

Membrana de Biocelulose no  
tratamento de: lesões cutâneas  
com perda de pele, úlceras venosas  
e arteriais, lesões por pressão,  
queimaduras de segundo grau  
e áreas doadoras de enxerto

Nº 328  
Janeiro/2018



produto/procedimento

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho



Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1.	A DOENÇA.....	8
1.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos das queimaduras .....	8
1.2.	Aspectos clínicos e epidemiológicos das úlceras venosas e arteriais.....	11
1.3.	Aspectos clínicos e epidemiológicos das lesões por pressão .....	11
2.	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA .....	12
2.1.	Celulose bacteriana ou Biocelulose .....	12
2.2.	A tecnologia proposta.....	14
2.3.	Modelos aprovados pela ANVISA e FDA.....	15
3.	ANÁLISE DE EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	16
4.	ANÁLISE DE EVIDÊNCIA DO PARECERISTA EXTERNO .....	18
4.1.	Evidência Clínica.....	18
5.	RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	20
5.1.	Avaliação da qualidade dos estudos.....	22
6.	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	24
7.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	26
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	28
9.	RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC.....	28
10.	CONSULTA PÚBLICA.....	29
10.1.	Avaliação global das contribuições.....	32
11.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	32
12.	DECISÃO.....	33
13.	REFERÊNCIAS .....	34



## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Curativo de membrana de biocelulose (Nexfill®).

**Indicação:** Lesões cutâneas com perda de pele, úlceras venosas e arteriais, lesões por pressão, queimaduras de segundo grau e áreas doadoras de enxerto.

**Demandante:** Indústria de Produtos Farmacêuticos e Biotecnológicos LTDA.

**Contexto:** Este relatório tem por objetivo avaliar as evidências científicas atualmente disponíveis acerca da eficácia e segurança do curativo Nexfill® para tratamento de várias indicações, sendo por definição uma parecer de múltiplas tecnologias.

A demanda solicitou a incorporação no tratamento de lesões cutâneas com perda de pele, queimaduras de segundo grau, úlceras venosas e arteriais e lesões por pressão, sem presença de infecção. Os princípios básicos do tratamento de feridas e queimaduras baseiam-se em limpeza, desbridamento, redução da dor e tratamento da infecção ou redução da colonização. Outro princípio importante da terapia tópica de feridas é a oclusão com coberturas.

**Pergunta:** O uso do curativo de membrana de biocelulose Nexfill® é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de lesões cutâneas com perda de pele, queimaduras de segundo grau, úlceras venosas e arteriais e lesões por pressão quando comparado ao tratamento convencional?

**Evidências científicas:** Foi realizada pelos pareceristas uma busca nas bases de dados primárias *Medline*, *Scielo* e *Lilacs*, por ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. As evidências e recomendações foram classificadas seguindo a recomendação GRADE. Não foram encontrados estudos de intervenção ou observacionais com o curativo de biocelulose Nexfill®, sendo então selecionados para avaliar a eficácia e segurança estudos nos quais a tecnologia utilizada para o tratamento foi a membrana de biocelulose produzida a partir da biossíntese de *Gluconacetobacter xylinus*, semelhante ao curativo Nexfill®. A maior parte dos estudos selecionados é para o tratamento das úlceras venosas e queimaduras, apresentando resultados de redução de 28% no tempo de cicatrização das feridas e menor número de trocas quando comparado ao tratamento padrão. Destes, nenhum evento adverso foi relatado devido ao uso da membrana de biocelulose.

**Qualidade das Evidências:** a qualidade das evidências foi classificada de moderada a baixa.

**Avaliação econômica:** Os custos e tempo de cicatrização são menores com o curativo de biocelulose comparado ao curativo padrão (sulfadiazina de prata) para a cicatrização completa das úlceras venosas de membros inferiores. Mantendo-se o intervalo de troca estima-se, portanto uma dominância da intervenção Nexfill® sobre o tratamento padrão.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** o impacto orçamentário foi estimado em uma economia de R\$ 56.640.466,46, ao longo de 5 anos, com a incorporação da tecnologia



Nexfill® para tratamento de úlceras venosas de perna, com redução no tempo de cicatrização e menor número de trocas.

**Considerações Finais:** O balanço entre a qualidade limitada das evidências e os benefícios demonstrados é favorável, em especial pela redução do tempo até a cicatrização completa da lesão. A recomendação é fraca a favor da incorporação.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Plenário da CONITEC, em sua 60ª reunião ordinária, recomendaram que a matéria fosse enviada à Consulta Pública com manifestação preliminar não favorável à criação de novo procedimento na tabela SIGTAP. No entanto, esclarece-se que a deliberação não inviabilizará a utilização da tecnologia em análise. Ou seja, será possível a sua utilização dentro da gama de procedimentos de curativos já disponíveis no SIGTAP.

**Consulta pública:** Por meio da Consulta Pública nº 57/2017 entre os dias 25/10/2017 e 13/11/2017 foram recebidas 24 contribuições, sendo 10 técnico-científicas e 14 contribuições de experiência ou opinião. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, a Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

**Deliberação final:** Os membros da CONITEC presentes na 62ª reunião do plenário do dia 06/12/2017 deliberaram por unanimidade não recomendar a criação do novo procedimento - Curativo de biocelulose para o tratamento de pacientes com lesões de pele e queimaduras de 2º grau, ferimentos com perda de pele e área doadoras de enxerto. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 309/2017. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

**Decisão:** Não criar procedimento específico para o uso do curativo de biocelulose para o tratamento de pacientes com lesões de pele e queimaduras de 2º grau, ferimentos com perda de pele e área doadoras de enxerto no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, dada pela Portaria nº 5, publicada no DOU nº 18, do dia 25 de janeiro de 2018, seção 1, pág. 123.



## 1. A DOENÇA

Este relatório tem por objetivo avaliar a eficácia e segurança do curativo Nexfill® no tratamento de lesões cutâneas com perda de pele, úlceras venosas e arteriais, lesões por pressão, áreas doadoras de enxerto e queimaduras de segundo grau.

### 1.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos das queimaduras

Queimaduras são lesões no tecido de revestimento do corpo, causada por agentes térmicos, químicos, radioativos ou elétricos, podendo causar dano total ou parcial a pele e seus anexos, e até atingir camadas mais profundas como os músculos, tendões e ossos. As lesões mais comuns são causadas por contato direto com agentes térmicos, porém as que apresentam a maior gravidade são as queimaduras elétricas. Por outro lado, as queimaduras causadas por agentes químicos e lesões a frio são mais raras. (1)

É considerado um importante problema de saúde pública, tanto pela sua incidência quanto pelos custos gerados pelo tratamento e acompanhamento pós-internação, relacionados às sequelas físicas e psicológicas. Dados do Ministério da Saúde apontam que anualmente o Sistema Único de Saúde dispende cerca de 55 milhões de reais para o tratamento de pacientes queimados. (2)

Estima-se que no Brasil ocorram 1 milhão de acidentes de queimaduras por ano, e destes, 100 mil procuram atendimento hospitalar, sendo que 2.500 morrerão direta ou indiretamente por causas relacionada às lesões. É um agravo que acomete todas as idades, porém diversos estudos apontam que a queimadura é uma das principais causas de acidentes não intencionais em crianças e adolescentes, representando a segunda causa de morte acidental na infância. (3)

A infecção é uma das complicações mais frequentes em pacientes vítimas de queimaduras, devido às alterações em todo o seu sistema imune, sendo responsável por cerca de 80% dos óbitos. A ocorrência de queimaduras na superfície do corpo humano leva a perda ou comprometimento da barreira de proteção da pele, fazendo com que o paciente fique mais susceptível a invasões de microrganismos patogênicos por via linfática ou sanguínea. Outros fatores também favorecem a sepse no queimado, como a





imunossupressão devido a lesão térmica, internação prolongada e o uso inadequado dos antimicrobianos, além de procedimentos invasivos durante a hospitalização. (6)

Em relação a sua etiologia, podem ser classificadas em: térmicas, elétricas, químicas e por radiação e podem ser influenciadas pela duração, intensidade do calor, área exposta, vascularidade e idade. De acordo com a profundidade da lesão, são classificadas como primeiro, segundo, terceiro e quarto grau. Quanto maior a área corporal queimada, maior o índice de mortalidade. (4)

As queimaduras de primeiro grau atingem as camadas mais superficiais da pele, apresentando vermelhidão, dor local, sem a formação de bolhas. As queimaduras de segundo grau podem ser superficiais ou profundas e a sua evolução dependerá da ocorrência ou não de complicações, sendo as infecções uma das causas mais frequentes. As queimaduras de segundo grau superficiais atingem apenas as duas primeiras camadas da pele (epiderme e derme), e são caracterizadas pela presença de dor, eritema, vesículas, e formação de leves cicatrizes. Por sua vez, as queimaduras de segundo grau profundas se estendem até a derme reticular, são dolorosas, apresentam formação de cicatrizes devido à perda da derme e, muitas vezes, essas queimaduras necessitam de enxerto de pele para impedir a perda de função do local atingido, e melhorar a aparência estética. (5)

A conduta no tratamento do queimado é definida de acordo com a classificação da lesão. Nas queimaduras superficiais o objetivo é a redução da dor, reconstituição dos vasos superficiais e estímulo à epitelização. Já nas queimaduras profundas, o tratamento inclui a manutenção da perfusão tissular e preservação dos tecidos viáveis, com excisão precoce do tecido necrótico e cobertura do local. Este procedimento atenua a resposta hipermetabólica sistêmica pós-trauma, reduz a perda de líquidos, reduz os índices de infecção local e sistêmica, diminuição da dor, retração cicatricial e consequentemente melhora a sobrevida.

O alcance de um bom resultado terapêutico envolve, entre outros procedimentos, a limpeza e a proteção da área lesionada minimizando o risco de crescimento bacteriano, a remoção de tecido desvitalizado para estimular a epitelização, e quando necessário o preparo da área para a autoenxertia. O medicamento tópico mais utilizado para o



tratamento de queimaduras é a sulfadiazina de prata a 1%, indicado seu uso desde os primeiros dias de tratamento, mesmo na presença de tecido necrótico ou infecção. (7)

Existem diversos curativos que auxiliam na cicatrização de uma queimadura, e podem ser oclusivos ou abertos. Os curativos oclusivos atuam como barreira mecânica, permitindo a mobilização do paciente, impede a perda de calor e fluidos por evaporação pela superfície da ferida, auxilia no desbridamento e absorção do exsudato presente, principalmente na fase inflamatória da cicatrização. Entretanto, limita a visualização da ferida somente durante o período de troca de curativos. Já os curativos abertos são caracterizados pela colocação de uma cobertura primária ou apenas pela aplicação do agente tópico, que pode ou não ter ação bacteriana. Este método é mais utilizado em pacientes críticos com mobilidade limitada e em locais de difícil oclusão, como face e orelha. É um curativo de baixo custo e de simples aplicação, e permite a visualização da área lesionada. (8)

A escolha do curativo deve ser baseada na sua eficácia, e também em dados de efetividade, como a facilidade de aplicação, remoção, trocas necessárias para limpeza, custos e o conforto para o paciente. Neste caso, levando em consideração que, as principais queixas dos pacientes em fase de tratamento é a dor, causando grande sofrimento durante a realização dos procedimentos de troca de curativos. (9)

### **Áreas doadoras de enxertos**

Como parte do tratamento do paciente queimado, um enxerto de pele de espessura parcial está muitas vezes indicado. A área doadora desse enxerto requer cuidados especiais até a sua epitelização, que pode levar até 14 dias. Por se apresentar com um comprometimento parcial da pele sua epitelização ocorrerá a partir de células do complexo pilo-sebáceo e glândulas sudoríparas. Estas áreas são dolorosas e propensas a infecções e podem apresentar complicações crônicas, como cicatrizes hipertróficas e discromias.(10)

O curativo ideal para o sítio doador de enxerto é aquele que promove barreira contra infecções, mantém a umidade, sendo impermeável a microrganismos, mas permeável a vapor d'água facilitando a epitelização, capacidade de absorver exsudados, redução do



desconforto da ferida e fácil aplicação. Os mais usados no tratamento de feridas são os oclusivos e os semioclusivos. (11)

### **1.2. Aspectos clínicos e epidemiológicos das úlceras venosas e arteriais**

No Brasil, em 2000, ocorreram 61.000 internações por úlceras de perna nos hospitais públicos. A insuficiência venosa crônica (IVC) é a causa mais comum das úlceras de perna, e ocorre devido à incompetência valvular do vaso, associada ou não à obstrução do fluxo venoso, que pode ser de natureza congênita ou adquirida. Outras condições podem levar à ocorrência de úlceras de perna, tais como: doença arterial obstrutiva periférica, neuropatia periférica, doenças infectocontagiosas, doenças reumatológicas, doenças hematológicas e tumores.

A úlcera de perna é uma lesão definida pela perda circunscrita ou irregular de tegumento (derme ou epiderme), que acomete as extremidades dos membros inferiores e cuja causa geralmente está relacionada ao sistema vascular arterial ou venoso. As úlceras venosas são lesões crônicas, correspondem a aproximadamente 90% das úlceras localizadas nos membros inferiores e são mais comuns em pessoas com idade superior a 65 anos, de ambos os sexos. Impactam na qualidade de vida e na perda de produtividade do indivíduo, e geram custos elevados relacionados à terapêutica e acompanhamento clínico. (12)

O tratamento das úlceras venosas é realizado com terapia compressiva, através do uso de meias ou bandagens para melhorar o retorno venoso profundo associado à manutenção da limpeza e umidade no leito da lesão. O uso de coberturas tópicas estéreis que possuam capacidade de absorção do exsudato, facilidade de troca, e possibilitem a redução da dor têm sido utilizadas no auxílio ao processo de cicatrização. (13)

### **1.3. Aspectos clínicos e epidemiológicos das lesões por pressão**

Lesão por pressão é definida pela *National Pressure Ulcer Advisory Panel* (NPUAP) como um dano causado à pele ou tecidos moles subjacentes, resultante de pressão intensa em combinação com o cisalhamento e geralmente sobre uma proeminência óssea. Esse tipo de lesão costuma ser dolorosa e se apresentar em pele



íntegra ou em formato de úlcera aberta. (14)

O estadiamento da lesão proposto pela *National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP)* dos Estados Unidos é um dos mais utilizados para a categorização de gravidade da lesão. E classifica em quatro estágios que variam desde a pele íntegra com vermelhidão (eritema) no Estágio I, até a perda da pele em sua espessura total e perda tissular com exposição de tecidos internos e ossos, no Estágio IV. As áreas corporais mais predispostas a lesões por pressão são as de proeminências ósseas, como o calcanhar, quadril, cotovelos, ombros, face posterior da cabeça, joelhos e dedos dos pés. (14)

É um agravo que comumente eleva o risco de infecção em pacientes hospitalizados, principalmente em unidades de terapia intensiva; prolonga o tempo de internação hospitalar, impactando na elevação dos custos e contribuindo para a taxa de mortalidade hospitalar, além de provocar dor e sofrimento aos pacientes e seus familiares. Dados de estudos internacionais demonstram que a incidência variou de 14,3% e 18,7% e, entre estudos nacionais de 23,1% a 59,5%. (15)

Os cuidados locais com as lesões de pressão devem contemplar o desbridamento de tecido necrótico, a limpeza da ferida e antibioticoterapia para controle da infecção sistêmica quando necessário. A aplicação de curativos para proteção do leito da lesão deve manter um ambiente promotor da cicatrização e, possivelmente o uso de terapias tópicas adjuvantes para estimulação do reparo tecidual. A escolha do curativo deve ser baseada na quantidade de exsudato, presença de infecção ou necrose, em sua localização e na frequência de trocas. (16)

## **2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA**

### **2.1. Celulose bacteriana ou Biocelulose**

A celulose bacteriana é um dos biomateriais mais prósperos para a área da saúde, sendo obtida através de rotas de biossíntese por meio de bactérias de alguns gêneros como: *Gluconacetobacter*, *Rhizobium*, *Sarcina*, *Agrobacterium*, *Alcaligenes*. Dentre as cepas de bactérias que produzem celulose durante o seu crescimento celular,



destaca-se a *Gluconacetobacter xylinus*, que produz uma grande quantidade de celulose quando é cultivada em laboratório. São encontradas na superfície de plantas, flores e frutas e constituem também a microbiota secundária de material vegetal em decomposição. A membrana de celulose protege as células da luz ultravioleta e de outros microorganismos, mantém a umidade prevenindo a desidratação e facilita a adesão das células em ambiente aeróbico. (17)

A celulose bacteriana ou biocelulose e a celulose de origem vegetal são quimicamente semelhantes, no entanto apresentam características diferentes em relação ao grau de polimerização. Os resíduos de glicose na celulose bacteriana formam uma rede reticulada de finas fibrinas, com alta pureza química e cristalinidade. As microfibrilas em forma de fita conferem à biocelulose elevada resistência mecânica e à tração, elasticidade e elevada capacidade de reter e absorver a água. A celulose bacteriana é biodegradável, biocompatível e não causa quaisquer efeitos secundários tóxicos ou alérgicos. (18)

A membrana de celulose bacteriana tem sido estudada na regeneração tecidual guiada (RTG) *in vivo*. A RTG utiliza o processo de cicatrização natural do organismo, gerando um resultado mais próximo a realidade.

Desde 1980, a membrana de celulose obtida por *Gluconacetobacter xylinus* tem sido utilizada como substituto temporário da pele humana em queimaduras superficiais e profundas, áreas doadoras de enxertos, dermoabrasões mecânicas ou a laser e úlceras venosas e arteriais. A membrana de celulose bacteriana permite o controle da dor através da oclusão das terminações nervosas; mantém a ferida úmida, facilitando a atividade proteolítica e a migração das células epiteliais evitando a formação de crostas; aumenta a concentração local de fatores de crescimento epitelial e plaquetário, facilitando a cicatrização; diminuindo a taxa de contaminação externa, permitindo a visualização direta do aspecto e quantidade de secreção; diminuindo ou eliminando a troca de curativos. (19)



## 2.2. A tecnologia proposta

**Tipo:** Produto para saúde

**Nome:** Membrana de biocelulose (Nexfill®)

**Indicações propostas:** O produto Nexfill® possui indicação pelo fabricante como substituto temporário da pele no tratamento de feridas úmidas com perda de pele, queimaduras de segundo grau, cicatrização de áreas doadoras de enxerto, no tratamento de úlceras venosas e arteriais e de lesões por pressão.

É uma membrana de celulose, sintetizada por uma bactéria do gênero *Acetobacter* (*Gluconacetobacter xylinus*) através de processo fermentativo, em laboratório, gerando uma estrutura microfibrilar com 0,05 mm de espessura de alta resistência mecânica e à tração, elasticidade e elevada capacidade de reter e absorver a água. Adere sobre a parte cruenta da lesão devido aos espaços interfibrilares que se integram naturalmente ao leito úmido da ferida, como um componente temporário, e a mesma desprende-se com a evolução da epitelização, evitando assim a troca diária de curativos.

Indicações de uso do Nexfill®, segundo o fabricante:

- Deve ser aplicada sobre a lesão limpa de forma a cobrir todo o ferimento retirando as bolhas através de suave compressão com gaze umedecida em soro fisiológico. No caso de lesões localizadas em regiões com muito atrito, recomenda-se utilizar um curativo secundário para a proteção do ferimento.
- Período de troca do curativo – não há recomendação de tempo específico. A membrana deve ser trocada em situações de desprendimento por excesso de exsudato, rompimento da membrana ou sinais de infecção.

Tipos de apresentação:

- lisa – em lesões pouco exsudativas
- porosa - cobertura das lesões cutâneas que tenham excesso de exsudato.

As caixas c/ 12 unidades variam o preço conforme o tamanho: 8 x 10 cm (R\$ 14,78), 10 x 16 cm (R\$ 26,95) e 16 x 21 cm (R\$ 50,11).

Contra-indicações: não deve ser utilizada em presença de necrose, infecção ou exsudato em grande quantidade.



### 2.3. Modelos aprovados pela ANVISA e FDA

**Nome comercial:** Nexfill®. Comercializado anteriormente como Biofill®: embora o nome do produto tenha sido alterado, o mesmo não sofreu nenhuma mudança em sua composição, especificações e aplicações.

Os curativos de celulose bacteriana Bionext® e Membracel®, semelhantes ao curativo Nexfill®, foram avaliados em relação à sua segurança e eficácia pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, do Ministério da Saúde, em 2011, no Parecer Técnico-Científico de “Avaliação de Múltiplas Tecnologias em Feridas Crônicas e Queimaduras”. A recomendação dos pareceristas foi contra a incorporação dos curativos, tendo os mesmos apresentado qualidade da evidência Muito Baixa. Desta forma, os pareceristas recomendaram a realização de ensaios clínicos no Brasil frente à possibilidade de resultados favoráveis e o interesse de investimento na indústria nacional.

**Registro ANVISA:** 80531090001

**Registro FDA:** 3008198157

**Validade:** 23/06/2020

**Fabricante:** Seven Indústria de Produtos Biotecnológicos Ltda

Está classificado como risco I pela agência americana *Food and Drug Administration (FDA)*, sendo um curativo com a intenção de proteger o ferimento e absorver o exsudato, sem a adição de agentes antimicrobianos e não é absorvido pelo organismo.

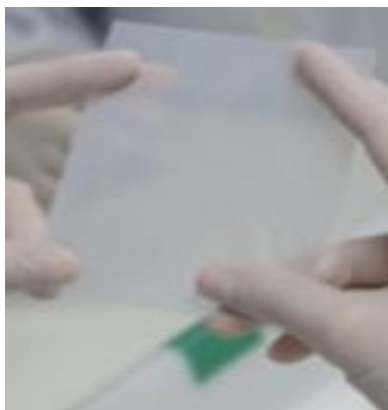


Figura 1 – Nexfill® Liso

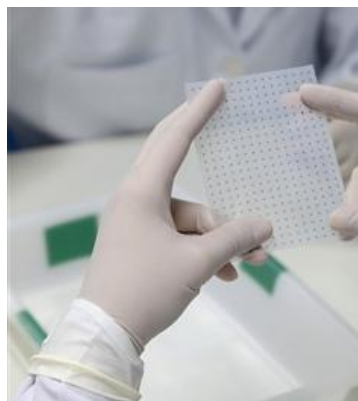


Figura 2 – Nexfill® Poroso



### 3. ANÁLISE DE EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

**Demandante:** Indústria de Produtos Farmacêuticos e Biotecnológicos LTDA

<b>População</b>	Pacientes com lesões cutâneas com perda de pele, úlceras venosas e arteriais, lesões por pressão, queimaduras de segundo grau e áreas doadoras de enxerto
<b>Intervenção</b>	Membrana de biocelulose
<b>Comparação</b>	Tratamento utilizado no SUS: Sulfadiazina de Prata; Curativos úmidos com solução fisiológica embebidas de gazes trocadas a cada duas horas; além de curativo a base de compressa de gaze, rayon e atadura de crepe
<b>Desfechos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Redução da dor</li><li>• Redução dos custos de tratamento</li><li>• Racionalização do uso de antibióticos</li></ul>
<b>Tipos de estudos</b>	Revisão de literaturas científicas

**Pergunta:** O uso do curativo Nexfill® é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de lesões cutâneas com perda de pele, queimaduras de segundo grau, úlceras venosas e arteriais e lesões por pressão quando comparado ao tratamento convencional?

#### **Evidência Clínica**

- Foi apresentada pelo demandante apenas um estudo randomizado – Estudo Piatkowisk A, no qual foi utilizado um curativo de membrana de biocelulose impregnado com Polihexametileno de Biguanida (PHMB), sendo este um agente antimicrobiano. Por não utilizar uma membrana semelhante à tecnologia avaliada, este estudo não deveria ser utilizado para demonstrar a eficácia da membrana de biocelulose na cicatrização das queimaduras.
- Os outros dois estudos apresentados pelo demandante - Elzinga G e Schmitz M - possuem delineamento inadequado por se tratar de estudos de série de casos, o que reduz a qualidade da evidência.
- População: apesar das múltiplas indicações da membrana de biocelulose, o demandante optou por apresentar em sua revisão de literatura, estudos de pacientes com lesões por queimaduras de segundo grau. É importante ressaltar que não foram





encontrados na busca realizada por estes pareceristas ensaios clínicos randomizados, somente estudos de relato de casos e série de casos para queimaduras, que não puderam ser aceitos como evidências devido ao desenho.

**Quadro 1:** Resultados dos estudos selecionados pelo demandante para a análise da evidência

Autor/Ano	Título	Desenho de Estudo	Tecnologia
Piatkowski et al; 2011	Randomized controlled single center study comparing a polyhexanide containing bio-cellulose dressing with silver sulfadiazine cream in partial-thickness dermal burns	ECR	Membrana de Biocelulose + Polihexanida Biguanida (PHMB)
Schmitz et al; 2014	Wound treatment costs comparing a bio-cellulose dressing with moist wound healing dressings and conventional dressings	Série de casos	Custos do curativo de biocelulose vs curativos tradicionais
Alblas et al; 2011	Clinical evaluation of a PHMB-impregnated biocellulose dressing on paediatric lacerations	Série de casos	Membrana de Biocelulose + Polihexanida Biguanida (PHMB)

### **Análise de Custo-efetividade**

A análise de custo-efetividade foi considerada inadequada pelos motivos descritos a seguir:

- O modelo utilizado considerou como população os atendimentos ambulatoriais e hospitalares de queimaduras no âmbito do Sistema único de Saúde. Não foram encontrados estudos com evidência adequada, tendo sido utilizado para a realização deste parecer a população com úlceras venosas.

- Custos:

- Demandante utilizou os custos do atendimento ao paciente queimado, superestimando as estimativas, já que o custo do atendimento engloba outros procedimentos além do curativo.
- O preço estimado pelo demandante considerou a película de menor tamanho (10x8cm: R\$ 14,78), incompatível com a área de extensão de queimaduras de 2º grau, considerando um custo mais baixo para a troca do curativo.



## 4. ANÁLISE DE EVIDÊNCIA DO PARECERISTA EXTERNO

**Data da solicitação:** 03 de abril de 2017.

O presente relatório se refere à demanda encaminhada ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SCTIE/MS solicitando a avaliação da incorporação do curativo de membrana de biocelulose Nexfill® para o tratamento de lesões cutâneas com perda de pele, queimaduras de segundo grau, úlceras venosas e arteriais e lesões por pressão.

### 4.1. Evidência Clínica

**Tabela 1.** Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

<b>População</b>	Pacientes com lesões cutâneas com perda de pele, úlceras venosas e arteriais, lesões por pressão, queimaduras de segundo grau e áreas doadoras de enxerto.
<b>Intervenção (Tecnologia)</b>	Membrana de biocelulose
<b>Comparação</b>	Tratamento padrão
<b>Desfechos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cicatrização da ferida: percentual em até 30 dias</li><li>• Cicatrização da ferida: percentual em até 60 dias</li><li>• Tempo contínuo até a cicatrização completa</li><li>• Tempo de internação hospitalar</li><li>• Eventos adversos</li></ul>
<b>Tipos de estudos</b>	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes ou caso-controle (com $\geq 15$ pacientes no grupo de intervenção e que tenha grupo comparador).

Foram escolhidos desfechos clinicamente relevantes e de fácil obtenção, visando reduzir a possibilidade de viés, uma vez que muitos estudos são abertos. Desfechos teoricamente importantes, mas de difícil padronização como dor, redução volumétrica da ferida, granulação e qualidade da cicatriz não foram considerados como desfecho primário, mas foram citados sempre que considerados importantes para a recomendação final.

Para avaliar a qualidade da evidência fornecida, bem como a força de recomendação para a tecnologia avaliada, foi empregado o Instrumento “*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*” Group - GRADE. A



qualidade das evidências e força de recomendação foram determinadas conforme tabela 2.

**Tabela 2-** Avaliação da qualidade da evidência e força das recomendações

CLASSIFICAÇÃO DO GRADE PARA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS
Alta qualidade - pesquisa adicional que tem pouca probabilidade de mudar a estimativa de efeito
Qualidade Moderada - pesquisa adicional que pode ter um impacto importante e mudar a estimativa
Baixa qualidade- pesquisa adicional que é muito provável de ter importante impacto e de modificar a estimativa.
Qualidade muito baixa - qualquer estimativa de efeito é muito incerta
RECOMENDAÇÕES
<b>FORTES</b> - Quando os efeitos benéficos claramente ultrapassam os eventos adversos ou vice-versa
<b>FRACAS</b> - quando balanço entre risco e benefício é incerto, seja pela baixa qualidade das evidencias ou porque os dados aproximam os riscos e benefícios.

**Pergunta:** O uso do curativo de membrana de biocelulose Nexfill® é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de lesões cutâneas com perda de pele, queimaduras de segundo grau, úlceras venosas e arteriais e lesões por pressão quando comparado ao tratamento convencional?

**Critério de inclusão para estudos de eficácia e segurança:** estudos que utilizaram o a membrana de biocelulose para tratamento de lesões comparando com outro tratamento padrão já estabelecido.

**Critério de exclusão:** estudos com uso da membrana de biocelulose associada a algum agente antimicrobiano ou promotor de cicatrização; estudos com população diferente da descrita no PICO.

Foi elaborada estratégia de busca com base na pergunta estruturada apresentada na Tabela 1. E realizada buscas nas bases de dados: *Medline (via Pubmed)*, Scielo e Lilacs conforme descrito no Quadro 2, com a seleção dos artigos restrita aos idiomas português, inglês e espanhol. Foram identificadas 336 publicações dentre as bases de dados analisadas com 42 estudos selecionados para leitura na íntegra, após análise de títulos e resumos.



**Quadro 2 - Estratégia de busca do curativo de membrana de biocelulose**

Base de dados	Estratégia de busca	Títulos localizados	Abstracts selecionados	Artigos selecionados
Medline via Pubmed 01/09/2017	Nexfill[All Fields]	0	0	0
	Biofill[All Fields]	6	0	0
	"bio cellulose"[tiab] OR "bio-cellulose"[tiab] OR "biocellulose"[tiab] OR "bacterial cellulose"[tiab] OR "biosynthetic bacterial cellulose"[tiab] OR "biological dressing"[tiab]	225	28	3
SciELO 03/08/2017	Biofill	2	0	0
	Nexfill	0	0	0
	(ab:(biological dressing)) OR (ab:(bacterial cellulose))	73	5	1
Lilacs 03/08/2017	Biofill	14	0	0
	Nexfill	0	0	0
	"celulose bacteriana" OR "curativos biológicos"	0	0	0
	"curativos" AND "celulose"	16	9	1

## 5. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A seleção final dos estudos resultou em cinco ensaios clínicos randomizados (ECR) de onde foram extraídos os dados utilizados para a elaboração deste parecer. Entretanto, nenhum deles apresentou informação sobre o desfecho tempo de internação hospitalar, pois os pacientes foram tratados e acompanhados ambulatorialmente (Quadro 3).

**A única indicação com evidências adequadas foi úlceras venosas.**



**Quadro 3**– Tabela detalhada das evidências: resultados dos ECR selecionados

Autor/Ano	População	Intervenção	Controle	Follow-up	% cicatrização da ferida em 30 dias	% cicatrização da ferida em 60 dias	Tempo até cicatrização completa (dias)	Evento Adverso	Observações
Cavalcanti et al; 2017(20)	25 pacientes com úlceras venosas	CMB	Óleo de triglicérides	Semanal até completar 120 dias	16,5% na intervenção vs 9,1% no controle (p<0,05)	11,3% vs 11,2% (sem significância estatística)	Não mensurado	Não houve	A intensidade da dor (VAS) < na intervenção (p<0,03) na 2ª reavaliação com interrupção do uso de analgésicos
Alvarez et al; 2004(21)	24 pacientes com úlceras venosas	CMB + Bota de Unna	Tratamento padrão + Bota de Unna	1 x semana até completar 12 semanas	Não mensurado	Não mensurado	43 vs 71 (p<0,05)	Não houve	Patrocinado pela indústria; Perda de seguimento no grupo controle (n=5); Intensidade da dor (VAS) < na intervenção na 3ª reavaliação (p< 0,04)
Dini et al, 2013(22)	46 pacientes com úlceras venosas	CMB + Espuma + Compressão	Espuma + Compressão	12 semanas (avaliação 2x semana até a cura)	Não mensurado	Não mensurado	A taxa de cicatrização mais rápida na intervenção (p<0,001)	Não houve	Melhoria da função de barreira da pele na intervenção no 7º dia (p< 0,001); Inflamação e eritema reduzidos (p<0,05)
Solway et al; 2010(23)	51 idosos com lesões por rachadura na pele	CMB	Gaze Xeroform™, com Tegaderm	Diário	Não mensurado	Não mensurado	21 vs 24(sem significância estatística)	Não houve	A intensidade da dor (VAS) < na intervenção (p<0,05) na 2ª reavaliação
Solway et al, 2011(24)	34 pacientes com úlceras de pé diabético	CMB	Gaze Xeroform™	Semanal	Não mensurado	Não mensurado	32 vs 48 dias (p <0, 01)	Não houve	

CMB: Curativo de Membrana de Celulose



### 5.1. Avaliação da qualidade dos estudos

A análise econômica foi realizada apenas no contexto de evidências mais favoráveis, o de úlceras venosas.

Para análise do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados sobre membrana de biocelulose incluídos neste parecer foi utilizado o programa *Review Manager (RevMan5)* para o seu julgamento dos domínios previamente estabelecidos. A Figura 3 apresenta o gráfico sumarizado do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alvarez, 2004	+	+	?	?	-	-	-
Cavalcanti, 2017	+	+	?	?	+	?	?
Dini, 2013	+	+	+	+	-	?	?
Solway, 2010	?	?	-	-	+	?	?
Solway, 2011	-	-	?	?	+	?	?

Legend:   
 ■ Low risk of bias   
 ■ Unclear risk of bias   
 ■ High risk of bias

**Figura 3-** Risco de viés dos estudos incluídos de Membrana de Biocelulose.

A qualidade da evidência foi realizada utilizando o sistema GRADE que mostrou uma avaliação de moderada a baixa para os ECR conforme discriminado no Quadro 4.



**Quadro 4** – Sumário de resultados (SoF) GRADE para Membrana de Biocelulose.

**Pergunta:** Membrana de Biocelulose comparado a Tratamento padrão para úlceras venosas de membro inferior

Avaliação da qualidade						Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão			
<b>Percentual de cicatrização da ferida em 30 dias</b>								
2	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	O percentual médio de cicatrização da ferida em 30 dias foi de <b>10,2% no grupo de intervenção vs 9,6% no grupo controle.</b>	⊕⊕⊕○ <b>MODERADA</b>	IMPORTANTE
<b>Percentual de cicatrização da ferida em 60 dias</b>								
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	A diferença no percentual de cicatrização em 60 dias entre o grupo de intervenção e controle foi de 0,1%, <b>sem significância estatística.</b>	⊕⊕⊕○ <b>MODERADA</b>	IMPORTANTE
<b>Tempo até cicatrização completa</b>								
1	ECR	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>a,c</sup>	O tempo até a cicatrização completa foi de <b>43 dias no grupo de intervenção vs 71 dias no grupo controle (p&lt;0,05).</b>	⊕⊕○○ <b>BAIXA</b>	IMPORTANTE
<b>Evento adverso</b>								
5	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	Não houve eventos adversos.	⊕⊕⊕○ <b>MODERADA</b>	IMPORTANTE

<sup>a</sup>Tamanho reduzido da amostra; <sup>b</sup>Medida indireta para avaliar a cicatrização (% granulação); <sup>c</sup>Perda de seguimento no grupo controle.



## 6. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

A presente análise estimou o custo para o tratamento de úlceras venosas de membros inferiores (única indicação com evidências) utilizando o curativo considerado padrão (sulfadiazina de prata) conforme preconizado por Alguire (25), comparando com o uso da membrana de celulose Nexfill® para a cicatrização completa.

A membrana de biocelulose Nexfill® apesar de elevado custo possui indicação para sua troca somente a cada sete dias, o que possibilita que o tratamento seja concluído com a utilização de um menor número de insumos quando comparado ao curativo padrão, que tem indicação para trocas diárias.

O benefício esperado com o uso da membrana foi determinado como o menor tempo alcançado para atingir a cicatrização completa da lesão. As probabilidades para a cicatrização completa da lesão foram estimadas a partir da literatura. O tempo médio de cicatrização de úlceras venosas está relatado por *Michaels* (26) como ocorrendo em torno de 12 semanas ou 84 dias. Alvarez, (27) descreveu em seu estudo que a cicatrização parcial (50% de epitelização da lesão) foi alcançada com o uso da biocelulose no período de 36 dias contra 50 dias para o tratamento padrão. A partir de um risco relativo de 0,72 foi estimado que a cicatrização completa com o uso da biocelulose ocorreria em um prazo de 60,48 dias. Pressupondo 1 troca a cada 7 dias para o Nexfill® (com a troca do curativo secundário a cada dois dias) e 1 troca a cada dia para o tratamento padrão, temos em média 9,64 e 85 trocas de curativo até a cicatrização, respectivamente, para o Nexfill® e o tratamento padrão. As estimativas estão descritas na Tabela 3.

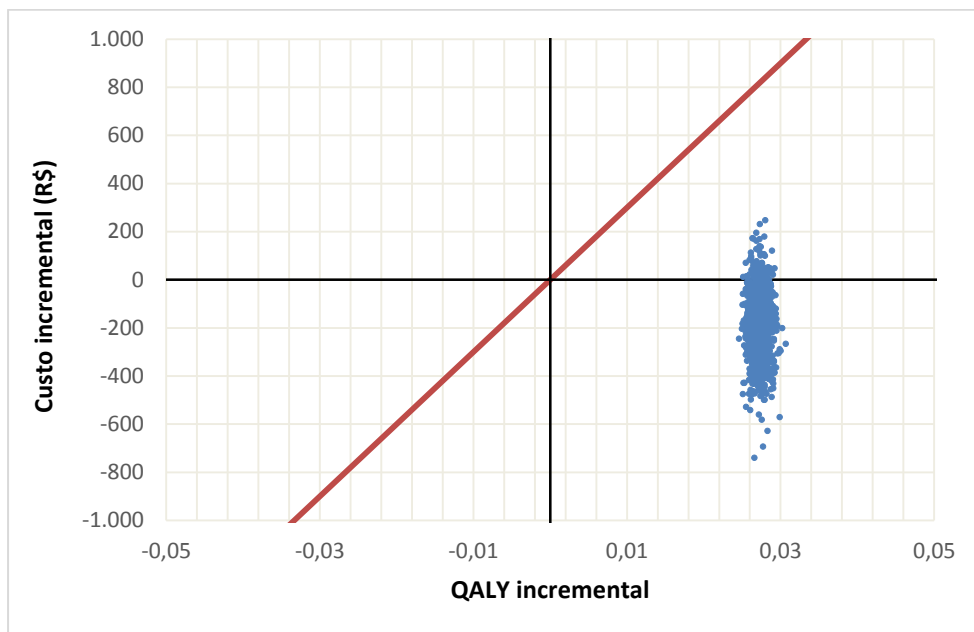
Os custos foram estimados sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e obtidos a partir no Portal de Compras do Governo Federal (Comprasnet).

Para o Nexfill (não disponível no SUS) foram utilizados os valores de venda fornecidos pelo demandante (Tabelas 4 e 5). Os custos foram então corrigidos pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo – Saúde e cuidados pessoais acumulado no ano de 2016. O ganho em QALY foi estimado pelo estudo de *Michaels* (26).





A análise custo-efetividade foi elaborada com uma árvore de decisão e análise de sensibilidade probabilística com o software Excel. O benefício obtido com os tratamentos em questão mostrou que os custos e tempo de cicatrização são menores com o curativo de biocelulose comparado ao curativo padrão ao final do tempo estimado para a cicatrização completa das úlceras venosas de membros inferiores. Mantendo-se o intervalo de troca estima-se, portanto uma dominância da intervenção Nexfill® sobre o tratamento padrão. (Figura 5). Apenas 9% das simulações não foram dominantes.



**Figura 5:** Plano de custo-efetividades com Análise de Sensibilidade Probabilística

**Tabela 3.** Inputs do modelo e fontes

Parâmetros	Estimativas	Fonte
População brasileira	Maiores de 18 anos	IBGE, 2013
Prevalência de diabetes	18 a 29 anos = 0,6% 30 a 59 anos = 5,0% 60 a 64 anos = 14,5% 65 a 74 anos = 19,9% 75 anos ou mais = 19,6%	PNS, 2013 (29)
Prevalência de úlcera venosa	Diabéticos = 10% Não diabéticos = 3%	WIPKE-TEVIS et al., 2000 (28)
Incidência de úlcera venosa	2,2%	JUNIOR et al., 2001 (30)
Recidiva de úlcera venosa	9,73%	BORGES et al., 2016 (31)
Ganho em QALY	0,027	MICHAELS (26)



Tabela 4. Custos do curativo com sulfadiazina de prata

Item	Quantidade	Valor unitário*	Valor Total
Máscara cirúrgica descartável	1	R\$ 0,12	R\$ 0,12
Atadura crepom 15cm	2	R\$ 0,54	R\$ 1,09
Esparadrapo impermeável 10 cm x 4,5 m (20 cm fixação)**	20	R\$ 0,01	R\$ 0,25
Luvas de procedimentos (caixa com 100 unidades = R\$ 15,11)	2	R\$ 0,15	R\$ 0,30
Luva cirúrgica látex estéril descartável (par)	1	R\$ 1,05	R\$ 1,05
Compressa gaze 7,5 cm x 7,5 cm estéril descartável (pacote)	3	R\$ 0,17	R\$ 0,50
Agulha hipodérmica descartável 40x12	1	R\$ 0,07	R\$ 0,07
Cloreto de sódio 0,9% - 500 ml	1	R\$ 1,75	R\$ 1,75
Sulfadiazina de prata 1% - bisnaga 30 gr	1	R\$ 4,12	R\$ 4,12
<b>Custo Total curativo</b>			R\$ 9,24
<b>Custo Total em 7 dias</b>			<b>R\$ 64,70</b>

\* Valor médio atualizado em 23/08/2017. Portal de Compras Governamentais

\*\* Valor do rolo= R\$ 5,57

Tabela 5. Custos do curativo Nexfill® poroso

Item	Quantidade	Valor unitário*	Valor Total	Valor Troca 2/2 dias
Máscara cirúrgica descartável	1	R\$ 0,12	R\$ 0,12	R\$ 0,43
Atadura crepom 15cm	2	R\$ 0,54	R\$ 1,09	R\$ 3,81
Esparadrapo impermeável 10 cm x 4,5 m (20 cm fixação)**	20	R\$ 0,01	R\$ 0,25	R\$ 0,87
Luvas de procedimentos (caixa com 100 unidades = R\$ 15,11)	2	R\$ 0,15	R\$ 0,30	R\$ 1,06
Luva cirúrgica látex estéril descartável (par)	1	R\$ 1,05	R\$ 1,05	R\$ 3,67
Compressa gaze 7,5 cm x 7,5 cm estéril descartável (pacote)	3	R\$ 0,17	R\$ 0,50	R\$ 1,74
Agulha hipodérmica 40x12 descartável	1	R\$ 0,07	R\$ 0,07	R\$ 0,07
Cloreto de sódio 0,9% - 500 ml	1	R\$ 1,75	R\$ 1,75	R\$ 1,75
Nexfill® poroso 21 x 16 cm	1	R\$ 50,11	R\$ 50,11	R\$ 50,11
<b>Custo Total</b>			<b>R\$ 55,23</b>	<b>R\$ 63,49</b>

\* Valor médio atualizado em 23/08/2017. Portal de Compras Governamentais

\*\*Valor do rolo= R\$ 5,57

## 7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise do impacto orçamentário foi realizada com o objetivo de estimar os custos incrementais referentes à incorporação do curativo de membrana de biocelulose Nexfill® para o tratamento de úlceras venosas de membros inferiores em comparação ao tratamento padrão, que foi estimado com o uso da pomada de sulfadiazina de prata, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, em um horizonte temporal de 5 anos.



A população elegível aos tratamentos constituiu-se, portanto, de pacientes com úlceras venosas de membros inferiores. Na medida em que a prevalência de úlceras venosas é maior entre indivíduos diabéticos, consideramos uma prevalência de 10% nos diabéticos e 3% nos não diabéticos, conforme o observado no estudo de Wipke-Tevis, 2000 (28) no ano de 2017. As prevalências de diabetes na população brasileira foi estimada na Pesquisa Nacional de Saúde 2013 (29) e os valores encontram-se descritos na Tabela 3.

Considerou-se uma incidência anual de 2,20% (30) e uma probabilidade de recidiva anual de úlceras venosas de membros inferiores de 9,73% (31) para todas as faixas etárias. A estimativa da população brasileira com úlceras venosas dos membros inferiores, no horizonte temporal de cinco anos, encontra-se na Tabela 6.

Em uma busca no Banco de Preços em Saúde (BPS/MS) para verificar a compra do curativo Nexfill ou curativo de biocelulose, não foram encontrados registros de compra no Brasil nos últimos 10 anos (2006 a 2016).

A faixa inicial do mercado (*Market share*) a ser ocupada pelo Nexfill® foi estimada a partir de compras do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) de curativo com características semelhantes e já inseridas no mercado. O curativo selecionado foi o hidrocolóide em placa, com tamanho semelhante (20 x 20 cm), que tem indicação para lesões com baixo a moderado exsudato, promove a manutenção do leito da lesão úmido e proporciona a redução da dor. O valor ocupado pelo hidrocolóide foi descontado para utilização em outras lesões como úlceras por pressão. Dessa forma, estimou-se que em cinco anos o Nexfill incorporaria  $\frac{1}{4}$  desse mercado, o que representaria 6,5% do mercado em cinco anos, com uma incorporação anual do mercado de 1%.

**Tabela 6.** Estimativa da população brasileira com úlceras venosas dos membros inferiores

Faixa Etária	2017	2018	2019	2020	2021
18 a 29 anos	1.243.859	1.019.789	1.107.449	1.194.214	1.280.107
30 a 59 anos	2.826.378	2.156.778	2.363.828	2.571.842	2.780.572
60 a 64 anos	337.143	224.148	249.444	275.464	302.190
65 a 74 anos	477.237	296.730	332.692	369.918	408.398
75 anos ou mais	293.096	181.616	202.618	224.850	248.376
<b>Total</b>	<b>5.177.714</b>	<b>3.879.061</b>	<b>4.256.031</b>	<b>4.636.289</b>	<b>5.019.642</b>



A análise do impacto orçamentário estimado apresentou uma economia no valor de R\$ 56.640.466,46 ao longo de 5 anos, a favor da incorporação da tecnologia Nexfill® para uso em úlceras venosas de perna frente a menor frequência de trocas do curativo, conforme tabela 7.

**Tabela 7.** Impacto Orçamentário (R\$) para incorporação da membrana de bioculose Nexfill®

Ano	Market Share	Custo com incorporação do Nexfill®	Custo somente com o Tratamento Padrão	Impacto Orçamentário Incremental
2017	2,5%	R\$ 4.045.475.192,20	R\$ 4.067.946.005,94	- R\$ 22.470.813,74
2018	3,5%	R\$ 3.024.072.150,04	R\$ 3.047.640.839,84	- R\$ 23.568.689,79
2019	4,5%	R\$ 3.310.565.422,09	R\$ 3.343.812.852,66	- R\$ 33.247.430,57
2020	5,5%	R\$ 3.598.301.592,12	R\$ 3.642.567.967,74	- R\$ 44.266.375,62
2021	6,5%	R\$ 3.887.113.863,37	R\$ 3.943.754.329,83	- R\$ 56.640.466,46

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram identificadas evidências de moderada a baixa qualidade com o uso de membrana de biocelulose semelhante a formulação da tecnologia demandada para avaliação (Nexfill®). Não foram encontrados relatos de eventos adversos nos estudos avaliados.

A análise econômica foi realizada com base nos estudos de tratamento de úlceras venosas, apesar das diversas indicações para outros tipos de lesão, em função da qualidade e quantidade dos estudos com as outras populações. No tratamento de úlceras venosas de perna mostrou ser uma alternativa segura e eficaz, com redução no tempo de cicatrização dessas lesões e melhora de dor.

Recomendação **fraca a favor** da incorporação da membrana de biocelulose Nexfill® para úlceras venosas crônicas, frente à qualidade das evidências disponíveis.

## 9. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

O plenário da CONITEC, em sua 60ª reunião ordinária, realizada no dia 05 de outubro de 2017, entendeu que o curativo de biocelulose Nexfill® é eficaz, custo-efetivo e econômico para o tratamento de úlceras venosas crônicas. Entretanto, os procedimentos de curativos previstos na Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP), atualmente podem contemplar a tecnologia em análise. Portanto, a Conitec



recomendou que a matéria fosse submetida à consulta pública com recomendação inicial não favorável à criação de um novo procedimento no SUS. Esclareceu-se que, de acordo com o modelo de assistência atual no SUS, a recomendação não necessariamente inviabiliza o uso do curativo de biocelulose, somente implicará na não criação de procedimento específico para essa tecnologia. Ou seja, é possível a sua utilização dentro da gama de procedimentos já disponíveis no SIGTAP.

## **10. CONSULTA PÚBLICA**

A consulta pública nº 57, de 23 de outubro de 2017, referente à recomendação inicial da CONITEC não favorável à incorporação de película de biocelulose no tratamento de lesões cutâneas com perda de pele, úlceras venosas e arteriais, lesões por pressão, queimaduras de segundo grau e áreas doadoras de enxerto, ficou disponível para contribuições no período de 25 de outubro a 13 de novembro de 2017.

Ao todo, foram recebidas 24 contribuições, sendo 14 do formulário “experiência ou opinião” e 10 do formulário “técnico-científico”. Entre as contribuições recebidas do formulário técnico-científico 1 (10,0%) foi excluída, por estar duplicada. Das 23 contribuições, 21 (91,3%) apresentavam posicionamento contra ou parcialmente contra a recomendação (9 técnicas e 12 opinião) e 2 (8,7%) a favor ou parcialmente a favor da recomendação (0 técnicas e 2 opiniões).

Com relação as quatorze contribuições recebidas pelo formulário de experiência ou opinião é possível classificá-las em contribuições com foco em experiência profissional; em experiência pessoal, emissão de opinião pessoal sobre o assunto, e, além disso, três são empresas. Em duas dessas se manifestaram favoráveis à recomendação da CONITEC e doze são parcialmente ou totalmente contra. Em relação ao perfil dos participantes, 86% são pessoas físicas, dos quais 50% se declararam como profissionais da saúde e os outros 50% na categoria de paciente, familiar, amigo ou cuidador de paciente. No que se refere à região de procedência, 71% eram da região Sudeste e 29% da região Sul. Não foram recebidas contribuições das regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. Ainda entre os participantes, 67% eram do sexo masculino,



8% na faixa etária de 18 a 24 anos, 67% na de 25 a 39 anos e 25% na de 40 a 59 anos. Quanto à cor ou etnia, 67% se declararam branco e 33% pardos.

Em relação às contribuições recebidas pelo formulário técnico-científico, foram 10 ao total, das quais 1 foi excluída anteriormente porque estava duplicada. Entre os participantes, 89% eram pessoas físicas, dos quais 88% se declararam como profissionais de saúde e 12,5% como interessados no tema. Sobre a procedência, 67% dos formulários foram submetidos da região Sudeste e 33% da região Sul. Quanto aos participantes, 75% eram do sexo feminino, 75% se inseriam na faixa etária de 25 a 39 anos, 25% na de 40 a 59 anos. Com referência à cor ou etnia, 87,5% se declararam brancos e 12,5% pardos.

As contribuições apresentavam como principal conteúdo a apresentação e discussão de evidências clínicas sobre o tema. Assim foi possível identificar 2 (33,3%) nas quais houve posicionamento parcialmente contrário à recomendação, com argumento técnico-científico e 2 (66,7%) com posição totalmente contrária à recomendação, sem argumento técnico-científico.

Apresentam-se a seguir os argumentos mais comuns nas manifestações contrárias ou parcialmente contrárias à recomendação e os respectivos comentários que se julgaram necessários ao aprofundamento da discussão:

- a) Nexfill seria o curativo de escolha para queimaduras e áreas doadoras de enxerto.

No quadro abaixo estão descritos os estudos sobre o uso da membrana de biocelulose no tratamento de queimaduras e áreas doadoras de enxerto que foram enviados. Estas bibliografias já haviam sido consultadas pelos revisores e descritas no parecer como



evidências de baixa qualidade, por se tratar de estudos de relato de caso ou série de casos.

Autor	Título	Desenho estudo	Tecnologia
Hakkarainen et al, 2016	Nanofibrillar cellulose wound dressing in skin graft donor site treatment	Série de casos	Curativo <u>Suprathel</u>
Peixoto & Santos; 1988	Biofill: uso e avaliação clínica de uma película celulósica em lesões cutâneas	Série de casos	curativo de membrana celulósica <u>Biofill</u>
Alves et al; 2009	Clinical experiences of using a cellulose dressing on burns and donor site wounds	Série de casos	curativos com membrana de <u>biocelulose</u>
Muangman et al; 2011	Efficiency of Microbial Cellulose Dressing in Partial-Thickness Burn Wounds	Relato de caso	curativos com membrana de <u>biocelulose</u> <u>Nanocell</u>
Colodetti et al; 2009	Curativo Biológico no Tratamento de Lactente com Lesões Graves pós <u>Meningococemia</u> : apresentação de caso	Relato de Caso	curativo de membrana celulósica <u>Nexfill</u>
Gattaz Sobrinho, A; 1989	Uma película celulósica no tratamento de queimaduras do II e III graus	Relato de Caso	curativo de membrana celulósica <u>Biofill</u>
Pitanguy et al; 1988	Utilização de película de celulose ( <u>BIOFILL(a)</u> ) como curativo biológico	Série de casos	curativo de membrana celulósica <u>Biofill</u>
Mayall et al, 1990	Tratamento das úlceras tróficas dos membros com um novo substituto da pele	Série de casos	curativo de membrana celulósica <u>Biofill</u>

b) Custos do Nexfill e redução da troca de curativos.

A análise de impacto orçamentário já havia sido realizada e descrita neste parecer, onde se observou uma economia no valor de R\$ 56.640.466,46 ao longo de 5 anos, a favor da incorporação da tecnologia Nexfill® para uso em úlceras venosas de perna, devido a menor frequência de trocas do curativo.

c) Redução no tempo de cicatrização e melhora da dor.

Em relação aos comentários reafirma-se que a recomendação do parecer de fato considerou que as evidências foram de moderada a baixa qualidade, mas que julgou que o Nexfill é seguro e eficaz, e permite redução no tempo de cicatrização e melhora da dor.

Autor/Ano	População	Intervenção	Controle	Follow-up	% cicatrização da ferida em 30 dias	% cicatrização da ferida em 60 dias	Tempo até cicatrização completa (dias)	Observações
Cavalcanti et al; 2017	25 pacientes úlceras venosas	CMB	Óleo de triglicérides	Semanal até completar 120 dias	16,5% na intervenção vs 9,1% no controle (p<0,05)	11,3% vs 11,2% (sem significância estatística)	Não mensurado	A intensidade da dor (VAS) < na intervenção (p<0,03) na 2ª reavaliação com interrupção do uso de analgésicos
Alvarez et al; 2004	24 pacientes úlceras venosas	CMB + Bota de Unna	Tratamento padrão + Bota de Unna	1 x semana até completar 12 semanas	Não mensurado	Não mensurado	43 vs 71 (p<0,05)	Patrocinado pela indústria; Perda de seguimento no grupo controle (n=5); Intensidade da dor (VAS) < na intervenção na 3ª reavaliação (p< 0,04)
Solway et al, 2011	34 pacientes úlceras de pé diabético	CMB	Gaze Xeroform™	Semanal	Não mensurado	Não mensurado	32 vs 48 dias (p <0, 01)	



### **10.1. Avaliação global das contribuições**

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário o plenário concordou que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial. Ressaltou-se que o curativo de biocelulose é eficaz, custo-efetivo e econômico para o tratamento de úlceras venosas crônicas. Entretanto, os procedimentos de curativos previstos na Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP), atualmente podem contemplar a tecnologia em análise.

## **11. DELIBERAÇÃO FINAL**

Os membros da CONITEC presentes em sua 62ª reunião ordinária, no dia 06 de dezembro de 2017, deliberaram por unanimidade não recomendar a criação do novo procedimento - Curativo de biocelulose para o tratamento de pacientes com lesões de pele e queimaduras de 2º grau, ferimentos com perda de pele e área doadoras de enxerto.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 309/2017.





## 12. DECISÃO

### PORTARIA Nº 5, DE 24 DE JANEIRO DE 2018

Torna pública a decisão de não criar procedimento específico para o uso do curativo de biocelulose para o tratamento de pacientes com lesões de pele e queimaduras de 2º grau, ferimentos com perda de pele e área doadoras de enxerto no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Não criar procedimento específico para o uso do curativo de biocelulose para o tratamento de pacientes com lesões de pele e queimaduras de 2º grau, ferimentos com perda de pele e área doadoras de enxerto no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art.2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art.3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

**MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN**



### 13.REFERÊNCIAS

1. Peck MD. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: distribution and risk factors. *Burns*. 2011;37:1087–100.
2. Biscegli TS, Benati LD, Faria RS, Boeira TR, Cid FB, Gonsaga RAT. Perfil de crianças e adolescentes internados em Unidade de Tratamento de Queimados do interior do estado de São Paulo. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(3):177-82.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Cartilha para tratamento de emergência das queimaduras. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
4. Cruz BF, Cordovil PBL, Batista KNM. Perfil epidemiológico de pacientes que sofreram queimaduras no Brasil: revisão de literatura. *Rev Bras Queimaduras*. 2012;11(4):246-50.
5. Singer AJ, Beto L, Singer DD, Williams J, Thode HC Jr, Sandoval S. Association between burn characteristics and pain severity. *Am J Emerg Med*. 2015;33(9):1229-31.
6. Saeidinia A, Keihanian F, Lashkari AP, Lahiji HG, Mobayyen M, Heidarzade A, et al. Partial-thickness burn wounds healing by topical treatment: A randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and centiderm. *Medicine*. 2017;96(9):61-8.
7. Helvig EI. Managing thermal injuries within. *WOCN practice. Wound Care*. 2002;29(2):76-82.
8. Ungureanu M. Concepts in local treatment of extensive paediatric burns. *J Med Life*. 2014;7(2):183-91.
9. Czaja W, Krystynowicz A, Bielecki S, Brown RJ. Microbial cellulose — the natural power to heal wounds. *Biomaterials*. 2006;27(2):145–51.
10. Blome-Eberwein S, Johnson RM, Miller SF, Caruso DM, Jordan MH, Milner S, et al. Hydrofiber dressing with silver for the management of split-thickness donor sites: a randomized evaluation of two protocols of care. *Burns*. 2010;36(5):665–72.
11. De Souza SC, Briglia C, Mendonça M. Use of polyurethane foam dressings on skin graft donor sites. *Rev. Bras. Cir. Plast*. 2014;29(1):136-41
12. Jockenhöfer F, Gollnick H, Herberger K, Isbary G, Renner R, Stücker M, Valesky E, Wollina U, Weichenthal M, Karrer S, Kuepper B, Roesch A, Dissemond J. Aetiology, comorbidities and cofactors of chronic leg ulcers: retrospective evaluation of 1 000 patients from 10 specialised dermatological wound care centers in Germany. *Int Wound J*. 2016 Oct;13(5):821-8.
13. Gouillet de Rugy C<sup>1</sup>, Lazareth I<sup>2</sup>, You C<sup>3</sup>, Stansal A<sup>3</sup>, Priollet P<sup>3</sup>. Skillful care for chronic vascular wounds. *J Mal Vasc*. 2016 Sep;41(5):335-46.



14. National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevention and treatment of pressure ulcers: quick reference guide. Emily Haesler (Ed.). Cambridge Media: Osborne Park, Western Australia; 2014).
15. Borghardt AT , Prado TN, Bicudo SDS, De Castro DS , Bringunte MEO. Pressure ulcers in critically ill patients: incidence and associated factors. Rev Bras Enferm [Internet]. 2016 mai-jun;69(3):460-7.
16. Cooper L<sup>1</sup>, Vellodi C, Stansby G, Avital L. The prevention and management of pressure ulcers: summary of updated NICE guidance. J Wound Care. 2015 Apr;24(4):179-81.
17. Biocompatibility of Bacterial Cellulose Based Biomaterials. Fernando G. Torres, Solene Commeaux, Omar P. Troncoso. J Funct Biomater. 2012 Dec; 3(4): 864–878.
18. Lina Fua, Jin Zhanga, Guang Yang. Present status and applications of bacterial cellulose-based materials for skin tissue repair. Carbohydrate Polymers 92 (2013) 1432–1442.
19. Klemm, D., Schumann, D., Kramer, F., Hessler, N., Hornung, M., Schmauder, H. P., et al. (2006). Nanocelluloses as innovative polymers in research and application. Polysaccharides, 205, 49–96.
20. Cavalcanti LM<sup>1</sup>, Pinto FCM<sup>2</sup>, Oliveira GM<sup>3</sup>, Lima SVC<sup>2</sup>, Aguiar JLA<sup>2</sup>, Lins EM<sup>1</sup>. Efficacy of bacterial cellulose membrane for the treatment of lower limbs chronic varicose ulcers: a randomized and controlled trial. Rev col bras cir. 2017 jan-feb;44(1):72-80.
21. Oscar M. Alvarez; Mayank Patel; Juanita Booker; Lee Markowitz. Effectiveness of a Biocellulose Wound Dressing for the Treatment of Chronic Venous Leg Ulcers: Results of a Single Center Random. Wounds. 2004;16(7):224-233.
22. Dini V, Romanelli M; Andriessen A; Barbanera S; Bertone MS; Brilli C; Abel M.
23. Improvement of per ulcer skin condition in venous leg ulcer patients: prospective, randomized, controlled, single-blinded clinical trial comparing a biosynthetic cellulose dressing with a foam dressing. Adv Skin Wound Care. 2013 Aug;26(8):352-9.
24. Solway DR, Consalter M, Levinson DJ. Microbial cellulose wound dressing in the treatment of skin tears in the frail elderly. Wounds. 2010 Jan;22(1):17-9.
25. Solway DR, Clark WA, Levinson DJ. A parallel open-label trial to evaluate microbial cellulose wound dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. Int Wound J. 2011 Feb; 8(1):69-73.
26. Alguire PCM, B.M. Medical management of lower extremity chronic venous disease. 2017 [acesso 13 setembro de 2017]. In: UptoDate [Internet].
27. Michaels JA, Campbell B, King B, Palfreyman SJ, Shackley P, Stevenson M. Randomized controlled trial and cost-effectiveness analysis of silver-donating



- antimicrobial dressings for venous leg ulcers (VULCAN trial). *The British journal of surgery*. 2009;96(10):1147-56.
28. ALVAREZ, O. M. et al. An RCT to compare a bio-cellulose wound dressing with a non-adherent dressing in VLU. *Journal of Wound Care*, v. 21, n. 9, p. 448–453, set. 2012.
29. Wipke-Tevis, D. D. et al. Prevalence, incidence, management, and predictors of venous ulcers in the long-term-care population using the MDS. *Advances in Skin & Wound Care*, v. 13, n. 5, p. 218–224, out. 2000.
30. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas - Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação; 2014.
31. JUNIOR, O. L. et al. Qualidade de vida em pacientes com lesões ulceradas crônicas na insuficiência venosa de membros inferiores. *Cir. vasc. angiol*, v. 17, n. 1, p. 21126, fev. 2001.
32. BORGES, E. L. et al. Prevention of varicose ulcer relapse: a cohort study. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 29, n. 1, p. 9–16, fev. 2016.