.

- [24] Ministério da Saúde. *Cadernos de Atenção Básica N° 35 - Estratégias para o Cuidado da pessoa com Doenças Crônicas*. 2014.
- [25] Marcial Alexandre Pereira da Silva. *Manual de Prevenção do Pé Diabético*. Pouso Alegre - MG, 2017.
- [26] G. Dahlgren e M. Whitehead. *Políticas e estratégias para promover a equidade social na saúde Documento de referência da OMS - Documento de estratégia para a Europa*. 1991.
- [27] C. Davi, C. Lombello, e M. Ferreira. Higher cellular interaction and faster production of natural rubber latex LbL films by spraying method. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 100(1-4):999–1005, jan 2019.
- [28] Antonio C. de Camargo Andrade Filho. Teletermografia: princípios físicos, fisiológicos e fisiopatológicos da produção da imagem e suas indicações na clínica de dor e reabilitação. *Acta Fisiátrica*, 6(2317-0190):55–59, 1999.
- [29] Sociedade Brasileira de Diabetes. *Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)*. 2019.
- [30] A. de Góis e R. Veras. Informações sobre a morbidade hospitalar em idosos nas internações do Sistema Único de Saúde do Brasil. *Ciencia e Saude Coletiva*, 15(6):2859–2869, 2010.
- [31] R. de Mendonça e J. Coutinho-Netto. Aspectos celulares da cicatrização. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 84(3):257–262, jul 2009.
- [32] Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes 2017-2018*. 2018.
- [33] A. Côrte e e A. Hernandez. TERMOGRAFIA MÉDICA INFRAVERMELHA APLICADA À MEDICINA DO ESPORTE. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 22(4):315–319, aug 2016.
- [34] Seventh Edition. *IDF Diabetes Atlas, the Seventh Edition*. 2015.
- [35] R. El-Hilaly, O. Elshazly, e A. Amer. The role of a total contact insole in diminishing foot pressures following partial first ray amputation in diabetic patients. *The Foot*, 23(1):6–10, mar 2013.
- [36] Secretaria de Saúde Espírito Santo. *Protocolo para o uso de Oxigenioterapia Hiperbárica - OHB*, 2017.
- [37] M. Ferreira, R. Mendonça, J. Coutinho-Netto, e M. Mulato. Angiogenic properties of natural rubber latex biomembranes and the serum fraction of *Hevea brasiliensis*. *Brazilian Journal of Physics*, 39(3):564–569, sep 2009.

- [38] M. Frade, R. Valverde, R. de Assis, J. Coutinho-Netto, e N. Foss. Chronic phlebotic cutaneous ulcer: a therapeutic proposal. *International Journal of Dermatology*, 40(3):238–240, mar 2001.
- [39] Franciéle de Matos Silva. *Desenvolvimento e aplicação de terapia baseada no uso de biomembranas a base de látex (hevea brasiliensis) contendo lipossoma com curcumina (curcuma longa) e papaína (carica papaya) associada a LEDterapia para tratamento de feridas em ratos wistar (rattus)*. Dissertação de mestrado, Universidade de Brasília, 2020.
- [40] B. Garms, F. Borges, N. de Barros, M. Marcelino, M. Leite, M. Del Arco, S. Salvador, G. Pegorin, K. Oliveira, M. Frade, e R. Herculano. Novel polymeric dressing to the treatment of infected chronic wound. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(12):4767–4778, jun 2019.
- [41] K. Gomes, L. Carnevali Junior, R. de Paulo, e A. Cavallieri. LEDTERAPIA. Uma nova perspectiva terapêutica ao tratamento de doenças da pele, cicatrização de feridas e reparação tecidual. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde.*, 15:231–248, 2011.
- [42] M. Gottlieb, C. Schwanke, I. Gomes, e I. da Cruz. Envelhecimento e longevidade no Rio Grande do Sul: um perfil histórico, étnico e de morbi-mortalidade dos idosos. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 14(2):365–380, jun 2011.
- [43] A. Henriques, C. Cazal, e J. de Castro. Ação da laserterapia no processo de proliferação e diferenciação celular: revisão da literatura. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 37(4):295–302, aug 2010.
- [44] IBGE. BRASIL - Projeção da população por sexo e idade - Indicadores implícitos na projeção - 2010/2060, 2018.
- [45] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de Indicadores Sociais - Uma Análise das Condições de Vida, 2016.
- [46] C. Isaac, P. de Ladeira, do F. Rêgo, J. Aldunate, e M. Ferreira. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. *Revista de Medicina*, 89(3/4):125, dec 2010.
- [47] M. Rodrigues Junior e A. Marra. Quando indicar a oxigenoterapia hiperbárica? *Revista da Associação Médica Brasileira*, 50(3):240–240, sep 2004.
- [48] N. Kalin, J. Sherman, e L. Takahashi. Antagonism of endogenous CRH systems attenuates stress-induced freezing behavior in rats. *Brain Research*, 457(1):130–135, 1988.

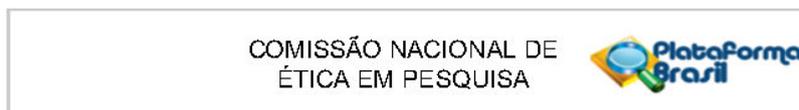
- [49] B. Kateb, V. Yamamoto, C. Yu, W. Grundfest, e J. Gruen. Infrared thermal imaging: A review of the literature and case report. *NeuroImage*, 47:T154–T162, aug 2009.
- [50] T. Kushibiki, T. Hirasawa, S. Okawa, e M. Ishihara. Low Reactive Level Laser Therapy for Mesenchymal Stromal Cells Therapies. *Stem Cells International*, 2015:1–12, 2015.
- [51] B. Lahiri, S. Bagavathiappan, T. Jayakumar, e J. Philip. Medical applications of infrared thermography: A review. *Infrared Physics & Technology*, 55(4):221–235, jul 2012.
- [52] A. Laureano. Cicatrização de Feridas. *Revista SPDV*, 69:3, 2011.
- [53] M. Lima-Costa, L. Facchini, D. Matos, e J. Macinko. Mudanças em dez anos das desigualdades sociais em saúde dos idosos brasileiros (1998-2008). *Revista de Saúde Pública*, 46(suppl 1):100–107, dec 2012.
- [54] A. López-Delis, S. Rosa, P. de Souza, M. Carneiro, M. Rosa, Y. Macedo, F. Veiga-Souza, e A. da Rocha. Characterization of the Cicatrization Process in Diabetic Foot Ulcers Based on the Production of Reactive Oxygen Species. *Journal of diabetes research*, 2018:4641364, 2018.
- [55] M. de Paula e S. Thuler. Guia de Boas Práticas - Preparo do Leito da Lesão - DESBRIDAMENTO. 2017.
- [56] S. Mandelbaum, É. Di Santis, e M. Mandelbaum. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 78(4):393–408, aug 2003.
- [57] Mário Rosa. *Pesquisa e Inovação em Saúde: contribuições da saúde coletiva para o desenvolvimento e produção de tecnologia no contexto do pé diabético*. PhD thesis, Universidade de Brasília, 2018.
- [58] K. Martins. A realidade do diabetes: A interdisciplinaridade como caminho, 2016.
- [59] A. McInnes, W. Jeffcoate, L. Vileikyte, F. Game, K. Lucas, N. Higson, L. Stuart, A. Church, J. Scanlan, e J. Anders. Foot care education in patients with diabetes at low risk of complications: a consensus statement. *Diabetic Medicine*, 28(2):162–167, feb 2011.
- [60] D. Minatel, C. Enwemeka, S. França, e M. Frade. Phototherapy (LEDs 660/890nm) in the treatment of leg ulcers in diabetic patients: case study. *Anais brasileiros de dermatologia*, 84(3):279–83, 2009.

- [61] CONITEC Ministério da Saúde. Relatório de recomendação de produto ou procedimento - CONITEC, 2017.
- [62] VIGITEL Ministério da Saúde. *Vigitel Brazil 2018: surveillance of risk and protective factors for chronic diseases by telephone survey: estimates of Vigitel Brazil 2018: surveillance of risk and protective factors for chronic diseases by telephone survey: estimates of frequency and s.* Brasília - DF, 2019.
- [63] Departamento de Ações de Programas Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde Ministério da Saúde, Gabinete de Saúde, Departamento de Ações de Programas Estratégicos. Brasil. Orientações para os Cuidados de Amputados/Ministério da Saúde, Gabinete de Saúde. *Diretrizes de Atenção à Pessoa Amputada.* Brasília - DF, 1ª edição edição, 2013.
- [64] Departamento de Atenção Básica Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS.* Brasília - DF.
- [65] G. Morais, S. Oliveira, e M. Soares. Avaliação de feridas pelos enfermeiros de instituições hospitalares da rede pública. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 17(1):98–105, mar 2008.
- [66] Tecnologia e Insumos Estratégicos CTIE MS, Ministério da Saúde - Secretaria de Ciências. *Diretrizes Metodológicas - Diretriz de Avaliação Econômica.* 2014.
- [67] R. Murff, D. Armstrong, D. Lanctot, L. Lavery, e K. Athanasiou. How effective is manual palpation in detecting subtle temperature differences? *Clinics in podiatric medicine and surgery*, 15(1):151–4, jan 1998.
- [68] G. Nunes, M. dos Reis, M. Rosa, L. Peixoto, A. da Rocha, e S. Rosa. A system for treatment of diabetic foot ulcers using led irradiation and natural latex. *Research on Biomedical Engineering*, 32(1):3–13, feb 2016.
- [69] M. Ortolan, M. Biondo-Simões, E. Baroni, A. Auersvald, L. Auersvald, Montemor M. Netto, e R. Biondo-Simões. Influência do envelhecimento na qualidade da pele de mulheres brancas: o papel do colágeno, da densidade de material elástico e da vascularização. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, 28(1):41–48, 2013.
- [70] P. Pereira, J. De Paula, J. Cielinski, M. Pilonetto, e L. Von Bahten. Effects of low intensity laser in in vitro bacterial culture and in vivo infected wounds. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 41(1):49–55, jan 2014.

- [71] M. Phatak, T. Chawla, e P. Phatak. Effect of raja yoga meditation on glycaemic status in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 5(10):4385, sep 2017.
- [72] A. Ramos, A. Raizer, e J. Marques. A new computational approach for electrical analysis of biological tissues. *Bioelectrochemistry*, 59(1-2):73–84, apr 2003.
- [73] Francis Ring. Thermal Imaging Today and Its Relevance to Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 4(4):857–862, jul 2010.
- [74] S. Rosa, M. Reis, M. Rosa, D. Cólón, e C. dos Reis. Use of Natural Latex as a Biomaterial for the Treatment of Diabetic Foot — A New Approach to Treating Symptoms of Diabetes Mellitus. *Topics in Public Health*, 2015.
- [75] S. Rosa, M. Rosa, M. Carneiro, L. Coelho, D. Colón, e C. Reis. Diabetes Ground Control: A Novel System for Correcting Anomalous Stride in Diabetic Patients. sep 2018.
- [76] S. Rosa, M. Rosa, M. Marques, G. Guimarães, B. Motta, Y. Macedo, P. Inazawa, A. Dominguez, F. Macedo, C. Lopes, e A. da Rocha. Regeneration of Diabetic Foot Ulcers Based on Therapy with Red LED Light and a Natural Latex Biomembrane. *Annals of Biomedical Engineering*, 47(4):1153–1164, 2019.
- [77] Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa, Mário Fabrício Fleury Rosa, Marcos Augusto Moutinho Fonseca, Glécia Virgolino da Silva Luz, Carlos Federico Domínguez Avila, Aldira Guimarães Duarte Domínguez, Aldene Guimarães Duarte Dantas, e Von Braun Richter. Evidence in Practice of Tissue Healing with Latex Biomembrane: Integrative Review. *Journal of Diabetes Research*, 2019:1–17, mar 2019.
- [78] A. Saltmarche. Low level laser therapy for healing acute and chronic wounds – the extendicare experience. *International Wound Journal*, 5(2):351–360, may 2008.
- [79] T. Santema, E. Lenselink, R. Balm, e D. Ubbink. Comparing the Meggitt-Wagner and the University of Texas wound classification systems for diabetic foot ulcers: inter-observer analyses. *International Wound Journal*, 13(6):1137–1141, dec 2016.
- [80] V. Saura, A. dos Santos, R. Ortiz, M. Parisi, T. Fernandes, e M. Nery. Fatores preditivos da marcha em pacientes diabéticos neuropático e não neuropáticos. *Acta Ortopédica Brasileira*, 18(3):148–151, 2010.
- [81] N. Schaper, J. van Netten, e J. Apelqvist et al. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease, 2019.

- [82] J. Schramm, A. de Oliveira, I. Leite, J. Valente, A. Gadelha, M. Portela, e M. Campos. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 9(4):897–908, 2004.
- [83] M. Santos Silva. *Desenvolvimento de Base de Dados de Imagens, Classes e Mensurações de Úlceras do Pé Diabético para Técnicas de Classificação e Ferramentas de Auxílio a Diagnóstico*. PhD thesis, Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Universidade de Brasília, 2020.
- [84] M. Tazima, Y. Vicente, e T. Moriya. Biologia da ferida e cicatrização. *Medicina*, 41(3):255–260, 2008.
- [85] J. Tickle. Wound exudate assessment and management: a challenge for clinicians. *British Journal of Nursing*, 24(Sup20):S38–S43, nov 2015.
- [86] J. Tickle. Introducing a new superabsorbent dressing to manage wound exudate. *British Journal of Nursing*, 26(Sup20):S38–S45, nov 2017.
- [87] HUGH TUNSTALL-PEDOE. Preventing Chronic Diseases. A Vital Investment: WHO Global Report. Geneva: World Health Organization, 2005. pp 200. CHF 30.00. ISBN 92 4 1563001. Also published on http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/, aug 2006.
- [88] J. van Netten, J. van Baal, C. Liu, F. van der Heijden, e S. Bus. Infrared Thermal Imaging for Automated Detection of Diabetic Foot Complications. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 7(5):1122–1129, sep 2013.
- [89] T. Vanni, P. Luz, R. Ribeiro, H. Novaes, e C. Polanczyk. Avaliação econômica em saúde: aplicações em doenças infecciosas. *Cadernos de Saúde Pública*, 25(12):2543–2552, 2009.
- [90] J. Walsh, O. Hoffstad, M. Sullivan, e D. Margolis. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabetic Medicine*, 33(11):1493–1498, nov 2016.
- [91] World Health Organization. Progress Monitor 2015, 2015.
- [92] T. Yamamoto, N. Yamamoto, S. Azuma, T. Todokoro, e I. Koshima. Handy thermography for bedside evaluation of pressure ulcer. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 66(7):e205–e206, jul 2013.
- [93] W. Yang e P. Yang. Literature survey on biomedical applications of thermography. *Bio-medical materials and engineering*, 2(1):7–18, 1992.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ensaio clínico randomizado comparativo duplo cego aplicado em úlceras diabéticas de membros inferiores utilizando associação de biomembrana derivada do látex natural (*Hevea Brasiliensis*) e equipamento emissor de luz de leds de comprimento de onda variado ($460 \pm 20\text{nm}$ à $636 \pm 20\text{nm}$)

Pesquisador: Suelia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Área Temática: Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;
Novos procedimentos terapêuticos invasivos;

Versão: 5

CAAE: 94910718.5.0000.0030

Instituição Proponente: Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica da Faculdade do

Patrocinador Principal: Ministério da Saúde
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.275.278

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_O_PROJETO_1169190.pdf" de 28/01/2019.

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é um conjunto de doenças metabólicas que têm por principal característica a hiperglicemia, e resulta em diversas complicações como neuropatias, cardiopatias e doenças vasculares [1], [2], [3]. No Brasil doenças crônicas não transmissíveis, como o DM, constituem o problema de saúde de maior magnitude, sendo responsável por aproximadamente 70% das causas de mortes, com grande impacto nas camadas pobres da população e grupos mais vulneráveis, como a população de baixa escolaridade e renda [4]. No Distrito Federal (DF), 200 mil pessoas convivem com a DM e, especificamente em Ceilândia, existem 9 mil pacientes com DM cadastrados junto à Secretaria de Estado de Saúde [5]. Estima-se que 6,6% da população adulta do DF tenha diabetes, o que equivale a 165 mil habitantes. Desses, 70% recebem assistência da

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-049
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.275.276

Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES/DF) (ou cerca de 100mil). A DM possui um quadro de evolução silencioso e gera complicações tais como: retinopatia, nefropatia, neuropatia, doenças cardiovasculares e vasculares [6]. Estas complicações vasculares e neuropáticas evoluem, muitas vezes, para feridas de membros inferiores, que são um sério problema em saúde pública. Entre as comorbidades destaca-se a etiologia do Diabetic Foot Ulcers (DFU), que é um estado fisiopatológico multifacetado, caracterizado por úlceras, infecção e/ou destruição de tecidos profundos, que surgem nos pés do portador de DM. Representa uma das complicações mais devastadoras, uma vez que pode levar a ulcerações que evoluem para amputações [7], [8]. O tratamento da ferida da DFU é contínua e selecionada de acordo com a gravidade da úlcera, a presença ou ausência de isquemia e infecção [9]. Para a cicatrização de feridas em membros inferiores, é fundamental a escolha correta de curativo que demonstre segurança e efetividade no tratamento e na cicatrização. O uso de coberturas baseadas em látex, produzido por plantas, tem se mostrado eficaz como, por exemplo, o látex de *Hevea brasiliensis*. Este material tem mostrado bons resultados no aumento de fibroblastos e para o fechamento adequado da lesão em animais [10], [11], [12] e em humanos [7], [13], [14], [15], [16], [17], [18]. Além disso, a fração proteica mostrou-se capaz de aumentar a defesa antioxidante do processo de cicatrização e suavizou a liberação de citocinas pró-inflamatórias [11], [17]. Segundo [59-60,62], alergias ao látex se caracterizam por edema, prurido e/ou vermelhidão no local de contato à substância e, portanto não há como saber se o paciente possui alergia antes do contato, a menos que já tenha um histórico relatado. A reação mais comum aos produtos contendo látex, especialmente em usuários de luvas, é o ressecamento e a irritação da área que teve contato denominado de dermatite irritativa, assim estudos mostram as orientações para realizar essa avaliação previa. Em [62] apresenta-se uma revisão sistemática que destaca que a alergia ao látex da borracha natural é reconhecida como um problema de saúde pública e o único tratamento eficaz ainda é evitar completamente o látex, dentre as técnicas o teste cutâneo de punção é adequado. O teste de punção apresenta uma elevada sensibilidade (90-98%) e especificidade (> 95%) sendo raras as reações adversas. O uso do látex como membrana de biopolímeros naturais, comercialmente chamada de Biocure®, foi comparada com o tratamento à base de ácido graxo essencial (AGE), tratamento padrão já instituído de longa data e conhecido comercialmente [19]. Neste estudo foi avaliada a microbiota de feridas crônicas de 28 participantes de pesquisas e constatou-se que em ambas coberturas, ocorreu diminuição do tamanho da ferida, sendo que Dersani® teve efeito antimicrobiano positivo sobre *Enterobacter aerogenes* e o Biocure® sobre *Pseudomonas aeruginosa*. Outra proposta de intervenção estudada foi o efeito da red led therapy (RLT), que tem

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-049
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 **E-mail:** concp@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.275.276

sido testada a mais de 30 anos por seu efeito na saúde humana, relacionado à fotosensibilidade das células ganglionares da retina que regulam vários processos fisiológicos como o ritmo circadiano, temperatura corporal e frequência cardíaca [20]. [21] Foi feita pesquisa, em que se utilizou um aparelho de fototerapia (Dynatron Solaris®) que possui uma sonda 1 (S1) (1 led de 660nm, 5mW) aplicado em 3 úlceras de perna e sonda 2 (S2) (32 leds de 890nm e 4 leds de 660nm, 500mW) em 6 úlceras de perna. Após antisepsia, as úlceras foram tratadas com sondas a 3J/cm², 30seg, 2x/semana seguido pelo curativo diário com sulfadiazina de prata (SDZ) a 1% por 90 dias. As feridas com S2 tiveram índices de cicatrização (razão da área início ao fim da lesão) médios de 0,6; 0,7 e 0,9 enquanto S1 foi de 0,2; 0,4 e 0,6 no 30º, 60º e 90º dias, respectivamente. Confirmando que o uso da fototerapia acelerou a cicatrização das úlceras de perna em pacientes diabéticos. Foi constatado que a fototerapia promoveu estresse oxidativo e aquecimento considerável do tecido irradiado. Sendo que, promoveu melhores efeitos na analgesia e otimização do tempo de cicatrização das úlceras de perna em participante da pesquisa diabéticos, mostrando que o modelo experimental patológico promove ação cicatrizante [14]. Também foi realizada uma análise comparativa da eficácia da fototerapia simples no tratamento de úlcera venosa associada ao curativo de sulfadiazina de prata (SDZ). Os 20 participantes foram divididos em três grupos e submetidos ao tratamento com SDZ combinada com led 644nm, com led 641/891nm e grupo controle sem fototerapia. Os dois grupos submetidos ao RLT obtiveram bons resultados, contudo os participantes das pesquisas que receberam RLT a 891nm apresentaram melhor evolução na cicatrização das úlceras, [14]. Em outro estudo, utilizaram o led com comprimento de onda $\lambda = 945 \pm 20\text{nm}$ em tecido epitelial de ratos diabéticos machos (Wistar) os animais do grupo tratado ($n = 10$) foram irradiados de forma transcutânea, em duas sessões (30 minutos e 48 horas pós-lesão) e houve um efeito positivo com um aumento do número de fibroblastos. Sendo o GIII (grupo-controle) sacrificado aos 7 dias pós-lesão), e o GIV (grupo-irradiado) sacrificado aos 7 dias pós-lesão, [22]. Os autores verificaram um aumento de fibroblastos superior e significativo no GIV em relação ao GIII, demonstrado também na contagem de células inflamatórias e no fechamento adequado da lesão. O GIV apresentou um total selamento e maior densidade do tecido conjuntivo quando comparado ao GIII, o qual também apresentou descontinuidade e espaçamento entre os bordos da lesão. Tendo em vista os resultados promissores quanto ao uso da RLT e dos biopolímeros naturais na literatura, nosso grupo tem realizado estudos nessa área desde 2013. Dois pesquisadores que temos como referencial compararam tratamento de 4 participantes de pesquisa que utilizaram a espuma de prata e outros 6 participantes de pesquisa que foram submetidos ao tratamento com biopolímero natural látex

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-049
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 **E-mail:** concp@saude.gov.br

Página 03 de 23

Continuação do Parecer: 3.275.276

na forma de palmilha, associado ao uso de RLT por 30 minutos de aplicação diária. Os achados clínicos foram analisados de forma qualitativa e quantitativa, demonstrando que os resultados obtidos pelo Grupo Experimental (GE) foram superiores ao Grupo Controle (GC), [7], [18]. Em uma análise estatística desses resultados foi constatado um aumento de 51,8% ($p = 0,022$) no CRU no GC em que foi utilizado o tratamento convencional com espuma de prata, enquanto que no GE houve um aumento de 78,4% ($p < 0,001$) nos participantes da pesquisa que utilizaram o sistema RLT. A utilização conjunta e simultânea do biopolímero natural de látex na forma de palmilha com a irradiação da luz de RLT também promoveu a neoformação vascular, estimulou a proliferação e granulação tecidual, além de estimular, igualmente, a reepitelização [7]. A busca por novos métodos para o tratamento de úlceras crônicas é justificada, na literatura existente, pelo fato de, até o momento, não haver um processo ideal de cicatrização das úlceras incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS) que utilize a RLT associada à biopolímeros. Desta forma, realizar a investigação de uma biomembrana derivada do látex natural (extraído da seringueira *Hevea Brasiliensis*) associado a um equipamento emissor de luz de leds (diodo emissor de luz) com um intervalo de comprimento de onda de $\lambda = 450 \pm 20\text{nm}$, 5mW a $\lambda = 636 \pm 20\text{nm}$, 500mW para se definir, nessa faixa terapêutica, a qual ainda tem permanecido controversa a aplicação do SUS, quanto a quantidade de J/cm^2 que cada espectro de onda promove e quanto ao efeito de proliferação celular de fibroblastos de cada dosagem para ferida de pé diabético em comparação a RLT. Sendo o benefício desta terapia já foi demonstrado por este grupo de pesquisa em outros participantes da pesquisa com lesões de pé diabético, além de evidências científicas que ratificam seu benefício [24] [25], [26] 1.1 – Justificativa do Estudo Dentre os principais distúrbios vinculados à doença crônica de diabetes, estão as úlceras de pé diabético (Diabetic Foot Ulcers - DFU). Essa mazela afeta milhares de indivíduos no Brasil e causa diversos transtornos de ordem social e econômica. Muitos casos são submetidos à amputação total ou parcial dos membros inferiores, devido a não realização de um tratamento adequado capaz de tratar e reverter esse processo patológico. Desta forma, devido à gravidade do problema, o SUS, por meio do Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde - DECIIS (DECIIS/SCTIE), tem buscado alternativas para promover o autocuidado; a desospitalização e incorporação de novos tratamentos que auxiliem na abreviação do tempo de tratamento da ferida do pé diabético ou acrescentem benefício em relação ao arsenal terapêutico disponível hoje no SUS. Neste contexto surge a proposta deste estudo que é um projeto de pesquisa de produtividade CNPq DT-2 da pesquisadora responsável e do DECIIS por meio de dois termos de cooperação (TC 128/2016 e TC 129/2016) para realizar estudos que gerem indicadores científicos e a possibilidade de transferência tecnológica do equipamento

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Ásua Norte **CEP:** 70.719-049
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: 6133315-5877 **E-mail:** concp@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.275.276

médico assistencial que é denominado RAPHIA® (RLT e Biomembrana derivada de Látex Natural – oriundo das patentes: i) BR 10 2016 019963 8; ii) PI 1103692-3; iii) PI 1103691-5 e iv) PI 1103690-7) desenvolvido na Universidade de Brasília, com grau de classificação ANVISA Classe III. Por fim, espera-se que por meio de demanda interna do DECIIS/MS à Comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS – (CONITEC) em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) fornecer resultados para a avaliação da possível inclusão protocolo intervencionista do uso da red led therapy (RLT) para aceleração da cicatrização de feridas cutâneas associado ao biopolímero natural de látex em atividade angiogênica. A comparação se faz necessária para determinar qual será a faixa foco de incorporação (amplo espectro) ou o vermelho já com resultados consolidados. 1.2 – Histórico da Pesquisa 2013 – Protocolo n° 052/2012-CEP/SES/DF –428/11 – Local: Centro do Pé diabético - Hospital Regional de Taguatinga - HRTNo primeiro achado clínico foram realizados testes com 4 participantes de pesquisa que utilizaram a espuma de prata (Grupo Controle - GC) e outros 6 participantes de pesquisa, totalizando 11 úlceras, que foram submetidos ao tratamento com biomembrana derivada do látex natural na forma de palmilha, associado ao uso da Fototerapia LED na cor vermelha (= 636nm) (RLT), por 30 minutos de aplicação diária (Grupo Experimental - GE). Os achados clínicos foram analisados de forma qualitativa e quantitativamente, demonstrando que os resultados obtidos pelo Grupo Experimental (GE) foram superiores ao Grupo Controle (GC). Em uma análise estatística desses resultados foi constatado um aumento de 51.8% no CRU (Percentual de Contração Relativa das Úlceras) no GC em que foi utilizado o tratamento convencional com espuma de prata, enquanto que no GE houve um aumento de 78.4% nos participantes da pesquisa que utilizaram o sistema RLT. A utilização conjunta e simultânea da biomembrana derivada do látex natural na forma de palmilha com a irradiação da luz de RLT também promoveu a neoformação vascular, estimulou a proliferação e granulação tecidual, além de estimular, igualmente, a reepitelização.2017 - N° do protocolo/CAAE _52305715.6.0000.6563 – Local: Sala do Pé diabético – Hospital Regional da Ceilândia - HRCNo segundo achado clínico foram realizados testes com 5 participantes de pesquisa que utilizaram a espuma de prata e Alginato em ambiente hospitalar (Grupo Controle - GII) e outros 10 participantes de pesquisa que foram submetidos ao tratamento com biomembrana derivada do látex natural na forma de curativo, associado ao uso da Fototerapia LED na cor vermelha (= 636nm) cir(RLT), por 30 minutos de aplicação diária, sendo que 5 deles realizaram o procedimento de forma autônoma em suas residências (Grupo Experimental - GIII) e os outro 5 com auxílio de um profissional da saúde em suas residências (Grupo Experimental - GI). Os achados clínicos foram analisados de forma qualitativa e quantitativamente, demonstrando que os resultados

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Ásia Norte **CEP:** 70.719-049
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 **E-mail:** concp@saude.gov.br

Pág. 13 de 23

Continuação do Parecer: 3.275.276

obtidos pelo Grupo Experimental (GI e GIII) foram superiores ao Grupo Controle (GII). Em uma análise estatística desses resultados observou-se um CRU (Percentual de Contração Relativa das Úlceras) médio de 54%, no GIII que foi significativamente superior àquele observado nos participantes da pesquisa do grupo controle (GII) valor médio de 34%, mas equivalente aos valores verificados no grupo GI com CRU médio de 51%. A utilização conjunta e simultânea do adesivo natural látex na forma de curativo com a irradiação da luz de RLT também promoveu a neoformação vascular, estimulou a proliferação e granulação tecidual, além de estimular, igualmente, a reepitelização. 1.3 – Justificativa da Área Temática. A seleção de Área Temática 4 – “Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País” é justificada a seguir com base nos seguintes documentos: i) Resolução CNS nº 466 de 2012 (item IX.4); ii) Carta Circular nº. 172/2017/CONEP/CNS/MS; iii) RDC 185/2001 – Consolidada; iv) COUNCIL DIRECTIVE 93/42/EEC (confirmação da classificação na União Européia) e v) RDC 10/2015, que regulamenta o processo de acompanhamento e submissão de ensaios clínicos envolvendo dispositivos médicos à ANVISA. O RAPHA® é um dispositivo médico indicado para tratamento de feridas e para cicatrização de úlceras de pessoas portadoras de diabetes, sendo mais uma alternativa para o processo de cicatrização destas enfermidades. Este dispositivo médico tem como princípio de funcionamento a ação conjunta e simultânea do adesivo de látex natural e do circuito emissor de luz de leds, ambos possuem características e propriedades capazes de induzir a regeneração e neoformação tecidual, minimizando o tempo de tratamento e cura das feridas e ulcerações. No Brasil, para que tecnologias na área médica, como o RAPHA® possam estar disponíveis para o sistema de saúde em geral é necessário ter a autorização do órgão sanitário competente, no caso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. A primeira justificativa esta pautada conforme a Carta Circular nº. 172/2017/CONEP/CNS/MS, “2.3 Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País; Esclarecimentos – esta área deverá ser selecionada apenas para os estudos que envolverem o desenvolvimento de um novo equipamento e/ou dispositivo para o tratamento de enfermidades. Consideram-se “novos” os equipamentos e dispositivos que: a. Ainda não possuem registro sanitário junto à Anvisa; e b. Possuem indicação diferente da registrada na Anvisa. O equipamento atende aos dois itens a) e b), no processo desse projeto de pesquisa foi anexado o documento Enquadramento Anvisa_1.pdf, que mostra essa condição. Outrossim, a pesquisadora, com base no item 2.9 da mesma carta circular, que diz: “Prjetos que, a critério do CEP e devidamente justificados, sejam julgados merecedores de análise pela CONEP; Esclarecimentos – essa área pode ser selecionada apenas pelo CEP, para os casos em que os comitês julgarem necessário que a CONEP também faça a análise do estudo por motivo de dúvida,

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-049
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 **E-mail:** concp@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.275.276

relevância, entre outros. Cumpre destacar que é obrigatório o envio de justificativa que aponte o porquê da necessidade de análise pela Comissão". Solicita ao CEP – com base nas justificativas aqui apontadas que se envie ao CONEP, para uma análise complementar, e promover uma maior segurança aos envolvidos na pesquisa. Conforme a RDC 186/2001 e RCD/16/2015 destaca-se, que o RAPHA® possui em sua concepção atributos que o define como um produto para saúde inovador, se não nas características associadas a desenho ou material, certamente ao seu princípio de funcionamento, ou melhor, ao seu mecanismo de ação. A aplicação das regras de classificação deve ser regida pela finalidade prevista dos produtos médicos. Se um produto médico se destina a ser usado em combinação com outro produto médico, as regras de classificação serão aplicadas a cada um dos produtos médicos separadamente. Os acessórios serão classificados por si mesmos, separadamente dos produtos médicos com os quais são utilizados. A seguir trecho da nota que se refere às possíveis situações de solicitação dos ensaios clínicos para produtos para saúde: "...Considerando então que, de acordo com a legislação vigente, os produtos para saúde devem apresentar segurança e eficácia comprovadas, será solicitada a apresentação de ensaio clínico específico com o produto a ser registrado ou cadastrado por esta Gerência como forma de comprovação de sua segurança e eficácia, nas seguintes situações: I. Produtos para a saúde inovadores, independente de sua classe de risco (Inovação em desenho, matéria-prima, indicação de uso entre outros); II. Produtos para a saúde de classe de risco III e IV que devido à sua natureza única e desempenho bastante atrelado ao desenho do material e processo de fabricação exigem verificação de segurança e eficácia utilizando dados clínicos específicos do produto peticionado..." Se um produto médico se destina a ser usado em combinação com outro produto médico, as regras de classificação serão aplicadas a cada um dos produtos médicos separadamente. A seguir, destaca-se dessa resolução a regra que, aplica-se ao equipamento médico que compõe o RAPHA®: Regra 9. "Todos os produtos médicos ativos para terapia destinados a administrar ou trocar energia enquadram-se na Classe II, exceto se suas características são tais que possam administrar ou trocar energia com o corpo humano de forma potencialmente perigosa, considerando-se a natureza, a densidade e o local de aplicação da energia, neste caso enquadram-se na Classe III." Assim, diante do exposto acima, o equipamento médico que faz parte do RAPHA® deve ser enquadrado na classe de risco II e regra de classificação nº 9. Utilizando-se de raciocínio semelhante ao item anterior, no que tange ao conceito de produtos médicos, pode-se concluir que a biomembrana de látex é um produto médico. Isso, pois, trata-se de um material com aplicação médica para tratamento de feridas. Segundo o manual de registro e cadastramento de materiais de uso em saúde da ANVISA, o enquadramento sanitário de matérias de uso em saúde é regido

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-049
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 **E-mail:** concp@saude.gov.br

Pág. 13 de 23

Continuação do Parecer: 3.275.276

também pela RDC 185/01, aplicando-se a mesma classificação dos equipamentos médicos, classes I, II, III e IV e as 18 regras de classificação: Regra 4. "Todos os produtos médicos não invasivos que entrem em contato com a pele lesada: a) enquadram-se na Classe I se estão destinados a ser usados como barreira mecânica, para compressão ou para absorção de exsudados; b) enquadram-se na Classe III se estão destinados a ser usados principalmente em feridas que tenham produzido ruptura da derme e que somente podem cicatrizar por segunda intenção; (Curativos para feridas de úlceras extensivas e crônicas. Curativos para queimaduras severas que romperam a derme. Curativos para feridas severas do decúbito. Curativos que incorporam meios de aumentar o tecido e de fornecer um substituto provisório para a pele. OBS: Estes produtos não podem ser impregnados com medicamentos e não podem ter matéria-prima de origem animal.) c) enquadram-se na Classe II em todos outros casos, incluindo os produtos médicos destinados principalmente a atuar no micro entorno de uma ferida." Nesse sentido, verifica-se que, pelas regras estabelecidas na RDC 185/01 e detalhadas no Manual, a biomembrana de látex, material médico que compõe o RAPHA®, deve ser classificada na classe de risco III e na regra de classificação nº 4. Dada combinação o RAPHA® é classe III. Com base, RDC 15/2015 no "Art. 3º São passíveis da submissão de um DICD os ensaios clínicos envolvendo os dispositivos médicos em investigação que apresentem as características descritas nos incisos I e II: I - Produtos de classe de risco III e IV. Em atenção as normativas descritas, informamos ao CEP/CONEP, que a pesquisadora tem ciência este projeto de pesquisa deve ser apreciado pelo CONEP. E que ANVISA regula, sob o ponto de vista sanitário, os ensaios clínicos envolvendo dispositivos médicos no Brasil, sendo que está a pesquisa fica então subordinada sua condução após a autorização também no âmbito da ANVISA. Em complemento a pesquisadora – inclui no processo desse projeto – o documento que realiza o enquadramento do RAPHA® apresentado em: ENQUADRAMENTO_REGULATORIO.pdf e RDC 10/2015.

HIPÓTESE

Atestar que o uso da biomembrana derivada do látex natural (*Hevea brasiliensis*) associado ao equipamento emissor de luz de leds na cor vermelha (= 636nm) na cicatrização de úlceras de membros inferiores acelera o processo de cicatrização.

METODOLOGIA

- Protocolo dos Participantes de Pesquisa.
- HRGA Ciência ao participante da pesquisa de que terá que fazer o curativo em casa e seguir as

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
 Bairro: Ásua Norte CEP: 70.719-049
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: 613315-5877 E-mail: concp@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.275.276

principais etapas sistematicamente, será constantemente monitorada. Total de participantes desse protocolo é de 60 participantes divididos em dois grupos. Os grupos de pesquisa serão dois a saber: Grupo Controle (GC) – protocolo padrão SUS e Grupo Experimental (GE) – protocolo RAPHA® leds na cor vermelha ($= 636 \pm 20\text{nm}$). GC - cobrir a área total da ferida com a cobertura primária apropriada para o tipo de tecido da lesão alginato ou espuma de prata; a troca deste curativo é feita a cada 5 dias no centro de pesquisa. Trocar diariamente o curativo secundário.

GE - cobrir a ferida com o adesivo derivado do látex natural, posicionar o circuito emissor de luz de LED, que deverá ser envolvido por filme plástico e posicionado direto no local por 35 minutos. A troca do adesivo deve ser diária, seguida pela aplicação da luz. Para o GC estes receberão os curativos e tratamento SUS realizado pela equipe de saúde especializada no Hospital Regional do Gama (HRG), no Ambulatório de Diabetes, 2 vezes na semana, protocolo SUS. Para o GE estes receberão a biomembrana estéril derivada do látex natural (extraída da seringueira *Hevea Brasiliensis*) e o tratamento luminoso oriundo do equipamento emissor de luz de leds na cor vermelha ($= 636\text{nm}$). Realizarão o protocolo de tratamento de forma autônoma ou com auxílio de familiar, diariamente, de acordo com o que for estabelecido no projeto pesquisa, na residência do participante. Este participante também receberá visitas de membros do projeto de pesquisa 2 vezes por semana em sua residência, com a presença de um enfermeiro da equipe, e terá que ir ao Hospital Regional do Gama (HRG), no Ambulatório de Diabetes, para avaliação da equipe de saúde de 15 em 15 dias. Troca do curativo a cada 24 horas. Protocolo HRAN Nesse protocolo o foco é comparar qual comprimento de onda aplicado dentro da faixa de: $= 450 \pm 20\text{nm}$ à $= 636 \pm 20\text{nm}$ promove resultado no processo de cicatrização. Ressaltamos que no ambiente desse ambulatório os critérios de escolha desse protocolo foram: número de pacientes atendidos, perfil da equipe médica e de enfermagem (já trabalham com fototerapia) e orientação da equipe do hospital. Quantidade de Participantes: 20 participantes de pesquisa. Grupo Controle (GC) – 5 participantes da pesquisa que receberão os curativos e tratamento protocolo SUS, realizado pela equipe de saúde especializada no Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), no Ambulatório de Diabetes, 2 vezes na semana. Grupo Experimental (GE1V, GE2Am, GE3Az) – 5 participantes para cada grupo, totalizando 15 participantes da pesquisa que receberão a biomembrana e o tratamento luminoso oriundo do equipamento emissor de luz de leds nas cores verde (500nm), amarelo (580nm) e azul (470nm). Realizarão o protocolo de tratamento de forma autônoma ou com auxílio de familiar, diariamente, de acordo com o que for estabelecido no projeto pesquisa, na residência do participante. Este participante também receberá visitas de membros do projeto de

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-049
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 **E-mail:** concp@saude.gov.br

Pág. 10 de 23

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.275.276

pesquisa, com a presença de um enfermeiro da equipe, 2 vezes por semana em sua residência e terá que ir ao Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), no Ambulatório de Diabetes, para avaliação da equipe de saúde de 15 em 15 dias. Troca do curativo a cada 24 horas. Posicionamento do equipamento emissor de luz de leds - posicionado sobre a biomembrana de látex, por 35 minutos. Todas as áreas da ferida terão que receber a luz do led na referente ao seu grupo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para ser incluído no estudo do estudo, o participante deve atender aos seguintes critérios de inclusão:

1. Ser maior que 18 anos e menor de 75 anos .
2. Ter histórico de diabetes melitos tipo I ou II.
3. Apresentar úlcera única do tipo pé diabético do tipo A1 ou A2 na classificação da Universidade do Texas, com indicação de tratamento ambulatorial, sem infecção e sem indicação de desbridamento cirúrgico.
4. Histórico de úlcera de pé diabético com mais de 6 semanas de duração e menos de 12 meses.
5. Não possuir alergia ao látex;
6. Não possui autonomia por enfermidade ou deficiência mental, sendo então não capaz de ter o necessário discernimento para a compreensão do estudo realizado e do seu auto-cuidado; e que não possam exprimir sua vontade.
7. Possuir de telefone celular com capacidade para realizar fotografias e ter o aplicativo WhatsApp.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Será excluído qualquer participante que apresentar algum dos seguintes critérios:

1. Diabetes melitos descontrolado com Hb glicada >10 g/dl.
2. Uso irregular de medicação para a doença ou mesmo sem acompanhamento médico regular.
3. Evidências de osteomielite ou gangrena em qualquer extremidade;
4. Possuir lesões com exsudato excessivo;
5. Ser tabagista ativo, usuário regular de bebidas alcoólicas e/ou drogas ilícitas;
6. Outra doença crônica que a critério do investigador comprometa a participação no estudo.
7. Ser gestante, lactante ou mulheres em idade fértil sem contracepção adequada (o método contraceptivo mais adequado é o seja decidido entre o médico do estudo e a(o) participante);
8. Participação em outro estudo clínico em período inferior a 1 ano (ao menos que justificado benefício pelo investigador).

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-049
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 **E-mail:** concp@saude.gov.br

Pág. 10 de 23

Continuação do Parecer: 3.275.276

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO(S) PRIMÁRIO(S)

Realizar um estudo comparativo na cicatrização de úlceras diabéticas de membros inferiores com uso da biomembrana derivada do látex natural (extraído da seringueira *Hevea Brasiliensis*) associado a um equipamento emissor de luz de leds (diodo emissor de luz) no intervalo de

- i) comprimento de onda de $= 450 \pm 20\text{nm}$ à $= 636 \pm 20\text{nm}$; e no
- ii) comprimento de leds na cor vermelha ($= 636 \pm 20\text{nm}$).

OBJETIVO(S) SECUNDÁRIO(S)

Objetivos Específicos Os objetivos específicos desse estudo são os seguintes:

- Porcentagem de feridas que atingem o fechamento ao final de 90 dias de tratamento;
- Redução percentual da área da ferida nos grupos de tratamento ao final de 90 dias de tratamento comparado ao momento basal;
- Comparação da proliferação celular de fibroblastos de cada dosagem dos intervalos de comprimento de onda de $= 450 \pm 20\text{nm}$, 5mW à $= 636 \pm 20\text{nm}$, 500mW ;
- Comparação da redução percentual de área da ferida para protocolo de comprimento de onda variado ao protocolo na cor vermelha ($= 636 \pm 20\text{nm}$) – estudado anteriormente pelo grupo de pesquisa (desde 2013);
- Evolução de qualidade de vida comparativa entre os tratamentos propostos;
- Avaliação de sinais e sintomas de eventos adversos dos tratamentos propostos;
- Validação do protocolo de processamento de imagem desenvolvido em comparação com o padrão Image JTM com os dados coletados;
- Obter uma representação matemática do processo de cicatrização por meio de técnicas de modelagem com os dados coletados.
- Avaliar a impedância elétrica da pele cicatrizada através da leitura da resistência galvânica da pele (GRS).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Os riscos deste estudo foram previamente avaliados e serão acompanhados durante todo o ensaio clínico. Foram considerados possíveis desconfortos durante a aplicação da biomembrana, tais como: incômodo no início da utilização, como ardência de grau leve; possibilidade das bordas da úlcera sofrerem maceração e a lesão poder se agravar devido a uma resposta alérgica à

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-049
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 **E-mail:** concp@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.275.276

biomembrana. Além disso, é possível que ocorram sintomas locais e transitórios como: febre, cefaléia, tonturas, que fazem parte do conjunto de eventos da resposta inflamatória na fase aguda. Outros riscos são a possibilidade de reações adversas provocadas pelo uso de doses de fototerapia contínua durante um longo período, como fotosensibilidade com variados Fitzpatrick e hiperpigmentação local. Em relação aos riscos e desconfortos relacionados com os exames de laboratório que serão realizados durante o estudo, são de perfuração para coleta de amostra de sangue. Para minimizar este incômodo o exame será realizado por pessoas capacitadas de laboratório. Para minimizar esses riscos, as doses serão controladas, pois o equipamento é automático e fornece apenas a densidade adequada – com isso será possível minimizar a ardência, reações do uso de doses de fototerapia, porém através acompanhamento rigoroso, pela pesquisadora e equipe técnica designada, aos participantes da pesquisa – será realizado. Outra ação para minimizar o desconforto é o treinamento do participante na aplicação do sistema, de forma a fornecer a compreensão do uso e com isso minimizar a possibilidade de uso incorreto. Os participantes, ao aplicar o sistema, devem fotografar a aplicação – para que a equipe possa avaliar o uso e identificar uso errado. No que se refere a maceração, será restringida a aplicação da terapia apenas nas áreas de interesse e a biomembrana possui tamanhos variados, permitindo adequar a área do participante ao passo que esta (espera-se) vá diminuindo. A biomembrana também pode ser recortada com facilidade de forma a permitir a perfeita cobertura apenas da região lesionada. Para avaliação da resposta alérgica, será realizada previamente uma avaliação médica dos participantes, em especial no que se refere à resposta biológica da alergia, no ambulatório de feridas. Um teste de hipersensibilidade ao látex, por meio da aplicação de uma amostra 2,5 cm³ concentrada do ativo, será aplicada na pele da região do punho e a resposta será avaliada depois de 30 minutos. Se o resultado for positivo, o participante não será incluído no estudo e receberá o tratamento para reversão dessa reação provocada. Para os sintomas locais transitórios, o médico da equipe de pesquisa, em conjunto com a equipe do ambulatório de feridas irá fornecer a medicação necessária controlar esses sintomas, porém sempre em consonância com o perfil clínico do participante da pesquisa.

BENEFÍCIOS

O benefício deste estudo em termos diretos ao participante de pesquisa é que estes receberão os curativos realizados em casa. Receberão informações sobre o controle da cicatrização, alimentação e informações que ajudam a controlar as doenças pré-existentes (hipertensão e diabetes), e fatores que ajudam na cicatrização de feridas. Se positivo o resultado, o provável fechamento da

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-049
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 **E-mail:** concp@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.275.276

ferida e o tratamento personalizado. Adicionalmente, uma vez que esse protocolo é realizado em domicílio, e não há deslocamento do participante a unidade básica de saúde, elevando-se desta forma a satisfação e comodidade do participante da pesquisa, além do comprometimento do mesmo a terapia, corroborando, o que se espera, para o sucesso dos resultados. Para sociedade esse estudo, por encomenda (TC's), vem auxiliar na geração de indicadores científicos para auxiliar no processo de mudança no protocolo e diretrizes de tratamento para essa moléstia e incorporação no SUS via demanda interna do Ministério da Saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo nacional e unicêntrico, prospectivo, randomizado, de 6 braços: (1) GE3Az_HRAN: Biomembrana Latex Natural e tratamento luminoso oriundo do equipamento emissor de luz de leds nas cores azul; (2) GE_HRG: Biomembrana Latex Natural e tratamento luminoso oriundo do equipamento emissor de luz de leds nas cores vermelha; (3) GE1V_HRAN: Biomembrana Latex Natural e tratamento luminoso oriundo do equipamento emissor de luz de leds nas cores verde; (4) GC_HRG: Curativos e tratamento protocolo SUS; (5) GC_HRAN: Curativos e tratamento protocolo SUS e (6) GE2Am_HRAN: Biomembrana Latex Natural e tratamento luminoso oriundo do equipamento emissor de luz de leds nas cores amarela. Envolve caráter acadêmico, pois também será realizado para obtenção de título de pós-graduação. Patrocinador(es): CNPq e Ministério da Saúde. Número de participantes incluídos no Brasil: 80 Participarão as seguintes coparticipantes no Brasil: HOSPITAL REGIONAL DO GAMA e Hospital Regional da Asa Norte – HRAN. Previsão de início do estudo: 08/01/2019
Previsão de encerramento do estudo: 08/07/2020.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise de respostas ao parecer pendente nº 3.174.329 emitido pela Conep em 02/03/2019:

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-049
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 E-mail: concp@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.275.276

1. Quanto às informações básicas do Projeto, referente ao arquivo "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1169190" postado na Plataforma Brasil em 05/10/2018, são apresentadas as seguintes inadequações:

1.1. Na página 7 de 19, item "Critérios de exclusão", lê-se: "7. Ser gestante, lactante ou mulheres em idade fértil sem CONTRACEPÇÃO ADEQUADA" (Destaque nosso). Solicita-se esclarecer e detalhar os métodos contraceptivos aceitos no estudo e adequação junto ao projeto detalhado.

RESPOSTA: Para a versão 2.0 do protocolo, o item 7 dos critérios de exclusão foi alterado para "Ser gestante, lactante ou mulheres em idade fértil sem contracepção adequada (o método contraceptivo mais adequado é o seja decidido entre o médico do estudo e a(o) participante)".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.2. Quanto à coleta de amostras biológicas:

1.2.1. Considerando que haverá coleta de material biológico (sangue), solicita-se esclarecer se haverá armazenamento das amostras com formação de biorrepositório no âmbito do estudo. Caso haja formação de biorrepositório, solicita-se adequação do protocolo de pesquisa conforme disposto na Resolução CNS nº 441 de 2011 e na Portaria MS nº 2201 de 2011. Cabe esclarecer que o tempo de armazenamento do material não define a constituição de um biorrepositório, podendo variar desde alguns minutos até muitos anos. O que, de fato, define a constituição de um banco de material biológico é a intenção de coleta para pesquisa científica. Assim, considera-se que todos os materiais biológicos coletados ao longo de uma pesquisa constituem um biorrepositório.

RESPOSTA: Foi incluído o seguinte parágrafo no item 3.3.1 Visita de Seleção Randomização da versão 2.0 14/01/2019 do Protocolo de Pesquisa: "Ao final da análise das amostras biológicas coletadas e liberação do laudo pelo laboratório responsável, o material será descartado conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes, respeitando-se a confidencialidade e a autonomia do participante da pesquisa". Adicionalmente, esclarecemos que não haverá armazenamento de amostra com formação de biorrepositório no estudo.

ANÁLISE: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. A nova versão do arquivo "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1169190" permanece incorreta, pois informa que "Não" "Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco" (página 9 de 24). Reitera-se que o tempo de armazenamento do material biológico humano não define, exclusivamente, a constituição de um biorrepositório, podendo variar desde alguns minutos até muitos anos. O que,

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Ásua Norte CEP: 70.719-049
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 E-mail: concp@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.275.276

de fato, define a constituição de um banco de material biológico é a intenção de coleta para pesquisa científica. Assim, considera-se que todos os materiais biológicos coletados ao longo de uma pesquisa constituem um biorrepositório. Portanto, no cadastro do protocolo de pesquisa na Plataforma Brasil, o questionamento "Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?" aplica-se tanto a biobanco quanto a biorrepositório. Assim, uma vez que haverá coleta de material biológico na pesquisa, esse campo da Plataforma Brasil deverá ser assinalado com a opção "SIM". Então, mesmo que o material biológico coletado para a pesquisa seja "descartado conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes, respeitando-se a confidencialidade e a autonomia do participante da pesquisa" (conforme informado pela pesquisadora responsável em sua resposta à Conep), entende-se que o material biológico ficará armazenado antes de ser processado e, por isso, considera que há formação de biorrepositório (ainda que de caráter transitório e de curta duração). Portanto, solicita-se que, além da retificação já indicada quanto ao cadastro do protocolo de pesquisa na Plataforma Brasil, faz-se necessário apresentar o Regulamento do Biorrepositório - o detalhamento operacional e de infraestrutura, bem como as condições de armazenamento do material, podem estar contidos no projeto de pesquisa ou em forma de declaração. **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

RESPOSTA II: Conforme orientação recebida, a resposta referente à pergunta da página 5 "Outras Informações" na Plataforma Brasil: "Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?", foi alterada para SIM. Além disso, estamos encaminhando uma declaração relacionada ao uso, armazenamento e descarte do material biológico. Ver "Declaração de uso armazenamento e descarte de material biológico."

ANÁLISE II: Na declaração assinada pela pesquisadora responsável, em 11 de março de 2019, lê-se: "O período de armazenamento do material biológico compreendido entre a coleta e a análise da amostra segue as orientações dos fornecedores dos kits, com o cuidado de manter garantidas sua integridade e estabilidade. Em geral, elas são analisadas no mesmo dia da coleta e o excedente pode ficar armazenado de dois a cinco dias, caso precise ser retestada. Após estas avaliações, todas as amostras biológicas coletadas e excedentes serão descartadas de forma apropriada, não havendo armazenamento de materiais biológicos no estudo.". Portanto, não houve apresentação do "detalhamento operacional e de infraestrutura" conforme havia sido indicado. No entanto, considerando que no mesmo documento consta compromisso com "Não haverá testes além daqueles descritos no protocolo e não será coletada amostra adicional para armazenamento para testes complementares" e avaliando-se a relação benefícios vs. prejuízos potenciais aos participantes de pesquisa, a Pendência pode ser considerada Atendida.

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-049
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 **E-mail:** concp@saude.gov.br

Página 15 de 23

Continuação do Parecer: 3.275.276

1.2.2. Solicita-se, ainda, especificar por quanto tempo as amostras serão armazenadas (se for o caso) após o término do estudo e o destino das amostras após o período de armazenamento. Adicionalmente, se houver intenção de pesquisa futura com o material biológico, essa informação deve constar claramente do TCLE (Resolução CNS nº 441 de 2011, item 2).

RESPOSTA: Serão coletadas amostras de sangue para fazer os seguintes exames laboratoriais: hemoglobina glicada, hemograma completo, glicemia, ureia, creatinina, TGO, TGP, bioquímica, lipograma, glicemia de jejum, creatinina, PCR e outros, caso seja indicado pelo médico. Ao final da análise do sangue e da urina coletadas e liberação do resultado pelo laboratório responsável, o material será descartado conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes, respeitando a confidencialidade e a autonomia dos participantes da pesquisa.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto aos termos de consentimento livre e esclarecido, referentes aos arquivos "TCLE_HRAN_FS_2_Versao" e "TCLE_HRG_FS_2_Versao" postados na Plataforma Brasil em 02/10/2018, são apresentadas as seguintes inadequações:

2.1. No documento intitulado "TCLE_HRG_FS_2_Versao.docx", na página 2 de 11, lê-se: "Sabemos que o (a) Senhor(a) possui vínculo com HRG no tratamento de sua(s) feridas, porém caso for observado que o protocolo de aplicado no HRAN (cores amarela/azul/verde) teve uma melhor resposta de cicatrização (se demonstrar eficaz) a pesquisadora garante que o produto que estamos estudando será gratuitamente aplicado a todos os participantes da pesquisa (grupo experimental e controle do HRG)". Por sua vez, no documento intitulado "TCLE_HRAN_FS_2_Versao.docx", na página 2 de 11, lê-se: "Sabemos que o (a) Senhor(a) possui vínculo com HRAN no tratamento de sua(s) feridas, porém caso for observado que o protocolo de aplicado no HRG (cor vermelha) teve uma melhor resposta de cicatrização (se demonstrar eficaz) a pesquisadora garante que o produto que estamos estudando será gratuitamente aplicado a todos os participantes da pesquisa (grupo experimental e controle do HRAN)". Neste sentido, cabe ressaltar que, conforme as diretrizes éticas brasileiras, deve ser garantido o acesso gratuito e por tempo indeterminado aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos resultantes da pesquisa a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens III.3.d). Portanto, deve-se, necessariamente, assegurar a **TODOS** os participantes do estudo, independentemente do seu vínculo (HRG ou HRAN) e do grupo ao qual pertencia (**GRUPO**

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-049
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 **E-mail:** concp@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.275.276

EXPERIMENTAL E CONTROLE), o acesso gratuito ao melhor método identificado (membrana associada ao laser que se mostrar mais eficaz), após concluída a sua participação no estudo, se houver benefício para o participante e indicação médica. Solicita-se adequação dos TCLEs e apresentação de declaração do compromisso correspondente pela pesquisadora responsável (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens III.2.n e III.3.d).

RESPOSTA: As versões 2.0 de 18/01/2019 dos TCLEs foram modificadas e foi acrescentado a seguinte frase: "... a pesquisadora garante a todos os participantes da pesquisa o melhor método terapêutico resultante da pesquisa ao final do estudo, de forma gratuita (grupo experimental e controle HRAN) por tempo indeterminado, se houver benefício para o participante e indicação médica. A Declaração de Compromisso foi apresentada.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2. Na página 2 de 11 do documento "TCLE_HRAN_FS_2_Versao.docx" lê-se "O objetivo deste estudo é avaliar a ação do adesivo derivado do látex natural (extraído da seringueira) associado a um aparelho que emite luz de leds na COR VERMELHA [destaque nosso] na cicatrização de úlceras diabéticas de membros inferiores (pés/pernas)". Considerando que esse TCLE será utilizado no grupo de participantes que receberá aplicação de luzes de leds nas cores verde ou amarela ou azul, solicita-se adequação da informação de forma a corrigir o equívoco detectado na redação.

RESPOSTA: O TCLE versão 2.0 18/01/2019 referente ao HRAN foi corrigido: O objetivo deste estudo é avaliar a ação do adesivo derivado do látex natural (extraído da seringueira) associado a um aparelho que emite luz de leds nas cores verde ou amarela ou azul na cicatrização de úlceras diabéticas de membros inferiores (pés/pernas).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.3. Na página 3 de 11, item "procedimentos do estudo", solicita-se informar quais exames e análises serão realizados e suas respectivas finalidades no âmbito da pesquisa, assim como deve-se explicitar o direito ao acesso aos resultados pelo participante de pesquisa, em linguagem clara e acessível à compreensão leiga (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.a e Resolução CNS nº 251 de 1997, item III.2.1).

RESPOSTA: Os exames e análises foram complementados no item procedimentos de ambos TCLEs. Foi incluído o seguinte parágrafo: "Para verificar seu estado geral de saúde, serão coletadas amostras de sangue para fazer os seguintes exames laboratoriais: hemoglobina glicada, hemograma completo, glicemia, ureia, creatinina, TGO, TGP, bioquímica, lipograma, glicemia de

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-049
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 E-mail: concp@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.275.276

jejum, creatinina, PCR e outros, caso seja indicado pelo médico. Ao final da análise do sangue e da urina coletadas e liberação do resultado pelo laboratório responsável, o material será descartado conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes, respeitando a confidencialidade e a autonomia dos dados coletados". Todos os exames realizados também terão seus resultados compartilhados com o respectivo paciente.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

24. Na página 4 de 11, item "Orientações que devem ser seguidas durante o estudo", lê-se: "Antes de ser aceito neste projeto de pesquisa, o(a) Senhor(a) não pode apresentar certas doenças e até mesmo usar certas medicações.". Solicita-se citar no TCLE quais doenças e medicamentos correspondem aos critérios de exclusão para recrutamento dos participantes da pesquisa (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.4.1.11 e Resolução CNS nº 466 de 2012, item Item IV.3.a).

RESPOSTA: As doenças e medicamentos que excluiriam um indivíduo de participar do estudo foram descritas em ambas as versões dos TCLEs e foi incluído o seguinte parágrafo:

- O machucado do seu pé/perna não poderá apresentar infecção, nem exsudato excessivo (extravasamento de líquido inflamatório), nem necessidade de remoção do tecido morto e nem existir há mais que 12 meses;
- Não possuir deficiência mental, pois haverá necessidade de realizar os curativos em casa;
- Diabetes descontrolada com Hb glicada > 10 g/dl;
- Uso irregular da medicação para controlar a diabetes;
- Não ter um médico acompanhando sua diabetes regularmente;
- Evidências de osteomielite (inflamação causada por infecção bacteriana ou fúngica nos ossos) ou gangrena (doença que provoca a morte de uma região do corpo);
- Ser fumante ativo, usuário regular de bebidas alcoólicas e/ou drogas ilegais;
- Qualquer doença crônica, que a critério médico, possa comprometer sua saúde se você participar do estudo;
- Estar grávida, lactante ou em idade fértil;
- Ter participado de outro estudo no período inferior a 1 ano.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

25. Na página 8 de 11 lê-se: "Se em decorrência deste estudo, o(a) Senhor(a) necessitar de assistência médica, hospitalização, exames clínicos e/ou outros tratamentos adicionais aos

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Ásua Norte **CEP:** 70.719-049
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 **E-mail:** concp@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.275.276

mencionados anteriormente". O trecho citado está inadequado, pois limita o tipo de assistência que será prestada ao participante de pesquisa (no caso específico, assistência MÉDICA). Dependendo do tipo de dano, é possível que o participante necessite de assistência de outros profissionais, como, por exemplo, das áreas de Enfermagem, Fisioterapia, Psicologia, Nutrição, Terapia Ocupacional, dentre outras. Assim, solicita-se que o termo "assistência médica" seja substituído por "assistência integral" (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.3.2, III.2.o e V.6).

RESPOSTA: O termo "assistência médica" foi substituído por "assistência integral"

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.6. Na página 8 de 11, item "Despesas e Pagamentos", lê-se: "Entretanto, haverá uma ajuda de custo para o pagamento de despesas de deslocamento e alimentação para que o(a) Senhor(a) e seu acompanhante possam retomar nas consultas agendadas.". Sempre que necessário, todos os gastos incorridos pelo participante e seu acompanhante devem ser ressarcidos, não se incentivando à participação por meio de "ajuda de custo". Assim sendo, solicita-se que a garantia de provimento material prévio ou ressarcimento integral dos gastos decorrentes da participação no estudo, para os participantes e seus acompanhantes, se necessário, seja apresentada de modo claro e afirmativo (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.18, II.21 e IV.3.g).

RESPOSTA: O texto citado acima foi alterado para: "Entretanto, haverá um ressarcimento integral dos gastos que o senhor(a) e seu acompanhante tiveram com a participação no estudo".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.7. Na página 8 de 11 lê-se: "Se o(a) Senhor(a) desistir de participar, poderá receber outros tipos de tratamento alternativos que serão indicados pelo médico.". Solicita-se citar os métodos terapêuticos alternativos existentes para tratamento da condição clínica em questão (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.4.a).

RESPOSTA: O método terapêutico alternativo existente foi acrescentado nos dois TCLEs do estudo: Se o(a) Senhor(a) desistir de participar, poderá receber outros tipos de tratamento alternativos que serão indicados pelo médico, como por exemplo, o tratamento padrão proposto pelo Ministério da Saúde (curativos realizados semanalmente com alginato de cálcio ou espuma prata).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.8. Não consta a garantia de prestação de assistência IMEDIATA, sem ônus de qualquer espécie ao participante da pesquisa, em situações em que este dela necessite. Ressalta-se que é de

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-049
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 E-mail: concp@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.275.276

responsabilidade do pesquisador, do patrocinador do estudo e das instituições participantes, a prestação de assistência imediata e acompanhamento do participante da pesquisa, conforme item II.3.1 da Resolução CNS nº 466 de 2012. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Ao participar deste projeto de pesquisa, os pacientes estarão recebendo o tratamento padrão para curativos do pé diabético conforme padronizado pelo Ministério da Saúde. A hipótese do presente estudo, e já evidenciada em estudos prévios, é que o tratamento com o equipamento teste seja mais eficaz que o tratamento padrão recebido pelo braço controle, de forma que os pacientes estarão recebendo a melhor assistência possível para a lesão do pé diabético não complicado por gangrena ou exsudação excessiva. Os pacientes estarão sob acompanhamento da equipe de pesquisa com muito experiência no tratamento de lesões do pé diabético e provendo assistência imediata da melhor qualidade, sendo que a inexistência de ônus e todos os direitos dos pacientes estão assegurados. Estas informações foram disponibilizadas no protocolo do estudo e no termo de consentimento livre e esclarecido.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.9. O TCLE é o documento no qual é explicitado o consentimento livre e esclarecido do participante e/ou de seu responsável legal, de forma escrita, devendo conter todas as informações necessárias, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa. Palavras e expressões como "Caso ocorra a piora da lesão com COMPLICAÇÕES NEUROPÁTICAS E ISQUÊMICAS o estudo será interrompido" (destaque nosso) não são acessíveis ao indivíduo leigo. Solicita-se que seja realizada revisão ortográfica e de redação em toda a extensão do documento, conforme as normas gramaticais de Português, tornando, desta forma, o texto correto e mais claro, objetivo e de fácil entendimento (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.23 e IV.1.b).

RESPOSTA: Os termos de difícil compreensão ao participante foi explicada, conforme mostrada no parágrafo: "Caso ocorra a piora da lesão com complicações neuropáticas (certos nervos não funcionam corretamente) e isquêmicas (falta de fornecimento de sangue para um certo local)..."

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA PARCIALMENTE. Foi realizada adequação apenas no ponto utilizado para exemplificar a questão. Ou seja, as novas versões dos TCLEs continuam apresentando palavras e expressões não acessíveis ao leigo, como "maoeração", "penalização", "resposta alérgica", "indicadores dentíficos", "moléstia", entre outras. Permanece a necessidade de revisão INTEGRAL do documento.

RESPOSTA II: Foi realizada uma busca no TCLE e palavras e expressões não acessíveis ao leigo

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-049
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 **E-mail:** concp@saude.gov.br

Pág. 14 de 23

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.275.276

foram substituídas conforme mostradas na tabela abaixo, gerando a versão 2.1 07/03/2019:

Versão 2.0 18/01/2019 - Versão 2.1 07/03/2019

Informações gerais:

- úlceras diabéticas - úlceras diabéticas (feridas)
- propósito - propósito (objetivo)
- "cópia" - via
- penalização - penalização (nenhum prejuízo)

Objetivo:

- úlcera - úlcera (ferida)
- "no decorrer da" - durante a
- "nosso" curativo - curativo membrana de látex

Procedimentos do Estudo:

- multidisciplinar - multidisciplinar (profissionais de diversas áreas)
- lesão - lesão (ferida)

Orientações que devem ser seguidas durante o estudo:

- Diabetes descontrolada com Hb glicada > 10 g/dl - Diabetes descontrolada com Hb glicada > 10 g/dl (este valor será verificado após a realização do exame de sangue)
- coletar exames - coletar sangue para exames

Gravidez e amamentação:

- na menopausa - na menopausa (parou de menstruar)
- indicadores científicos - novas alternativas

Riscos e Desconfortos:

- lesão - ferida
- resposta alérgica - alergia
- em consonância com o perfil clínico do(da) Senhor(a). Em relação aos riscos e desconfortos relacionados com os exames de laboratório que serão realizados durante o estudo, são de perfuração para coleta – em combinação com o estado de saúde do(da) Senhor(a). Em relação aos riscos e desconfortos relacionados com os exames de laboratório que serão realizados durante o estudo, são de perfuração da sua veia para coleta

RESPOSTA II: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.10. Na página 3 de 11 lê-se: "Caso aceite participar deste estudo, o (a) Senhor(a) será um dos 60 participantes incluídos nesta pesquisa.". Porém, em outros documentos que compõem o protocolo

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-049
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 **E-mail:** concp@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.275.276

(Projeto_Pesquisa_Detalhado_Final_Versao_2.doc e PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1169190.pdf), afirma-se que serão 80 participantes ("Total de participantes de pesquisa será de 80 participantes – distribuídos em 20 participantes para protocolo HRAN e 60 participantes para protocolo HRG"). Solicita-se a apresentação dos esclarecimentos cabíveis e a devida adequação.

RESPOSTA: O equívoco foi esclarecido e o parágrafo ficou da seguinte forma: Caso aceite participar deste estudo, o (a) Senhor(a) será um dos 80 participantes incluídos nesta pesquisa (total de participantes de pesquisa será de 80 participantes – 60 participantes para protocolo HRG e 20 participantes para protocolo HRAN).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.11. Na página 4 de 11 lê-se: "Será sugerido a utilização um método contraceptivo durante todo o período do estudo, se necessário e INDICADO POR SEU MÉDICO, que será pago pela pesquisadora responsável" (destaque nosso). O TCLE deve assegurar que a escolha do melhor método contraceptivo seja uma decisão compartilhada entre o médico do estudo e a(o) participante de pesquisa. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Para que a decisão do melhor método contraceptivo seja compartilhada entre participante e médico, foi acrescentado o seguinte parágrafo: "A escolha do melhor método deve ser uma decisão compartilhada entre o médico do estudo e a participante, que será pago pela pesquisadora responsável.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	14/03/2019		Aceito

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-049
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: 613315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

Página 22 de 23

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.275.276

Básicas do Projeto	ETO_1169190.pdf	23:12:56		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HRG_CONEP_07032019.pdf	14/03/2019 23:07:09	Suelia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HRAN_CONEP_07032019.pdf	14/03/2019 23:08:47	Suelia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_uso_armazenamento_descarte_de_material_biologico.pdf	14/03/2019 23:05:46	Suelia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa	Aceito
Outros	Segunda_Carta_Resposta_Pendencia_CONEP.pdf	14/03/2019 23:05:16	Suelia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa_Detalhado_Final_CO NEP.docx	21/01/2019 17:22:30	Suelia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_Versao_2.pdf	05/10/2018 15:39:22	Suelia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

BRASILIA, 22 de Abril de 2019

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-049
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: 613315-5877 **E-mail:** concp@saude.gov.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa: **Ensaio clínico randomizado comparativo duplo cego aplicado em úlceras diabéticas de membros inferiores utilizando associação de biomembrana derivada do látex natural (*Hevea Brasiliensis*) e equipamento emissor de luz de leds de comprimento de onda variado ($\lambda = 450 \pm 20\text{nm}$ à $\lambda = 636 \pm 20\text{nm}$)**, sob a responsabilidade da pesquisadora Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa, da Universidade de Brasília, Faculdade Gama.

Informações gerais

O(a) Senhor(a) está sendo convidado a participar de um estudo clínico com uma nova tecnologia para tratamento de úlceras diabéticas (feridas) presente no seu pé/perna, um adesivo derivado do látex natural (extraído da seringueira *Hevea brasilienses*) e um equipamento que emite luz de leds (diodo emissor de luz) na cor vermelha. Pedimos que entenda detalhadamente todas as etapas e, se concordar em participar do estudo, rubricar e assine duas vias deste documento, uma das vias será sua. A outra via deste documento será mantida pela pesquisadora responsável para arquivo.

Este termo de consentimento irá explicar o propósito (objetivo), os procedimentos, riscos, desconfortos, benefícios potenciais e os detalhes do projeto de pesquisa. Também explicará suas responsabilidades e direitos como participante da pesquisa. Por favor, dedique tempo para ler cuidadosamente as informações descritas abaixo. E o (a) Senhor(a) deve levar uma via deste documento para casa para pensar ou discutir com sua família ou amigos antes de tomar uma decisão ou assiná-lo.

O(a) Senhor(a) tem plena liberdade de se recusar a participar desse estudo e que esta decisão não acarretará em nenhuma penalização (nenhum prejuízo) no seu tratamento e com o atendimento no ambulatório de diabetes do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN). Além disso, a qualquer momento do estudo o(a) Senhor(a) pode retirar o seu consentimento e esta decisão não gerará nenhuma penalização. Caso também ocorra que ao se retirar do estudo o(a) Senhor(a) não queira mais contato com a equipe de pesquisa, isso será amplamente respeitado, sem nenhuma penalização a sua relação de tratamento no HRAN.

Também lhe asseguramos que seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso sigilo por meio da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a). O seu prontuário será utilizado para coletarmos seus dados clínicos, sinais e imagens registrados sobre o seu histórico de saúde.

Esse estudo está ocorrendo em dois hospitais do Distrito Federal – Hospital Regional do Gama (HRG) e Hospital Regional da Asa Norte – (HRAN), pois é um estudo de comparação entre leds (dispositivo emissor de luz – igual à

Rubricas:

Participante/Responsável Legal:	Pesq. Responsável pelo TCLE:
---------------------------------	------------------------------



do controle remoto) com cor vermelha e leds com cor verde, amarela e azul. Queremos saber qual ou quais possuem melhor resposta de cicatrização. Aqui no HRAN iremos testar as cores verde ou amarela ou azul, como descrito em detalhes a seguir, e no HRG testaremos, o mesmo protocolo descrito abaixo, porém usando a cor vermelha. Sabemos que o (a) Senhor(a) possui vínculo com HRAN no tratamento de sua(s) feridas, porém caso for observado que o protocolo de aplicação no HRG (cor vermelha) teve uma melhor resposta de cicatrização (se demonstrar eficaz) a pesquisadora garante a todos os participantes da pesquisa o melhor método terapêutico resultante da pesquisa ao final do estudo, de forma gratuita (grupo experimental e controle) por tempo indeterminado, se houver benefício para o participante e indicação médica.

Objetivo

O objetivo deste estudo é avaliar a ação do adesivo derivado do látex natural (extraído da seringueira) associado a um aparelho que emite luz de leds nas cores verde ou amarela ou azul na cicatrização de úlceras diabéticas de membros inferiores (pés/pernas). O adesivo derivado do látex natural é similar ao curativo de ferida (de hidrocólóide) e equipamento de luz do led (verde, azul e amarela) sendo esse é similar uma lanterna de led.

Serão um total de 20 participantes de pesquisa do ambulatório de diabetes do HRAN. Os grupos serão 4:

1) Grupo Controle (GC) – 5 participantes da pesquisa que receberão os curativos e tratamento protocolo SUS, realizado pela equipe de saúde especializada no Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), no Ambulatório de Diabetes, 2 vezes na semana.

2) Grupo Experimental (GE1V, GE2Am, GE3Az) – 5 participantes para cada grupo, totalizando 15 participantes da pesquisa que receberão a biomembrana e o tratamento de luz de led que pode ser na cor verde ou na cor amarela ou na cor azul.

Caso uma das propostas de tratamento tenha bons resultados e promova o fechamento da ferida dos participantes que foram sorteados para grupo de melhor resultado é garantida ao(a) Senhor(a) que todos os participantes do demais grupos (que não tiveram boa resposta), também recebam o tratamento que melhor resposta apresentou. Esse acesso será gratuito e por tempo indeterminado, caso seja provado que o novo equipamento seja capaz de tratar a sua úlcera (ferida) causada pela diabetes.

O(A) Senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e durante a pesquisa sobre uso do aparelho, do curativo e de todo processo de aplicação. O Grupo Controle também receberá orientações para melhora do seu tratamento.

Para o GE1V; GE2Am e o GE3Az a aplicação será similar à de um curativo para úlceras diabéticas em membros inferiores (pernas/pé) - seguindo o mesmo protocolo, porém com outro tipo de curativo (led + curativo membrana

Rubricas:

Participante/Responsável Legal:	Pesq. Responsável pelo TCLE:
---------------------------------	------------------------------



de látex). Essa aplicação será diária com um tempo médio de 50 minutos para limpeza, aplicação e proteção da ferida. O senhor receberá visitas de pessoas que fazem parte da equipe do projeto de pesquisa, com a presença de um enfermeiro da equipe, 2 vezes por semana em sua residência e terá que ir ao Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), no Ambulatório de Diabetes, para avaliação da equipe de saúde de 15 em 15 dias. Troca do curativo a cada 24 horas. Posicionamento do equipamento emissor de luz de leds - posicionado sobre a biomembrana de látex, por 35 minutos. Todas as áreas da ferida terão que receber a luz do led.

Procedimentos do Estudo

Os membros da equipe de pesquisa e médico que cuida de Senhor(a) saberá qual o tratamento Senhor(a) está utilizando. Por isso, durante a consulta Senhor(a) deve falar sobre como sua ferida está sendo tratada. A equipe de pesquisa é multidisciplinar (profissionais de diversas áreas) com profissionais da saúde, ciências humanas e ciências exatas. O médico do grupo de pesquisa/equipe fará os exames, fará perguntas sobre seu estado geral, e sobre o tipo de tratamento. Durante esta consulta, Senhor(a) também responderá um questionário que avaliará sua qualidade de vida. O tempo estimado para o preenchimento deste questionário é de 60 minutos. Não existe, obrigatoriamente, um tempo pré-determinado para responder ao questionário: será respeitado o tempo de cada um para respondê-lo. Informamos que o (a) Senhor(a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o (a) Senhor(a). A participação é totalmente voluntária, ficando a critério do participante se ele deseja ou não continuar.

Outros profissionais da saúde serão designados para falar sobre o tratamento, modo de uso, esclarecimentos de dúvidas ou qualquer outro assunto relacionado, acompanhados pelo médico da equipe de pesquisa. Caso aceite participar deste estudo, o (a) Senhor(a) será um dos 80 participantes incluídos nesta pesquisa (total de participantes de pesquisa será de 80 participantes – 60 participantes para protocolo HRG e 20 participantes para protocolo HRAN).

Após ser incluído em um dos grupos mencionados acima, um membro da equipe do estudo fará um teste na sua pele do braço para verificarmos se possui alergia ao látex. Um membro da equipe aplicará uma quantidade pequena como uma colher de misturar café (2,5 cm³) com líquido branco que é o látex e iremos acompanhar durante 30 minutos. Caso haja alguma resposta inadequada imediatamente ações de tratamento, controle e atendimento serão realizados e qualquer gastos referente ao tratamento será de responsabilidade do patrocinador do estudo. O (A) Senhor(a) não poderá participar do estudo, pois tem alergia a um dos matérias usados, o que impede sua participação. Caso o Senhor(a) não tenha alergia ao látex, comprovada pelo teste acima, ou seja sua pele não apresentando nenhuma vermelhidão ou modificação, o(a) Senhor(a) poderá ser incluído no estudo.

Rubricas:

Participante/Responsável Legal:	Pesq. Responsável pelo TCLE:
---------------------------------	------------------------------



Em seguida, um dos membros da equipe fará fotos da lesão (de sua ferida) que pode estar em seu pé e/ou perna para que o processo de cicatrização seja acompanhado pelas pessoas que farão a avaliação do tratamento. As imagens por fotografia serão feitas duas vezes na semana e são exclusivamente da ferida, sem aparecer seu rosto. O(A) Senhor(a), ao aplicar o curativo, deve fotografar com o celular a aplicação – para que a equipe possa avaliar o uso e identificar se houver uso errado.

A dor que o(a) Senhor(a) sente também será avaliada por meio de uma escala, semelhante a uma régua, onde o(a) Senhor(a) marcará um ponto nesta reta, tentando medir a quantidade da sua dor: quanto mais próxima de 0 (zero), indicará menos dor e mais próxima de 10 (dez), indicará a pior dor sentida.

Para verificar seu estado geral de saúde, serão coletadas amostras de sangue para fazer os seguintes exames laboratoriais: hemoglobina glicada, hemograma completo, glicemia, ureia, creatinina, TGO, TGP, bioquímica, lipograma, glicemia de jejum, creatinina, PCR e outros, caso seja indicado pelo médico. Ao final da análise do sangue e da urina coletadas e liberação do resultado pelo laboratório responsável, o material será descartado conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes, respeitando a confidencialidade e a autonomia dos dados coletados.

Em seguida, serão feitos os curativos de acordo com o grupo que o(a) Senhor(a) foi sorteado. Durante este primeiro curativo, serão dadas explicações para que nos próximos dias, Senhor(a) consiga fazer sozinho ou ajuda de um familiar em sua própria residência, se for de um dos grupos GE1V; GE2Am e o GE3Az.

Durante os próximos 90 dias, o(a) Senhor(a) deverá comparecer ambulatório semanalmente para avaliação da ferida e realização de novos curativos pela equipe de enfermagem do estudo, se for do grupo GC.

Para o participante do grupo GE1V ou do grupo GE2Am e ou do grupo GE3Az as visitas serão na casa do Senhor(a) e em toda visita receberá um kit com todo o material necessário para a realização do curativo na sua residência. Caso falte qualquer material o(a) Senhor(a) deverá nos avisar e prontamente nós providenciaremos.

No primeiro dia do estudo, a consulta será mais longa e tem previsão de duração de 2 a 4 horas. Os retornos que fará semanalmente para troca do curativo terão uma duração menor, estimada em uma hora.

Atenção: Senhor(a) poderá fazer parte de apenas um dos grupos citados acima, onde não temos a certeza que o tratamento do grupo que Senhor(a) fará parte de fato poderá tratar a lesão (ferida) da sua perna/pé. Caso o produto investigacional tenha se mostrado benéfico asseguramos o fornecimento do produto pelo tempo que se fizer necessário.

Orientações que devem ser seguidas durante o estudo

Rubricas:

Participante/Responsável Legal:	Pesq. Responsável pelo TCLE:
---------------------------------	------------------------------



O(A) Senhor(a) deve informar a pesquisadora responsável/equipe do estudo sobre todas as doenças atuais e passadas e sobre todos os medicamentos que Senhor(a) está usando, incluindo medicamentos sob prescrição médica e medicamentos isentos de prescrição.

Todos os requisitos do projeto de pesquisa serão explicados ao(a) Senhor(a) pela pesquisadora responsável/médico. Antes de ser aceito neste projeto de pesquisa, o(a) Senhor(a) não pode apresentar certas doenças e até mesmo usar certas medicações, tais como:

- O machucado do seu pé/perna não poderá apresentar infecção, nem exsudato excessivo (extravasamento de líquido inflamatório), nem necessidade de remoção do tecido morto e nem existir mais que 12 meses;
- Não possuir deficiência mental, pois haverá necessidade de realizar os curativos em si mesmos;
- Diabetes descontrolada com Hb glicada > 10 g/dl (este valor será verificado após a realização do exame de sangue)
- Uso irregular da medicação para controlar a Diabetes
- Não ter um médico acompanhando sua Diabetes regularmente
- Evidências de osteomielite (inflamação causada por infecção bacteriana ou fúngica nos ossos) ou gangrena (doença que provoca a morte de uma região do corpo)
- Ser fumante ativo, usuário regular de bebidas alcoólicas e/ou drogas ilegais
- Alguma doença crônica, que a critério médico, possa comprometer sua saúde se você participar do estudo
- Estar grávida, lactante ou em idade fértil
- Ter participado de outro estudo no período inferior a 1 ano.

O(A) Senhor(a) não pode ter participado em qualquer outro projeto de pesquisa clínica em período inferior há 1 ano (a menos que justificado benéfico pela pesquisadora responsável). Também não poderá participar de outro estudo clínico durante sua participação neste estudo.

Para as mulheres: Solicita-se que informe a pesquisadora se a Senhora estiver grávida ou amamentando. Será sugerido a utilização um método contraceptivo durante todo o período do estudo. A escolha do melhor método deve ser uma decisão compartilhada entre o médico do estudo e a participante, que será pago pela pesquisadora responsável.

Comparecer no HRAN para os curativos, as consultas ou coletar sangue para exames nos dias e horários agendados. Comunicar alguém da equipe da pesquisa caso não queira mais participar do estudo ou não possa comparecer a uma visita agendada.

Rubricas:

Participante/Responsável Legal:	Pesq. Responsável pelo TCLE:
---------------------------------	------------------------------



O(A) Senhor(a) tem que contatar alguém da equipe do estudo se por qualquer motivo o(a) Senhor(a) não for capaz de realizar o curativo sozinho em sua residência, como será orientado.

O(A) Senhor(a) deverá informar a pesquisadora responsável/equipe do estudo sobre quaisquer novas medicações ou quaisquer terapias não medicamentosas significativas (incluindo fisioterapia e transfusões de sangue) administradas após o início do tratamento do projeto de pesquisa. Fazer uso somente de medicamento ou tratamento que foi orientado pelo seu médico.

Suas perguntas deverão ser respondidas antes de tomar a decisão de participar do projeto de pesquisa. Antes de iniciar qualquer procedimento do projeto de pesquisa, o(a) Senhor(a) deverá ler, entender e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Gravidez e amamentação

Caso a Senhora seja uma candidata a participar do estudo do (sexo feminino) que ainda não está na menopausa (parou de menstruar), a Senhora afirma não estar grávida ou amamentando e se compromete a não engravidar durante o período do estudo. Caso ocorra uma gravidez durante o estudo, a Senhora deverá informar imediatamente o médico ou a equipe do estudo. Nesse caso, a participante grávida deverá deixar de usar o tratamento, pois não há muita informação a respeito dos efeitos do adesivo derivado do látex natural ou da luz do led na gravidez ou na capacidade de reprodução da mulher.

Caso a Senhora engravide durante o estudo, terá direito gratuito (pago pela pesquisadora) a acompanhamento e assistência da gravidez e da criança, até que se tenha certeza de que o tratamento não causou nenhum malefício. Se estiver amamentando, a Senhora também não poderá participar deste estudo, uma vez que não se tem muita informação se o tratamento pode causar algum efeito no leite materno.

Entretanto, para mulheres que se declarem expressamente isentas de risco de gravidez, estas poderão participar da pesquisa sem o uso obrigatório de contraceptivos, sendo responsabilidade do pesquisador e do médico do estudo certificar-se desta condição.

Benefícios

Os benefícios de sua participação neste estudo serão os de utilizar uma nova tecnologia que poderá ajudar na cicatrização de feridas no seu pé/perna. O (A) Senhor(a) receberá informações sobre o controle da cicatrização, alimentação e informações que ajudam a controlar as doenças pré-existentes (hipertensão e diabetes), e fatores que ajudam na cicatrização de feridas. Se positivo o resultado, o provável fechamento da ferida e o tratamento personalizado. Adicionalmente, uma vez que esse protocolo é realizado em domicílio, e não há deslocamento do Senhor(a) a unidade básica de saúde, elevando-se desta forma a sua satisfação e comodidade.

Rubricas:

Participante/Responsável Legal:	Pesq. Responsável pelo TCLE:
---------------------------------	------------------------------



Para sociedade esse estudo, vem auxiliar na geração de novas alternativas para auxiliar no processo de mudança no protocolo e diretrizes de tratamento para essa moléstia e incorporação no SUS via demanda interna do Ministério da Saúde. A busca por novos métodos de curativos para o tratamento de feridas de longa duração é justificada com relação aos métodos para o tratamento, até o momento não se conseguiu um processo ideal. Esta pesquisa que o(a) Senhor(a) está participando traz a possibilidade de gerar um novo método que realize algo ainda não obtido com estes materiais de curativos associados a luz de leds.

Riscos e Desconfortos

O(A) Senhor(a) corre risco de não conseguir que a sua ferida seja cicatrizada devido ao uso do aparelho emissor de luz de leds, apenas se o tratamento não produzir efeitos. Caso ocorra reação alérgica, o participante será encaminhado para avaliação no ambulatório de feridas para avaliação da alergia. Caso ocorra a piora da lesão com complicações neuropáticas (certos nervos não funcionam corretamente) e isquêmicas (falta de fornecimento de sangue para um certo local) o estudo será interrompido e o(a) Senhor(a) será encaminhado e acompanhado pela pesquisadora ao hospital, com os custos arcados pela pesquisadora.

É importante salientar que o aparelho emissor de luz de leds possui bateria para alimentação e é totalmente revestido e isolado, não possuindo risco de possíveis choques ou incompatibilidade/interferência com a utilização de outros aparelhos eletrônicos simultaneamente, fato comprovado em testes realizados em laboratório (compatibilidade eletromagnética e segurança elétrica).

O(A) Senhor(a) pode também sentir possíveis desconfortos durante a aplicação da biomembrana, tais como: incômodo no início da utilização, como ardência de grau leve; possibilidade das bordas da úlcera sofrerem maceração e a lesão poder se agravar devido a uma resposta alérgica (alergia) à biomembrana. Além disso, é possível que ocorram sintomas locais e transitórios como: febre, dor de cabeça, tonturas, que fazem parte do conjunto de eventos da resposta inflamatória na fase aguda. Outros riscos são a possibilidade de reações adversas provocadas pelo uso de doses de fototerapia contínua durante um longo período, como fotosensibilidade (sensibilidade da pele a luz) e hiperpigmentação (escurecimento) local. Outro risco é a borda da ferida ficar mole e sensível (maceração).

Para os sintomas locais transitórios, o médico que participa da equipe de pesquisa, em conjunto com a equipe do ambulatório de feridas irá fornecer a medicação necessária para controlar esses sintomas, porém sempre em combinação com o estado de saúde do(da) Senhor(a). Em relação aos riscos e desconfortos relacionados com os exames de laboratório que serão realizados durante o estudo, são de perfuração da sua veia para coleta de amostra de sangue. Para minimizar este incômodo o exame será realizado por pessoas capacitadas de laboratório e todo resultado será lhe comunicado.

Rubricas:

Participante/Responsável Legal:	Pesq. Responsável pelo TCLE:
---------------------------------	------------------------------



É importante que o(a) Senhor(a) comunique o médico e a equipe responsável pelo estudo sobre qualquer medicamento que Senhor(a) o(a) esteja usando, principalmente aqueles medicamentos que não tenham sido indicados pelo médico.

Embora alguns efeitos colaterais sejam mais fáceis de serem previstos, podem ocorrer outros efeitos imprevistos. Por isso, todos os efeitos colaterais que Senhor(a) sentir devem ser comunicados ao médico. Muitos deles desaparecem após a interrupção do medicamento, mas, se for necessário, eles poderão ser contornados por meio de outros medicamentos a serem fornecidos pelo médico, que acompanhará a evolução desses efeitos colaterais até serem resolvidos.

Confidencialidade dos dados

A privacidade de quem participa de pesquisa é muito importante. Todas as informações geradas e coletadas neste estudo serão mantidas confidenciais.

Os resultados da pesquisa poderão ser divulgados pelos pesquisadores, que poderão publicá-los posteriormente, mas não haverá nenhum dado ou qualquer informação que possa identificá-lo. Serão retiradas fotos das feridas dos membros inferiores que estejam em tratamento, com periodicidade quinzenal sem identificá-los. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda da pesquisadora.

Em certas ocasiões, um representante do patrocinador e autoridades regulatórias (órgãos fiscalizadores de pesquisas) poderão realizar análises dos documentos e dados da pesquisa. Os registros médicos que podem identificá-lo serão mantidos em sigilo, conforme Resolução 466/2012. Exceto pelo nome neste documento, que também é confidencial, o(a) Senhor(a) não será identificado por número de RG ou CPF, endereço, número de telefone ou qualquer outro dado que o identifique diretamente nos registros do estudo que forem revelados em publicações. Os dados que forem registrados nesta pesquisa receberão um código numérico exclusivo que não identificará o(a) Senhor(a) de nenhuma forma. A identificação do código será guardada sob responsabilidade do médico/equipe deste estudo.

Despesas e Pagamentos

O(A) Senhor(a) não receberá nenhum pagamento por participar do estudo. Entretanto, haverá um ressarcimento integral dos gastos que o senhor(a) e seu acompanhante tiveram com a participação no estudo. O(A) Senhor(a) também não pagará nada para participar deste estudo. Todos os produtos utilizados, os cuidados da equipe médica, bem como os exames a serem realizados durante o estudo serão custeados pelo patrocinador do estudo. A pesquisadora assegura ao(a) Senhor(a) todas as condições de acompanhamento, tratamento, assistência integral e orientação.

Assistência médica

Rubricas:

Participante/Responsável Legal:	Pesq. Responsável pelo TCLE:
---------------------------------	------------------------------



Se em decorrência deste estudo, o(a) Senhor(a) necessitar de assistência integral, hospitalização, exames clínicos e/ou outros tratamentos adicionais aos mencionados anteriormente, todas as despesas decorrentes destes procedimentos serão ressarcidas (reembolsadas a Senhor(a)). A pesquisadora garante indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa. A pesquisadora assegura ao(a) Senhor(a) receberá a assistência que for adequada, de forma gratuita, pelo tempo que for necessário em caso de danos decorrentes da pesquisa.

Caso necessite de assistência emergencial, dirija-se ao Hospital Santa Luzia, SHLS Conjunto E Lote 05 - Asa Sul, Brasília - DF, Fone: 61-34456000; CEP 70390-903 e não haverá nenhum custo ao participante.

Sobre sua participação voluntária no estudo e seu direito de recusar ou desistir de participar

A decisão de participar deste estudo é totalmente voluntária. Uma vez que o(a) Senhor(a) decidir entrar no estudo, o(a) Senhor(a) terá o direito de desistir de participar a qualquer momento sem necessidade de justificar seus motivos. A desistência não afetará o tratamento ou a sua assistência após o estudo ou no futuro. Se o(a) Senhor(a) desistir de participar, poderá receber outros tipos de tratamento alternativos que serão indicados pelo médico, como por exemplo, o tratamento padrão proposto pelo Ministério da Saúde (curativos realizados semanalmente com alginato de cálcio ou espuma prata). Nesse caso, é solicitado que o(a) Senhor(a) continue o contato com o médico para o fornecimento de informações sobre o seu estado de saúde.

Término do estudo

O(A) Senhor(a) poderá deixar de receber o tratamento do estudo pelas seguintes razões:

- Se o(a) Senhor(a) for incluído no estudo sem que tenha preenchido todos os critérios de inclusão;
- Se o médico julgar que os efeitos colaterais são muito perigosos para a saúde e trazem mais riscos do que os benefícios previstos;
- Se sua lesão aumentar;
- Se o(a) Senhor(a) não cumprir com o que é proposto no estudo se recusando a receber o tratamento ou a continuar com os exames de acompanhamento necessários para determinar a segurança e a eficácia do produto;
- Se os dados iniciais do estudo não mostrarem benefícios significativos para as participantes do estudo.

Sobre as informações deste estudo e contato

O(A) Senhor(a) tem o direito de receber informações sobre o andamento e os resultados finais do estudo. Além disso, durante o estudo, o(a) Senhor(a) poderá receber informações que podem mudar sua decisão em relação à

Rubricas:

Participante/Responsável Legal:	Pesq. Responsável pelo TCLE:
---------------------------------	------------------------------



participação no estudo. Todas as dúvidas surgidas, durante e após a pesquisa, serão esclarecidas.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, ou qualquer questão relacionada aos seus usos, ou necessidade de assistência imediata, por favor telefone a cobrar a qualquer hora do dia ou noite ou contatar pelo *WhatsApp* (WhatsApp Messenger é um aplicativo de mensagens que permite trocar mensagens pelo celular sem pagar por SMS) para Suéila de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa nos fones 61-92934436; 61-93363636 ou fone fixo 31078903.

Este projeto foi aprovado pelo **Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS)** da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidas pelo telefone (61) 3107-1947 ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FS se localiza na Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Além disso, como a Secretaria de Estado de Saúde é coparticipante desta pesquisa, este projeto também foi Aprovado pelo **Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF/FEPECS**. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante de pesquisa também podem ser obtidas por meio do telefone: (61) 3325-4940. Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidas através do telefone: (61) 3325-4940 ou pelo endereço no Comitê de Ética em Pesquisa/FEPECS-SES-DF SMHN – Quadra-03 – Conjunto A Bloco 1 – Edifício FEPECS Brasília-DF. CEP: 70710-907 pelo e-mail comitedeetica.secretaria@gmail.com ou no site www.fepecs.edu.br.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com a pesquisadora responsável e a outra com o Senhor (a).

_____/_____/_____
Nome da participante Data

Assinatura da participante

Rubricas:

Participante/Responsável Legal:	Pesq. Responsável pelo TCLE:
---------------------------------	------------------------------



Responsável legal (se aplicável)

Data

Assinatura do responsável legal (se aplicável)

Nome da pesquisadora responsável que explicou o TCLE

Data

Assinatura da pesquisadora responsável que explicou o TCLE

Testemunha imparcial (se necessário):

Como testemunha imparcial, atesto que as informações contidas neste consentimento e qualquer outra informação escrita foi devidamente explicada e aparentemente compreendida pelo participante ou seu representante legal, que estes tiveram tempo suficiente para avaliar as informações, tiveram oportunidade de tirar suas dúvidas, e que o consentimento informado foi dado livremente pelo participante ou seu representante legal.

Testemunha (nome e sobrenome, completo, sem abreviações)

Data

N° do RG

DDD

Telefone

Assinatura da testemunha

Preencher somente quando o Participante não for alfabetizado.

Rubricas:

Participante/Responsável Legal:

Pesq. Responsável pelo TCLE:

TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE IMAGEM E SOM DE VOZ



TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DE IMAGEM E SOM DE VOZ
PARA FINS DE PESQUISA

Eu, _____, autorizo a utilização da minha imagem e som de voz, na qualidade de participante de pesquisa do projeto de pesquisa intitulado "**Ensaio clínico randomizado comparativo duplo cego aplicado em úlceras diabéticas de membros inferiores utilizando associação de biomembrana derivada do látex natural (*Hevea Brasiliensis*) e equipamento emissor de luz de leds de comprimento de onda variado ($\lambda = 450 \pm 20\text{nm}$ à $\lambda = 636 \pm 20\text{nm}$)**", sob responsabilidade da Profa. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica – PPGEB, Faculdade Gama, Universidade de Brasília.

Minha imagem e som de voz podem ser utilizadas apenas para análise por parte da equipe de pesquisa, as imagens retiradas serão única e exclusivamente da região da ferida, em certas ocasiões, um representante do patrocinador e autoridades regulatórias (órgãos fiscalizadores de pesquisas) poderão realizar análises dado, os resultados poderão ser divulgados pelos pesquisadores, que poderão publicá-los posteriormente, mas não haverá nenhum dado ou qualquer informação que possa identificá-lo.

Tenho ciência de que não haverá divulgação da minha imagem e/ou som de voz por qualquer meio de comunicação, sejam elas televisão, rádio ou internet, **exceto** nas atividades vinculadas a **pesquisa** explicitadas acima. Tenho ciência também de que a guarda e demais procedimentos de segurança com relação às imagens e ao som de voz são de responsabilidade da pesquisadora responsável.

Deste modo, declaro que autorizo, livre e espontaneamente, o uso para fins de pesquisa, nos termos acima descritos, da minha imagem e som de voz.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com a pesquisadora responsável pela pesquisa e a outra com o(a) senhor(a).

Assinatura do (a) participante

Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa
Pesquisador Responsável

Brasília, ____ de _____ de _____