
Um estudo aberto, paralelo, randomizado, comparativo e multicêntrico para avaliar a relação custo-benefício, desempenho, tolerância e segurança de um Curativo de espuma de silicone macio contendo prata (Intervenção) vs Creme de Sulfadiazina de Prata

Paul Silverstein, MD,* David Heimbach, MD,† Herbert Meites, MD,*
Barbara Latenser, MD, FACS,‡ David Mazingo, MD,§ Fred Mullins, MD,|| Warren Garner, MD,¶
Joseph Turkowski, MD,# Jeffrey Shupp, MD,**
Paul Glat, MD,†† Gary Purdue, MD‡‡

Um estudo aberto, paralelo, randomizado, comparativo e multicêntrico foi implementado para avaliar o custo-benefício, desempenho, tolerância e segurança de um curativo de espuma de silicone macio contendo prata versus creme de sulfadiazina de prata (controle) no tratamento de queimaduras térmicas de espessura parcial. Indivíduos com 5 anos ou mais com queimaduras térmicas de espessura parcial (2,5-20% BSA) foram randomizados em dois grupos e tratados com os produtos do teste por 21 dias ou até a cura. Foram obtidos e analisados dados sobre custo (direto e indireto), taxas de cicatrização, dor, conforto, facilidade de uso do produto e eventos adversos. Um total de 101 pacientes foram recrutados. Não houve diferenças significativas nos perfis de áreas queimadas dentro dos grupos. O custo da analgesia relacionada ao curativo foi menor no grupo de intervenção (P 0,03), assim como o custo da analgesia de fundo (P 0,07). O custo total médio do tratamento foi de \$ 309 vs \$ 513 no controle (P <0,001). O custo-efetividade médio por regime de tratamento foi de US\$ 381 mais baixo no produto de intervenção, produzindo uma relação custo-efetividade incremental de US\$ 1.688 em favor do curativo de espuma de silicone macio. As taxas médias de cura foram de 71,7 vs 60,8% na visita final, e o número de trocas de curativos foi de 2,2 vs 12,4 nos grupos de tratamento e controle, respectivamente. Os indivíduos relataram significativamente menos dor na aplicação (P 0,02) e durante o uso (P 0,048) do curativo de espuma de prata nos estágios agudos da cicatrização de feridas. Os médicos relataram que o curativo de intervenção foi significativamente mais fácil de usar (P 0,03) e flexível (P 0,04). Ambos os tratamentos foram bem tolerados; entretanto, a incidência total de eventos adversos foi maior no grupo controle. O curativo de espuma de silicone macio contendo prata foi tão eficaz no tratamento dos pacientes quanto o tratamento padrão (sulfadiazina de prata). Além disso, o grupo de pacientes tratados com o curativo de espuma de silicone macio demonstrou diminuição da dor e menores custos associados ao tratamento. (J Burn Care Res 2011; 32:617-626)

As queimaduras de espessura parcial estão entre as lesões térmicas mais relatadas. Eles são dolorosos, difíceis de gerenciar e, principalmente quando mais profundos, podem ter um efeito negativo na qualidade de vida por meio de cicatrizes, desfiguração permanente e perda de função.¹

Os objetivos do tratamento de queimaduras são salvar vidas, promover a cura rápida, diminuir a dor e o sofrimento e permitir que os pacientes retornem à atividade produtiva.² Todos os anos nos Estados Unidos, aproximadamente 700.000 pacientes são tratados por queimaduras, dos quais pelo menos 45.000 requerem hospitalização.³ Os centros de queimados estão sujeitos a pressões crescentes para melhorar os serviços, mantendo os melhores resultados e diminuindo os custos do tratamento.⁴

De *Paul Silverstein Burn Center, Oklahoma City, Oklahoma;
†Harborview Medical Center, Seattle, Washington; ‡UI Burn Treatment Center, Iowa City, Iowa; §Shands Burn Center, Gainesville, Florida;
¶Joseph M. Still Research Foundation, Augusta, Georgia; ¶University of Southern California Regional Burns Center, Los Angeles; #New York Presbyterian/Weill Cornell Medical Center Burn Center, New York, New York; **The Burn Center, Washington Hospital Center; ††St Christopher's Hospital for Children, Pediatric Burn Center, Philadelphia, Pennsylvania; and ‡‡Southwestern Regional Burn Center, Dallas, Texas.

A infecção por queimaduras continua sendo a principal fonte de morbidade e mortalidade. A terapia antimicrobiana tópica continua sendo o princípio central do tratamento de feridas: controlar a colonização microbiana e evitar/reduzir infecções de queimaduras ⁵, mantendo um ambiente no qual os tecidos podem se reparar em sua taxa ideal.

Cremes de sulfadiazina de prata (SSD), como Silvadene (Keltman Pharmaceuticals, Inc., Flowood, MS), Fla-mazine (Smith & Nephew, Hull) e Geben (Mitsubishi Pharma, Tóquio) combinam um espectro antimicrobiano bastante amplo ⁶ com facilidade de disponibilidade e tem sido usado como tratamento padrão para o tratamento de queimaduras de espessura parcial por mais de 30 anos.⁵ Uma pesquisa internacional recentemente realizada revelou que o SSD continua a ser a preparação tópica mais usada para o tratamento de queimaduras de espessura parcial superficiais e profundas ⁷. No entanto, vários efeitos colaterais desse tratamento foram documentados.⁸ Com relação ao perfil de segurança, a leucopenia foi descrita como ocorrendo quando o material é usado e absorvido por grandes superfícies de queimaduras.⁸⁻¹¹ Outro lado os efeitos que sabidamente ocorrem são hipersensibilidade, reações alérgicas,^{8,12} descoloração do leito da ferida,^{8,13} resistência a microrganismos ^{8,12} e dor durante a aplicação e remoção do material. Eventos que ocorrem com pouca frequência incluem necrose da pele, eritema multiforme, sensação de queimação, erupções cutâneas e nefrite intersticial.¹⁴ Alterações na aparência do leito da ferida podem apresentar problemas clínicos significativos; a maceração e o desenvolvimento de pseudo-esfacelo corado sobre o leito da ferida dificultam a determinação precisa da profundidade do dano tecidual. Consequentemente, justifica-se uma abordagem alternativa ao tratamento tópico da queimadura de espessura parcial. Isso requer que os resultados econômicos e de cura sejam pelo menos tão bons quanto os alcançados com o padrão atual (ou seja, SSD), mas associados a efeitos colaterais reduzidos.

Uma variedade de tipos de curativos contendo prata (ou seja, alginatos, filmes, espumas e hidrofibras) foi desenvolvida na tentativa de oferecer benefícios práticos no uso, como cicatrização acelerada e redução da dor. Um exemplo de tal produto é um curativo de espuma contendo prata com uma camada de contato com a ferida de silicone macio. Os curativos de espuma possuem uma série de características importantes do curativo “ideal”, ou seja, proporcionam um bom controle do exsudato, ajudam a proporcionar um ambiente úmido na superfície das feridas enquanto proporcionam isolamento térmico, não liberam partículas ou fibras,

e são facilmente cortados ou moldados. Além disso, são permeáveis aos gases, confortáveis de usar e podem ser impregnados com agentes tópicos, como antimicrobianos.¹⁵ Curativo com Espuma de prata é um dos vários curativos que incorporam Safetac ¹⁵, um tecnologia de silicone. A presença de Safetac na superfície deste curativo significa que ele adere prontamente à pele seca intacta, mas não adere às superfícies de feridas úmidas, facilitando assim as trocas atraumáticas do curativo e minimizando a dor do paciente.¹⁶

Um estudo aberto, paralelo, randomizado, comparativo e multicêntrico foi implementado para avaliar o uso de Curativo de Espuma vs SSD (Silvadene) no tratamento de queimaduras térmicas de espessura parcial. Mais detalhes sobre os dois produtos são fornecidos na Tabela 1. O objetivo principal do estudo foi comparar os custos incrementais (diretos e indiretos) e os resultados de cura dos dois tratamentos na perspectiva do profissional de saúde. Os objetivos secundários foram comparar os dois tratamentos em termos de desempenho, tolerância e segurança, incluindo dor.

MÉTODOS

Seleção de Pacientes

Os pacientes foram considerados elegíveis para inclusão no estudo se tivessem idade mínima de 5 anos; apresentou lesão por queimadura (origem térmica) em até 36 horas após a inscrição; e tinha uma área de queimadura de segundo grau de 2,5 a 20% de TBSA. Pacientes com queimaduras cobrindo entre 3 e 25% de TBSA, permitindo que até 10% de TBSA fossem queimaduras de terceiro grau, foram considerados adequados para inclusão com apenas a área de queimadura de segundo grau tratada de acordo com o protocolo do estudo. Os principais critérios de exclusão incluíram queimaduras químicas ou elétricas; queimadura infectada clinicamente; tratamento da queimadura com um agente ativo antes da entrada no estudo (ou seja, SSD dentro de 24 horas após a randomização); e gravidez. Os critérios de inclusão e exclusão são apresentados na íntegra na Tabela 2.

O recrutamento ocorreu em 10 centros em todo o território dos Estados Unidos. Todos os pacientes (ou seus representantes legais) receberam informações por escrito e consentimento por escrito obtido. O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Hel-sinki e o protocolo foi aprovado por um conselho de revisão ou comitê de ética em cada centro.

Intervenções

Indivíduos inscritos foram designados aleatoriamente para um regime de tratamento que incluía SSD ou Curativo de Espuma. Isso foi alcançado por meio do uso de envelopes lacrados que foram abertos no momento da randomização. Os cronogramas de randomização foram projetados para garantir que

Tabela 1. Descrições do produto

Espuma de Silicone	Silvadene Cream
<p>O produto é composto por:</p> <ul style="list-style-type: none">—uma camada de contato com a ferida de silicone macio Safetac em conformidade, que reduz o trauma no leito da ferida na aplicação e remoção.¹⁶— uma almofada de espuma de poliuretano absorvente contendo carvão ativado e sulfato de prata (1 mg/cm²). Estudos in vitro demonstraram que os íons de prata são liberados do produto para matar uma ampla gama de patógenos relacionados à ferida (bactérias e fungos) por até 7 dias.¹⁶—uma superfície externa composta por um filme impermeável permeável ao vapor que evita o vazamento de exsudato e fornece uma barreira à entrada microbiana. <p>Curativo de Espuma é indicado para o tratamento de feridas com exsudato baixo a moderado, como úlceras de perna e pé, úlceras de pressão e queimaduras de espessura parcial.¹⁶</p>	<p>O produto consiste em um creme macio, branco, miscível em água, contendo sulfadiazina de prata na forma micronizada.</p> <p>É indicado como coadjuvante na prevenção e tratamento de sepse da ferida em pacientes com queimaduras de segundo e terceiro graus.</p> <p>Cada grama de Silvadene creme 1% contém 10 mg de sulfadiazina de prata micronizada. O veículo creme consiste em petrolato branco, álcool estearílico, miristato de isopropilo, sorbitano, monooleato, estearato de polioxil 40, propilenoglicol e água.¹⁴</p>

números iguais de pacientes foram atribuídos a cada grupo de tratamento em todos os centros participantes. O tratamento do estudo não foi cego. O tratamento foi iniciado na consulta inicial. No grupo de tratamento com Curativo de Espuma, a queimadura foi limpa de acordo com a prática padrão e a pele periférica completamente seca. O lado aderente do curativo foi aplicado na ferida, sem tensão e com sobreposição de pelo menos 2 cm sobre a pele intacta. Quando necessário, o curativo foi cortado para permitir a conformidade com os contornos do corpo. Um curativo leve adicional foi usado conforme necessário para garantir a fixação. As trocas de curativos de Curativo de Espuma foram realizadas a cada 5 a 7 dias (3-5 dias durante a fase aguda), dependendo do estado da queimadura. Neste estudo, foram utilizados dois tamanhos de curativo: 20 cm e 20 x 50 cm. Após a alta hospitalar, esse grupo teve a troca de curativos realizada na clínica de queimados.

Para o estudo, o creme SSD foi disponibilizado em frascos de 400 g com aplicação realizada de acordo com as instruções do fabricante; a área queimada foi limpa e coberta com creme SSD uma a duas vezes ao dia até uma espessura de aproximadamente 2 mm, depois coberta com uma compressa de gaze e envoltório de gaze ou outra fixação. Na troca do curativo, o SSD aplicado anteriormente foi removido antes da reaplicação. Na alta hospitalar, o grupo SSD teve curativos trocados diariamente em casa por um enfermeiro ou familiar e uma vez por semana no ambulatório de queimados.

A observação dos curativos em ambos os grupos continuou até 21 dias pós-queimadura ou até que a reepitelização completa ocorresse, terapia alternativa para infecção fosse iniciada ou mudança significativa na profundidade da queimadura exigia intervenção cirúrgica. O desbridamento afiado foi realizado apenas na visita inicial.

Os resultados foram medidos em cada visita agendada: ou seja, dias 0 (na inclusão no estudo), 7, 14, 21 e 35 (1 dia) até a descontinuação do estudo.

Resultados medidos

Na consulta inicial, dados demográficos do paciente, histórico médico e cirúrgico e características de queimadura foram coletados para cada indivíduo. Um registro de estimativa de queimadura validado (Lund e Browder Chart¹⁷) foi preenchido para cada paciente na consulta inicial e na segunda consulta para verificar se houve algum aumento na proporção de queimaduras de terceiro grau. Durante a avaliação do estado da queimadura, o investigador considerou a cor do tecido queimado (rosa, vermelho, amarelo, preto, outro), a presença de bolhas (intactas, quebradas, desbridadas), nível de exsudato (nenhum, leve, moderado), natureza do exsudato (claro, amarelo, serossanguinolento, purulento), odor da ferida (não, sim), sinais clínicos de infecção secundária local na queimadura do estudo e aceitabilidade a cada troca de curativo. Além disso, o investigador foi solicitado a fazer uma avaliação subjetiva da eficácia do tratamento em cada avaliação formal (excluindo a linha de base). Isso consistia no seguinte: “100% curado”, “71 a 99% curado”, “31 a 70% curado”, “0 a 30% curado”, “sem cura” e “deterioração”. Além disso, o investigador considerou a facilidade de aplicação (extremamente fácil, muito fácil, um pouco fácil, não muito fácil e nada fácil), a ansiedade dos sujeitos (nada ansioso, um pouco ansioso, um pouco ansioso, muito ansioso e extremamente ansioso) e dor durante a troca do curativo (medida pela escala visual analógica de John Hop-kins),¹⁸ aderência do curativo (falta de) ao leito da ferida (extremamente boa, muito boa, um pouco bom, não muito bom, nada bom), sangramento na retirada do curativo (nada, um pouco,

Critério de Inclusão	Critério de exclusão
<p>Pacientes com área de queimadura de segundo grau como alvo de queimadura, cobrindo 2,5 a 20% de ASC. TBSA coberto com queimadura de pelo menos 3% e até 25%, permitindo que um máximo de 10% seja queimadura de terceiro grau.</p> <p>Apenas as queimaduras de segundo grau foram tratadas</p> <p>Queimadura de origem térmica</p> <p>Ambos os sexos com idade de 5 anos na randomização</p> <p>Assinado consentimento informado</p> <p>Os indivíduos que eram mais jovens do que a idade legal de consentimento tinham que ter um representante legalmente autorizado</p>	<p>Queimaduras iguais ou superiores a 36 horas</p> <p>Queimaduras de origem química e elétrica</p> <p>Queimadura clinicamente infectada (a julgar pelo investigador)</p> <p>Tratamento da queimadura com um agente ativo antes da entrada no estudo, SSD foi permitido até 24 horas antes da randomização</p> <p>Pacientes com vasculite leucocítica necrosante ou pioderma gangrenosa</p> <p>Doenças subjacentes diagnosticadas (por exemplo, HIV/AIDS, câncer e anemia grave) julgado pelo investigador como uma potencial interferência no tratamento</p> <p>Pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente</p> <p>Pacientes tratados com glicocorticosteróides sistêmicos, exceto pacientes em uso doses ocasionais ou doses 10 mg de prednisolona/d ou equivalente</p> <p>Uso de agentes imunossupressores, radioterapia ou quimioterapia últimos 30 dias</p> <p>Alergia/hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes do produtos de investigação</p> <p>Pacientes com condições físicas e/ou mentais que não se esperava cumprir a investigação</p> <p>Participação em outras investigações clínicas dentro de 1 mês antes do início da a investigação</p> <p>Gravidez</p> <p>Randomização anterior para esta investigação</p>

um pouco), e a flexibilidade e conformabilidade do curativo (extremamente bom, muito bom, um pouco bom, não muito bom, nada bom).

Os pacientes foram solicitados a registrar sua dor na troca do curativo (durante a remoção, durante o uso e durante a aplicação do curativo) medida usando a escala Wong Baker Faces¹⁹ (para crianças) e a escala analógica visual Johns Hop-kins (para adultos). Os pacientes foram solicitados a avaliar sua experiência de apreensão durante a troca do curativo (frequentemente, às vezes, raramente, nunca), sua facilidade de movimento (extremamente fácil, muito fácil, um pouco fácil, não muito fácil, nada fácil) e qualquer ardor ou queimação (frequentemente, às vezes, raramente, nunca) durante o uso dos curativos. Entre as visitas à clínica, estes foram registrados em um diário do paciente que foi fornecido para cada paciente usar uma vez que recebe alta em casa.

Um swab microbiológico foi coletado na consulta inicial e, posteriormente, se houver suspeita de infecção. Embora a biópsia de tecido seja geralmente considerada o método de amostragem mais apropriado para identificar a infecção da ferida e seus patógenos causadores, o procedimento é potencialmente traumático; além disso, vários estudos demonstraram que a técnica menos invasiva do swab é suficiente para o monitoramento da queimadura.^{20,21} Foram mantidos registros do tempo até a alta da clínica (dias) (de internação para ambulatorio). Dados relacionados ao custo foram registrados a cada troca de curativo.

Métodos estatísticos

Um paciente avaliável foi definido como um paciente que completou a investigação com 3 semanas de tratamento ou um paciente que cicatrizou antes de 3 semanas de tratamento ou um paciente que foi excluído por necessidade de enxerto de pele. Os pacientes que descontinuaram a investigação por causa de um evento adverso também foram considerados válidos. A população “intenção de tratar” (ITT) incluiu todos os pacientes submetidos a pelo menos um tratamento pós-randomização e que forneceu alguns dados para o desfecho primário. Os pacientes que não preencheram os critérios de inclusão e exclusão foram incluídos na população ITT. As conclusões primárias foram tiradas da população ITT. Os grupos de tratamento foram comparados descritivamente em relação às características demográficas e de histórico médico da linha de base. A proporção de queimaduras cicatrizadas após 3 semanas foi analisada usando um teste não paramétrico. O tempo de enxertia de pele foi analisado da mesma forma que o tempo de cicatrização.

Todos os custos foram documentados por um assistente de pesquisa por meio de uma planilha de custos baseada em atividades de uma amostra aleatória de pacientes em cada grupo de tratamento. Estatísticas descritivas foram calculadas para cada grupo de tratamento estratificado por pacientes adultos e pediátricos. Todos os custos dos pacientes foram agrupados por grupo de tratamento com estatísticas descritivas semelhantes compiladas. Um teste independente destacou quaisquer diferenças significativas nos custos entre cada grupo.

Tabela 3. Dados demográficos do paciente

Variável	Curativo de Espuma (n = 49)	Silvadene (n = 51)	P
Idade (ano)	37.0 (18.1)/31.5 (8.4:88.1)/n = 49	39.2 (18.2)/36.5 (8.7:86.0)/n = 51	.49
Gênero, n (%)			
Masculino	36 (73.5)	41 (80.4)	
Femino	13 (26.5)	10 (19.6)	.56
Raça, n (%)			
Caucasiano	43 (87.8)	37 (72.5)	
Afro-americano	3 (6.1)	6 (11.8)	
Hispânico	2 (4.1)	7 (13.7)	
Outro	1 (2.0)	1 (2.0)	.24
Uso de nicotina, n (%)			
Não	24 (49.0)	32 (62.7)	
Sim	25 (51.0)	19 (37.3)	.24

Para variáveis categóricas, n (%) é apresentado. Para variáveis contínuas, é apresentada a média (DP)/mediana (min:max)/n. Para comparação entre, utilizou-se o teste exato de Fisher para variáveis dicotômicas, o teste de Mantel-Haenszel 2 para variáveis categóricas ordenadas, o teste 2 para variáveis categóricas não ordenadas e o teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas.

Para a avaliação de custo-efetividade, o tempo para 100% de reepitelização foi calculado por análises de sobrevida usando o método de Kaplan-Meier, com estatísticas log-rank e Wilcoxon para testar as diferenças entre os grupos. A data real da cura não pôde ser capturada porque os pacientes foram avaliados semanalmente.

Uma relação custo-efetividade incremental (ICER) foi calculada refletindo a mudança nos custos da intervenção Curativo de Espuma (em comparação com o SSD) para a mudança nos efeitos nas intervenções. O tratamento ICER do Curativo de Espuma versus o tratamento padrão (SSD) foi definido como $ICER(K2\ K1)/(E2\ E1)$ e estimou os custos adicionais, que devem ser investidos para alcançar uma unidade de benefício clínico adicional sob tratamento Curativo de Espuma em vez do padrão.

De acordo com um estudo controlado randomizado relatado anteriormente que também comparou um curativo contendo prata com SSD,²² o objetivo principal deste estudo foi comparar os custos incrementais (diretos e indiretos) e os resultados de cura dos dois tratamentos de perspectiva do profissional de saúde. Dezesesseis pacientes avaliáveis (ou seja, pacientes que completaram a investigação com 3 semanas de tratamento, pacientes que cicatrizaram antes de 3 semanas de tratamento, pacientes que foram excluídos devido à necessidade de enxerto de pele e pacientes que descontinuaram a investigação por de um evento adverso) foram necessários em cada grupo de tratamento para fornecer 80% de poder para a análise primária em um nível de significância bilateral de 0,05.

Um cálculo do tamanho da amostra para o método incremental de custo-efetividade foi usado como base para a determinação do tamanho da amostra no estudo. Uma disposição a pagar com base no custo-benefício incremental foi usada na determinação do tamanho da amostra em comparação com uma diferença de importância mínima com base no incremento

custo-benefício. Ambos têm como base uma fórmula para estudos econômicos da saúde juntamente com ensaios clínicos.²³ Os locais que deveriam preencher a planilha de custeio baseado em atividades foram selecionados aleatoriamente antes da inscrição. No total, foram necessários 20 pacientes de cada grupo de tratamento para poder aplicar a metodologia de custeio documentando os custos do tratamento por estado de saúde, ou seja, queimadura não infectada, queimadura infectada e cirurgia (enxerto de pele).

RESULTADOS

População do estudo

O estudo foi realizado de setembro de 2008 a outubro de 2009. Cento e um indivíduos foram designados para o estudo e randomizados para tratamento com Curativo de Espuma (n 49) ou SSD (n 51). Um indivíduo nunca recebeu tratamento, pois a queimadura foi classificada incorretamente. No total, 50 indivíduos foram randomizados para o braço Curativo de Espuma do estudo, 49 dos quais receberam o tratamento proposto. Dois pacientes não forneceram dados de acompanhamento e, portanto, são válidos apenas para a população de segurança. Cinquenta e um indivíduos foram randomizados para SSD e passaram a receber tratamento; estes são, portanto, válidos para populações de segurança e ITT. A "visita final" foi definida como a última visita realizada pelo sujeito, mesmo que tenha ocorrido antes do encerramento formal do estudo. Nesses casos, os resultados foram transportados para a data de fechamento do estudo (Tabela 3).

A idade média dos pacientes nas populações ITT foi de 37,5 anos no grupo Curativo de Espuma e 39,2 anos no grupo SSD. Setenta e cinco homens (34 Curativo de Espuma e 41 SSD) foram incluídos na população ITT (76,5% da população total do estudo); 93,9% dos sujeitos do Curativo de Espuma

Tabela 4. Características dos pacientes (estado de saúde e tipo de queimadura) na população de segurança

Variável	Curativo de Espuma (n = 49)	Silvadene (n = 51)	P
Saúde geral antes da lesão, n (%)			
Excelente	30 (61.2)	29 (56.9)	
Bom	16 (32.7)	21 (41.2)	
Feira	3 (6.1)	1 (2.0)	.99
Tipo de lesão por queimadura, n (%)			
Escaldar	17 (34.7)	9 (17.6)	
Instantâneo	17 (34.7)	16 (31.4)	
Chama	13 (26.5)	19 (37.3)	
Contato	2 (4.1)	4 (7.8)	
Outro	0 (0.0)	3 (5.9)	.12
Horas desde a queimadura	16.3 (7.7)/17.0 (1.0:38.0)/n = 49	16.1 (7.9)/16.0 (1.0:34.0)/n = 51	.95

Para variáveis categóricas, n (%) é apresentado. Para variáveis contínuas, é apresentada a média (DP)/mediana (min:max)/n. Para comparação entre, utilizou-se o teste exato de Fisher para variáveis dicotômicas, o teste de Mantel-Haenszel 2 para variáveis categóricas ordenadas, o teste 2 para variáveis categóricas não ordenadas e o teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas.

e 98,1% no grupo SSD descreveram seu estado geral de saúde antes da queimadura como bom a excelente (Tabela 4).

O tempo médio decorrido entre a lesão e a avaliação inicial foi de 16,4 horas (variação de 1,0 a 38,0 horas) no grupo Curativo de Espuma e de 16,1 horas (variação de 1,0 a 34,0 horas) no grupo SSD. A distribuição dos tipos de queimaduras pode ser vista na Tabela 4.

Alguns indivíduos tiveram partes de suas queimaduras consideradas de espessura total. Essas áreas não foram consideradas parte do valor calculado de queima para fins do estudo. Os valores calculados do tamanho da queimadura de espessura parcial utilizados na análise foram os seguintes: Curativo de Espuma: média, 5,64% BSA; mediana, 4,5 (2,5–24); e SSD: média, 4,93% BSA; mediana 4 (2,5–15).

Uma análise independente do teste t para demonstrar a paridade dentro dos dois grupos não mostrou diferenças significativas nos perfis de áreas queimadas do grupo (P 0,13).

Custos de saúde

Uma amostra representativa de 40 indivíduos (20 em cada braço de tratamento) de todas as instalações do estudo foi usada para calcular o custo total. Estes foram estimados a partir dos preços médios no atacado retirados do Livro Vermelho da Farmácia de 2009.²⁴ Os custos médios no atacado de curativos e suprimentos primários e secundários foram compilados de fabricantes e fornecedores de desconto. As taxas de trabalho por hora para médicos, enfermeiras registradas, assistentes médicos e outros foram tomadas durante os procedimentos de custeio baseados em atividades e comparadas com estatísticas nacionais do Bureau of Labor and Statistics do Governo dos EUA (<http://www.bls/wages.htm>).

O custo total médio do tratamento de feridas por paciente foi calculado em \$ 309 para o grupo Curativo de Espuma e \$ 514 para o grupo SSD (Figura 1).

A diferença de custos entre os dois grupos é estatisticamente significativa em P 0,001. Os custos de curativos primários representaram 70,1% dos custos de gerenciamento de feridas de Curativo de Espuma. Os custos de curativos no grupo SSD (creme, gaze e bandagens de retenção) representaram 11,1% do custo total. O trabalho usado no tratamento de feridas foi responsável por 21,3% dos custos no grupo Curativo de Espuma em comparação com 63,1% no grupo SSD.

Um custo médio semanal mais alto de analgésicos para trocas de curativos SSD foi observado em comparação com Curativo de Espuma (Figura 2). A porcentagem de medicamentos para dor administrados por semana para troca de curativos representou 15,3% dos custos de gerenciamento de feridas no grupo SSD com a probabilidade de trauma na remoção do curativo.

Neste estudo, a média de custo-efetividade em cada grupo foi calculada determinando o custo total do tratamento na clínica e então dividindo pela taxa de reepitelização total (tirada da curva de sobrevivência) em 20 dias. Para o grupo Curativo de Espuma, o custo-benefício médio por queimadura curada é de US\$ 395 e para o grupo SSD, US\$ 776. Portanto, a economia líquida por queimadura curada é de US\$ 381 com um protocolo de atendimento usando curativo Curativo de Espuma em vez de SSD.

O ICER foi utilizado para estimar o custo por unidade de efetividade com o uso de um tratamento (Curativo de Espuma) no lugar de outro (SSD). Como o uso de Curativo de Espuma economiza \$ 204 por paciente e está associado a uma melhora de 12,1% na reepitelização do que SSD, o ICER é calculado em \$ 1.688 em favor do protocolo de curativo Curativo de Espuma (Tabela 5).

Os resultados clínicos

O tempo médio de alta hospitalar foi de 5,62 dias no grupo Curativo de Espuma (mediana: 3,0, intervalo: 1,0 -30,0) e 8,31 (mediana: 5,0, intervalo: 1,0 -35,0) no grupo SSD (P 0,034).

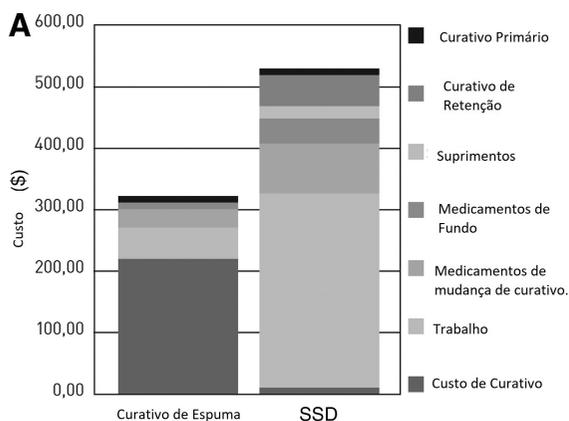


Figura 1. Custo total dos cuidados para os grupos de tratamento Curativo de Espuma e SSD.

Destes, 97,6% dos sujeitos Curativo de Espuma não necessitaram de enfermagem ou intervenções de enfermagem qualificadas na comunidade com 7,2% do grupo SSD necessitando de mais informações de saúde.

As taxas de cura na população ITT revelam que na visita 2 (1 semana pós-queimadura) 16 (34,8%) dos indivíduos do grupo Curativo de Espuma alcançaram a cura completa, enquanto apenas 10 (20%) dos indivíduos do SSD alcançaram o mesmo status. Na visita 3 (2 semanas pós-queimadura), 31 (75,6%) do grupo Curativo de Espuma cicatrizaram completamente, em comparação com 23 (56,1%) no grupo SSD. Na visita final, 33 (71,7%) indivíduos do grupo Curativo de Espuma tiveram cicatrização completa, com 31 (60,8%) atingindo esse status no grupo SSD. O tempo médio de cicatrização foi de 13,44 dias para o grupo Curativo de Espuma e 17,11 dias para o grupo SSD (diferença não estatisticamente significativa).

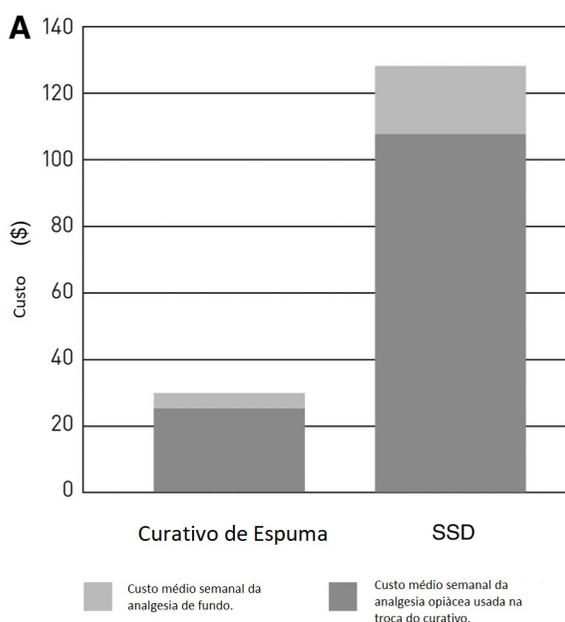


Figura 2. Custo semanal médio total de analgesia.

Tabela 5. Custo-benefício para cada regime de tratamento

	Curativo de Espuma (n = 47)	SSD (n = 51)
Custo total do atendimento (\$), Média (SD)	309 (144)	514 (282)
Reepitelização completa em 21 dias, s (%)	38 (78.3)	34 (66.2)
Custo-benefício médio (\$) (IC 95%)*	395 (344-450)	776 (659-892)
Custo-benefício incremental proporção (\$)†	-1688	

* Calculado a partir do custo total do atendimento, dividido pela proporção de pacientes com reepitelização completa. † Calculado a partir da diferença do custo total do atendimento, dividido pela diferença na proporção de pacientes com reepitelização total.

Fácil de usar

Os médicos consideraram o Curativo de Espuma superior ao SSD em termos de facilidade de aplicação (classificado extremamente bem a muito bom em 95,6% [Curativo de Espuma] e 78,4% [SSD]; P 0,028) e flexibilidade (classificado extremamente bem a muito bom em 97,8% [Curativo de Espuma] e 74,6% [SSD]; P 0,038).

O número médio de aplicações de curativos realizadas na primeira semana após a lesão foi de 1,54 no grupo Curativo de Espuma e 6,82 no grupo SSD. Nesse período, nenhum sujeito do Curativo de Espuma necessitou de mais de quatro trocas de curativos, a maioria (54,3%) necessitando apenas de uma troca de curativo. A maioria (52,9%) dos pacientes com SSD necessitou de curativos diários; entretanto, uma exigiu 14 trocas de curativos.

Na semana 2 do estudo, 94,7% dos pacientes na população Curativo de Espuma necessitaram de curativos uma vez por semana, nenhum deles exigindo mais de dois curativos por semana. No grupo SSD, 48,6% necessitaram de trocas diárias de curativos. Na semana 3, apenas 7 pacientes necessitaram de curativos no grupo Curativo de Espuma em comparação com 17 no grupo SSD. O número médio total de aplicações de curativos por sujeito durante o estudo foi de 2,24 (mediana: 2,0, intervalo: 1,0 -5,0) no grupo Curativo de Espuma e 12,4 (mediana: 13,0, intervalo: 1,0 -29,0) no grupo SSD.

Dor

Os escores médios de dor foram significativamente diferentes (grupo Curativo de Espuma, 19,1; grupo SSD, 40,0; P 0,018) durante a aplicação do curativo no final da primeira semana de tratamento, assim como os escores de dor durante o uso (grupo Curativo de Espuma, 22,0; grupo SSD, 35,5; P 0,048). Na remoção do curativo, não foi encontrada significância estatística (P 0,097) entre os grupos de estudo.

O uso de analgesia durante intervenções ativas de tratamento de feridas e em resposta à dor de fundo é uma medida da dor percebida. Na maioria das instalações do estudo, o fentanil foi o principal analgésico usado para aliviar a dor na troca de curativo. A tendência na redução da dor na troca de curativos incorrida pelo uso de Curativo de Espuma é ainda apoiada por uma redução significativa nos custos médios semanais de medicação para dor (opiáceos) associados às trocas de curativos. Esta análise foi extrapolada de um grupo amostral representativo. O custo médio semanal de medicação opiácea para troca de curativo por paciente foi de \$ 28,69 no grupo Curativo de Espuma em comparação com \$ 107,20 no grupo SSD (P 0,031). Esta descoberta também é apoiada pelo uso de medicação para controlar os níveis de dor de fundo. O custo médio semanal de medicação para dor de fundo (excluindo fentanil) por paciente foi de \$ 5,80 no grupo Curativo de Espuma e \$ 20,67 no grupo SSD (P 0,078; Figura 2).

A dor e a antecipação de dor, associada à intervenção no tratamento de feridas é um fator na percepção de ansiedade dos pacientes. Dentro do estudo, a ansiedade geral avaliada pelo investigador na troca do curativo foi reduzida no grupo Curativo de Espuma, com 84,8% dos pacientes relataram ter pouca ou nenhuma ansiedade em comparação com 78,4% no SSD. Embora não haja diferença significativa nas medidas de ansiedade (P 0,54), isso favorece a intervenção Curativo de Espuma e corrobora os achados da percepção da dor.

Swabs de feridas para análise microbiológica

Dos swabs de feridas colhidos no início do estudo, 14 mostraram crescimento microbiológico (Curativo de Espuma, n 6; SSD, n 8). Durante todo o resto do período de estudo, o crescimento microbiológico foi evidente em apenas oito dos swabs coletados (todos do grupo Curativo de Espuma).

Segurança

Durante o curso do estudo, 81,6% dos indivíduos do grupo Curativo de Espuma e 76,5% dos indivíduos do SSD completaram o curso de tratamento atribuído. Apenas dois pacientes de cada grupo necessitaram de descontinuação do tratamento devido a um incidente adverso (infecção por *Staphylococcus aureus* [n 1] e reversão de coumadina [n 1] no grupo tratado com Curativo de Espuma; necessidade de split-thickness enxerto de pele [n 2] no grupo tratado com SSD). A incidência total de eventos adversos relatados foi de 51% nos pacientes tratados com SSD, em comparação com 38,8% naqueles atribuídos ao Curativo de Espuma. Eventos adversos envolvendo a pele foram mais frequentes no grupo tratado com SSD (n 12) do que no grupo tratado com Curativo de Espuma (n 6). O número de pacientes que necessitaram de enxerto de pele foi maior naqueles atribuídos ao SSD (quatro vs dois). As complicações infecciosas foram semelhantes nos dois grupos de tratamento.

Um paciente do grupo de curativos Curativo de Espuma morreu (infarto do miocárdio) durante o estudo; nenhuma relação com o tratamento do estudo foi detectada.

DISCUSSÃO

Neste estudo, o uso de Curativo de Espuma foi associado a custos totais significativamente menores para os financiadores de saúde (Figura 1). Esses achados são consistentes com os resultados de outros estudos que compararam a relação custo-benefício de curativos contendo prata com SSD.^{22,25} Do ponto de vista do financiamento da saúde, o manejo clínico de queimaduras precisa considerar as implicações financeiras do tratamento. Embora a obtenção de resultados ótimos de cicatrização de feridas seja de primordial importância, a necessidade de fornecer terapias que tenham prudência financeira sólida também é importante. As intervenções têm vários componentes financeiros importantes, incluindo o período de tempo que um paciente necessita de tratamento hospitalar. Os cuidados hospitalares são caros; portanto, tratamentos que possam reduzir o tempo necessário no hospital devem ser considerados. Dentro deste estudo, verificou-se que o tempo médio de internação no grupo Curativo de Espuma foi quase 3 dias menor do que no grupo SSD. Embora não seja estatisticamente significativo (no nível P 0,05), esse achado tem grandes implicações para o financiamento da saúde, pois demonstra um meio potencial de reduzir consideravelmente os custos por vítima de queimadura.

O tratamento tópico de queimaduras de espessura parcial continua sendo uma área de debate entre os médicos. Desde a pesquisa de Winter na década de 1960,²⁶ o núcleo central do tratamento de feridas é aceito como a manutenção de um ambiente úmido na ferida que facilita o potencial reparador ideal para os tecidos danificados. No entanto, em lesões por queimaduras, o papel das preparações antimicrobianas tópicas tem tido um significado mais amplo, e o uso de produtos antimicrobianos tópicos tem sido amplamente aceito como padrão-ouro. Do ponto de vista de um clínico, é essencial que um curativo de queimaduras bem-sucedido, em primeira instância, promova a cicatrização, seja fácil de aplicar, controle a carga bacteriana de forma eficaz, não interfira em outras avaliações de queimaduras ou modalidades de tratamento terciário e gerencie a sequência de lesões eficazmente, notadamente o exsudato da ferida. Embora o SSD possa oferecer algumas dessas características-chave, está notavelmente ausente em outras.

A evidência fotográfica do estudo demonstra a facilidade de aplicação e remoção do produto e a falta de detritos à base de creme permitindo uma avaliação descomplicada da queimadura. Um problema importante com o SSD é seu efeito na aparência da queimadura. Muitos médicos agora atrasam a aplicação de SSD em feridas de queimaduras de espessura parcial por 48 a 72 horas devido à dificuldade experimentada em reavaliar a profundidade da queimadura,

em vez de usar produtos de tratamento de feridas relativamente inertes, como tules gras (curativos de gaze impregnados com parafina). Embora isso evite a formação de escara mole descolorida, não fornece uma barreira bacteriana ou ação antimicrobiana e pode aderir ao leito da ferida. Em comparação, foi demonstrado que o Curativo de Espuma tem ação antimicrobiana de amplo espectro com ação rápida e sustentada.¹⁶ A baixa incidência de crescimento em swabs microbiológicos obtidos durante este estudo são indicativos das propriedades antimicrobianas dos dois regimes de tratamento.

A dor é um fator que afeta não apenas a percepção da eficácia do curativo, mas também afeta a economia total da saúde. Neste estudo, foi possível demonstrar que o grupo de produtos Curativo de Espuma teve pontuações médias de dor significativamente mais baixas na aplicação do curativo (P 0,02) e durante o tempo de uso (P 0,048) durante a semana 1. Pode-se argumentar que na queimadura aguda este período é o mais crucial, pois o processo inflamatório é mais expressivo na queimadura. O fato de os pacientes tratados com Curativo de Espuma precisarem de menos analgesia de fundo e relacionada ao curativo é, no entanto, digno de nota e, do ponto de vista da economia da saúde, é significativo, pois reduz ainda mais os custos associados. Os resultados da avaliação do sangramento na remoção do curativo, embora não estatisticamente significantes (P .13), indicam uma tendência positiva em relação ao produto Curativo de Espuma, corroborando a implicação de que os curativos com tecnologia de silicone macio podem ter um papel significativo na minimização do trauma na remoção do curativo. Isso corrobora os achados de Meuleneire²⁷ que mostraram que em situações clínicas o curativo foi responsável pela redução significativa da dor (P 0,0001) na troca do curativo e da dor contínua (de fundo).²⁷

Uma potencial limitação ao desenho deste estudo foi o período de tempo durante o qual os sujeitos foram avaliados. Embora um período de 21 dias pós-queimadura tenha permitido aos investigadores observar os efeitos que os tratamentos tiveram na cicatrização de feridas na maioria dos indivíduos, um pequeno subgrupo (5 no grupo Curativo de Espuma e 8 no grupo SSD) foi avaliado como tendo alcançado 30% de cura ou menos. Neste grupo, um período de tratamento prolongado pode ter resultado em maior progressão para a cura. Além disso, um período de acompanhamento mais longo teria permitido a avaliação da qualidade da cicatriz nos indivíduos queimados curados. Ambas as questões foram consideradas na construção do desenho do estudo, mas descontadas devido a questões logísticas. Notou-se que em estudos como o realizado por Caruso et al,²² o atendimento no ambulatório de seguimento foi precário, com números insuficientes para obter resultados significativos.

Considerou-se também que feridas que não cicatrizaram em 21 dias tinham alta probabilidade de necessitar de intervenção cirúrgica para obter o fechamento.²² O fato de a cicatrização ter sido avaliada por observação não cega também pode ser vista como uma limitação do estudo.

Por razões práticas (ou seja, para garantir que o estudo fosse concluído dentro de um prazo razoável e custos administrativos excessivos fossem evitados), os investigadores concordaram em comparar o custo-benefício das duas intervenções analisando dados relativos a 20 pacientes em cada Grupo de tratamento. Embora a subamostragem possa ser vista como uma potencial fraqueza na metodologia do estudo, é importante ressaltar que os locais nos quais os dados de custo foram coletados foram selecionados aleatoriamente antes da inscrição dos pacientes. Além disso, a subamostragem é amplamente utilizada na pesquisa clínica como um meio prático, mas confiável, de avaliar intervenções.

Outra potencial limitação do estudo é o cálculo do impacto econômico da contribuição do cuidador domiciliar nos regimes de tratamento. O uso de SSD no ambiente domiciliar tem sérias implicações para os cuidadores em termos da necessidade de se afastar do trabalho para realizar cuidados e procedimentos. Embora não seja um problema para as empresas de seguro de saúde, isso tem implicações para a comunidade em geral e o custo oculto do gerenciamento de queimaduras.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicam fortemente que o curativo de espuma de silicone macio contendo prata pode ser considerado eficaz (por exemplo, resultados de cicatrização), seguro e econômico no tratamento de queimaduras de espessura parcial. O curativo oferece vários benefícios além do uso de SSD, incluindo a minimização da dor associada à troca do curativo, maior flexibilidade e facilidade de aplicação.

REFERÊNCIAS

1. Deitch EA, Wheelahan TM, Rose MP, Clothier J, Cotter J. Hypertrophic burn scars: analysis of variables. *J Trauma* 1983;23:895-8.
2. Takayanagi K, Kawai S, Aoki R. The cost of burn care and implications for efficient care. *Clin Perform Qual Health Care* 1999;7:70-3.
3. Goodis J, Schraga ED. Burns, Thermal. *Emedicine.medscape.com* 2010; available from <http://emedicine.medscape.com/article/769193-overview>; Internet; accessed October 18, 2010.
4. Johnson KI, Meyer AA, Evans SK. Strategies to improve burn center utilization. *J Burn Care Rehabil* 1988;9:102-5.
5. Hermans MHE. Results of a survey on the use of different treatment options for partial and full thickness burns. *Burns* 1998;24:539-51.
6. Monafó WW, West A. Current treatment recommendations for topical burn therapy. *Drugs* 1990;40:364-73.
7. Hermans MHE. A survey: silver is still the gold standard in burn care. *J Wound Technol* 2008;2:56-7.

8. White R, Cooper R. Silver sulphadiazine: a review of the evidence. *Wounds UK* 2005;1:51–61.
9. Kiker RG, Carvajal HF, Micak RP, Larson DL. A controlled study of the effects of silver sulfadiazine on white blood cell counts in burned children. *J Trauma* 1977;17:835–6.
10. Jarrett F, Ellerbe S, Demling R. Acute leukopenia during topical burn therapy with silver sulfadiazine. *Am J Surg* 1978; 135:818–9.
11. Caffee F, Bingham H. Leukopenia and silver sulfadiazine. *J Trauma* 1982;22:586–7.
12. Agarwal S, Gawkrödger DJ. Occupational allergic contact dermatitis to silver and colophonium. *Am J Contact Derm* 2002;13:74.
13. Wang X, Wang NZ, Zhang OZ, Zapata-Sirvent RL, Davies JW. Tissue deposition of silver following topical use of silver sulphadiazine in extensive burns. *Burns Incl Therm Inj* 1985; 11:197–201.
14. Drugs.com 2010; available from <http://www.drugs.com/pro/silvadene.html>; Internet; accessed October 18, 2010.
15. Thomas S. Silver dressings. In: *Surgical dressings and wound management*. Cardiff, United Kingdom: Medetec; 2010.
16. Chadwick P, Taherinejad F, Hamberg K, Waring M. Clinical and scientific data on a silver-containing soft silicone foam dressing: an overview. *J Wound Care* 2009;18:483–4, 486–90.
17. Lund CC, Browder NC. Estimate of area of burns. *Surg Gynecol Obstet* 1944;79:352–8.
18. Choiniere M, Auger FA, Latarjet J. Visual analogue thermometer: a valid and useful instrument for measuring pain in burned patients. *Burns* 1994;20:229–35.
19. Keck JF, Gerkensmeyer JE, Joyce BA, Schade JG. Reliability and validity of the Faces and Word Descriptor Scales to measure procedural pain. *J Paediatr Nurs* 1996;11:368–74.
20. Uppal SK, Ram S, Kwatra B, Garg S, Gupta R. Comparative evaluation of surface swab and quantitative full thickness wound biopsy culture in burn patients. *Burns* 2007;33: 460–3.
21. Salehifar E, Khorasani G, Ala SA. Time-related concordance between swab and biopsy samples in the microbiological assessment of burn wounds. *Wounds* 2009;21; available from <http://www.medscape.com/viewarticle/703270>; Internet; accessed October 18, 2010.
22. Caruso DM, Foster KN, Blome-Eberwein SA, et al. Randomized clinical study of hydrofiber dressing with silver or silver sulfadiazine in the management of partial-thickness burns. *J Burn Care Res* 2006;27:298–309.
23. Briggs A, Gray A. Power and sample size calculations for stochastic cost effectiveness analysis. *Med Decis Making* 1998;18:S81–92.
24. Thomson PDR. Red book: pharmacy's fundamental reference, 113th ed. Physicians Desk Reference Thomson Healthcare/ Thomson PDR; 2009. Available at <http://www.pdr.net>.
25. Paddock HN, Fabia R, Giles S, Hayes J, Lowell W, Besner GE. A silver impregnated antimicrobial dressing reduces hospital length of stay for pediatric patients with burns. *J Burn Care Res* 2007;28:409–11.
26. Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962;193:293–4.
27. Meuleneire F. An observational study of the use of a soft silicone silver dressing on a variety of wound types. *J Wound Care* 2008;17:535–9.