UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM

FLÁVIA FIRMINO

**EFICÁCIA DA CELULOSE OXIDADA REGENERADA NO CONTROLE DO
SANGRAMENTO DE FERIDAS NEOPLÁSICAS MALIGNAS DECORRENTES DE
CÂNCER DE MAMA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

SÃO PAULO

2019

FLÁVIA FIRMINO

**EFICÁCIA DA CELULOSE OXIDADA REGENERADA NO CONTROLE DO
SANGRAMENTO DE FERIDAS NEOPLÁSICAS MALIGNAS DECORRENTES DE
CÂNCER DE MAMA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Versão corrigida da Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto – PROESA - da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Vera Lúcia Conceição de Gouveia Santos (EE-USP)

VERSÃO CORRIGIDA

A versão original encontra-se disponível na Biblioteca da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo.

São Paulo

2019

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Catálogo na Publicação (CIP)

Biblioteca “Wanda de Aguiar Horta”

Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Firmino, Flávia

Eficácia da celulose oxidada regenerada no controle do sangramento de feridas neoplásicas malignas decorrentes de câncer de mama: ensaio clínico randomizado / Flávia Firmino. São Paulo, 2019.

142 p.

Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Conceição de Gouveia Santos

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

1. Neoplasias mamárias. 2. Ensaio clínico controlado randomizado. 3. Ferimentos e lesões. 4. Enfermagem oncológica. 5. Cuidados paliativos. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada por Fabiana Gulin Longhi Palacio (CRB-8: 7257)

Dedicatória

Aos profissionais de saúde, de qualquer lugar do mundo que, com suas mãos, mentes e corações, nos caminhos do ensino e da pesquisa, contribuem para a assistência às mulheres acometidas pelo câncer de mama.

Agradecimentos

*À Prof^a Doutora Vera Lucía Conceição de Gouveia Santos,
que me orientou no desenvolvimento deste estudo e, neste
caminhar, enriqueceu-me com seus conhecimentos, sua
crítica, seu posicionamento e tantas outras questões
inerentes ao mundo do ensino, da pesquisa... e da vida. Para
além desta tese, meus agradecimentos por tornar realidade
a Enfermagem em Estomaterapia no Brasil.*

A todos os pacientes que participaram deste estudo. Minha eterna gratidão, respeito e compromisso pelas histórias atrás de cada ferida sangrante.

Às enfermeiras dos Hospitais de Câncer III e IV do Instituto Nacional de Câncer, pelo auxílio no recrutamento dos pacientes do estudo.

Às técnicas de enfermagem do Serviço de Pronto-Atendimento (SPA) do Hospital de Câncer IV – INCA Cristina Fonseca, Patrícia da Luz, Marisete Ruas, pelo otimismo que me depositaram nos momentos mais difíceis desta coleta de dados.

À enf. Vilma Gárcia Monteiro, que foi minha chefe direta na maior parte do tempo no desenvolvimento deste estudo; pela compreensão e apoio concreto.

A todas as enfermeiras do Serviço de Internação Hospitalar do HC IV – que dividiram entre si a carga de trabalho durante meu necessário período de ausência.

Aos colegas de trajetória comum da EEUSP: Juliano Santos, Carime Flório, Sônia Benavente, Ramon Oliveira, Juliana Chaves, pela parceria, cumplicidade e discussões profícuas inerentes ao mundo dos alunos.

A todos os colegas do Grupo de Pesquisa em Estomaterapia da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo – EEUSP.

Aos funcionários da Biblioteca da EEUSP, por facilitarem o caminhar dos alunos nos momentos mais importantes.

Ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, pelo fornecimento do material e exames inerentes ao estudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES e ao PROESA, pelo patrocínio de minha participação no 15 th World Congress of the European Association for Palliative Care, em Madri, e da visita técnica ao Hospital de Manacor, Ilhas Baleares, e por subsidiarem a tradução do artigo de revisão sistemática oriundo desta pesquisa.

A amigos queridos: Maurício Ramos, Sérgio e Valéria, Sueli Benato, Anelise Fonseca e Eunice Lima pela parceria, pelos abraços, incentivos e colaboração.

A meu marido Márcio Jacques de Moraes, pelo caminhar junto, pelo incentivo, pelo amor...

E, finalmente... à minha família: Roberta Gonçalves, minha mãe; aos irmãos Rafael Firmino, Andréa Chagas, Ana Carolina Firmino, pelo apoio incondicional.

Ainda com intenso sentimento, agradeço a meu pai, Elson Firmino, que partiu no decurso do desenvolvimento deste estudo... sem tempo de saber de minha gratidão, sem tempo de saber que estava tão perto de concluir este estudo... Mas deixou comigo suas palavras de incentivo.

"Olhe para as estrelas e não para os seus pés. Tente entender o que você vê e imagine o que faz o universo existir. Seja curioso."

Stephen Hawking

Nome: Flávia Firmino

Título: Eficácia da celulose oxidada regenerada versus alginato de cálcio no controle do sangramento de feridas neoplásicas malignas decorrentes de câncer de mama: ensaio clínico randomizado

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Orientadora: Profa. Dra. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Firmino F. Eficácia da celulose oxidada regenerada versus alginato de cálcio no controle do sangramento de feridas neoplásicas malignas decorrentes de câncer de mama: ensaio clínico randomizado [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem; 2019.

RESUMO

Introdução: Feridas neoplásicas malignas (FNM) apresentam sangramento decorrente da angiogênese tumoral ou do rompimento de vasos sanguíneos adjacentes. Ainda hoje, a hemostasia tópica é orientada pela opinião de especialistas tendo como curativo padrão o alginato de cálcio (AC). A celulose oxidada regenerada (COR) é um hemostático cirúrgico e também está indicada para hemostasia em FNM. Não há fortes evidências sobre o emprego destes na hemostasia clínica de FNM. **Objetivo geral:** Avaliar a eficácia da COR versus o AC no controle do sangramento de FNM decorrente de câncer de mama. **Método:** Ensaio clínico randomizado, estratificado, paralelo, controlado, aberto, unicêntrico, conduzido entre outubro de 2017 e agosto de 2018, recrutando pacientes no Instituto Nacional de Câncer – INCA. Selecionaram-se 13 mulheres ao grupo AC e 15 ao grupo COR com FNM sangrantes, decorrentes de câncer de mama, com idade igual ou superior a 18 anos. Os principais critérios de exclusão foram: presença de sangramento arterial, comorbidades hematológicas e participação anterior no mesmo estudo. As principais variáveis dependentes foram: obtenção de hemostasia, tempo total para hemostasia (TTH), ressangramento e quantidade de produtos hemostáticos utilizados. As principais variáveis independentes foram: número de plaquetas, coagulograma, estadiamento do tumor, da FNM e do sangramento. A hipótese afirmou haver diferença média de 5 minutos na utilização da COR comparada ao AC. A intervenção consistiu na aplicação dos produtos, de acordo com a randomização (por envelopes opacos) e contagem do TTH, precedida de coleta de sangue, aferição de sinais vitais e avaliação da ferida e sangramento. O desfecho primário foi o TTH e os secundários: proporção de mulheres que alcançaram hemostasia até 20 minutos; hemostasia aos 3, 5 e 10 minutos, ressangramento e quantidade de hemostáticos. Aplicou-se estatística descritiva para as variáveis nominais e ordinais, por meio de frequências absolutas; para as contínuas: média e desvio-padrão. Os desfechos foram avaliados pelo modelo de riscos de Cox, curva Kaplan Meier e teste Long-rank, para o TTH. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do INCA (Parecer número: 2.2286.120) e da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo – EEUSP (Parecer número: 2.286.120). **Resultados:** O TTH apresentou mediana 30,4 (IC 95%: 21,7 – limite superior impreciso) no grupo AC e mediana 30,1 (IC 95%: 18,6 – 189) no grupo COR, sem significância estatística ($p=0,894$). Aos 3 minutos, 92 % (12/13) pacientes do grupo AC alcançaram a hemostasia e 85% (12/14) no grupo COR. No 5º minuto, os resultados se mantiveram em ambos os grupos e no 10º minuto, 100% (13/13) alcançaram a hemostasia no grupo AC e 93% (13/15) no grupo COR. Houve dois ressangramentos no grupo COR. Foram gastos 16 hemostáticos no grupo AC e 36 no grupo COR. Não houve danos/efeitos adversos. **Conclusões:** Não houve evidência de diferença de eficácia hemostática entre os grupos. Sugerem-se novos estudos com amostras maiores.

Palavras-chave: Hemostáticos. Neoplasias das mamas. Ensaio Clínico Controlado Aleatório. Ferimentos e Lesões. Enfermagem Oncológica. Enfermagem de Cuidados Paliativos na Terminalidade da Vida.

Firmino F. Efficacy of oxidized regenerated cellulose versus calcium alginate in the control of bleeding from malignant wounds in breast cancer: a Randomized Clinical Trial [thesis]. São Paulo: "Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem"; 2019.

ABSTRACT

Introduction: Malignant wounds (MW) present bleeding due to tumor angiogenesis or the rupture of adjacent blood vessels. Topical hemostasis is recommended by expert opinion. Regenerated oxidized cellulose (ROC) and alginate calcium (AC) are indicated for surgical hemostasis and there is no robust evidence for its use in the control of MW bleeding. **Overall objective:** To evaluate the efficacy of ROC versus AC in the control of bleeding in malignant wounds due to breast cancer. **Method:** A randomized, stratified, parallel, controlled, open, unicentric clinical trial was conducted from October 2017 to August 2018, recruiting patients at the National Cancer Institute – INCA. We selected 13 women for the control group and 15 for the ROC group, with bleeding MW due to breast cancer, aged 18 years or older. The main exclusion criteria were: presence of arterial bleeding or contraindication to topical hemostasis, hematological comorbidities and previous participation in the same study. The main dependent variables were: hemostasis, total time for hemostasis (TTH), rebleeding and amount of hemostatic products used. The main independent variables were: number of platelets, coagulogram, and tumor, MW and bleeding staging. The hypothesis stated that there was an average difference of five minutes in the use of ROC compared to the standard dressing. The intervention consisted of random (using opaque envelopes) administration of the products and TTH counting, preceded by blood collection, vital signs measurement and evaluation of the wound and bleeding. The primary endpoint was TTH; secondary endpoints were: proportion of women who achieved hemostasis before 20 minutes, hemostasis at three, five and 10 minutes, rebleeding and amount of hemostatic dressings used. Descriptive statistics were applied for nominal and ordinal variables, by means of absolute frequencies; for the continuous ones: mean and standard deviation. The endpoints were evaluated using the Cox risk model, Kaplan Meier curve and Long-rank test for the TTH. The study was approved by the Research Ethics Committees of INCA (Opinion number: 2.2286.120) and the School of Nursing of the University of São Paulo – EEUSP (Opinion number: 2.286.120). **Results:** TTH was median of 30.4 (95% CI: 21.7 – imprecise upper limit) in the AC group and median of 30.1 (95% CI: 18.6 – 189) in the ROC group. The mean difference between the groups was 0.5 minutes, with no statistical significance ($p = 0.897$). At 3 minutes, 92% (12/13) patients in the AC group and 85% (12/14) of the ROC group had reached hemostasis. From In the 5 minute the result remained and from minutes 10, 100% (13/13) achieved haemostasis in the AC group and 93% (13/15) in the ROC group. There were two rebleedings in the ROC group. Eighteen hemostatic dressings were used in the control group and 34 in the ROC group. There were no damages/adverse effects. **Conclusions:** There was no evidence of a difference in hemostatic efficacy between groups. Further studies with larger samples are suggested.

Keywords: Hemostatics. Breast Neoplasms. Randomized Controlled Trial. Wounds and Injuries. Oncology Nursing. Hospice and Palliative Care Nursing.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Massa tumoral vegetante em mama esquerda com sua imagem axial do planejamento radioterapico.....	24
Figura 2	Formação de vasos sanguíneos nas FNM, a partir de células progenitoras:neovasculogênese	27
Figura 3	Processo de angiogênese no microambiente tumoral.....	28
Figura 4	Fotografia de uma FNM decorrente de câncer de mama.....	28
Figura 5	Fotografias ilustrativas de sangramento leve (A) e de tecido friável (B) de uma Ferida Neoplásica Maligna mamária.	30
Figura 6	Ilustração do curativo de alginato de cálcio utilizado no estudo	46
Figura 7	Ilustração do hemostático tópico cirúrgico utilizado no estudo.....	47
Figura 8	Fluxograma do ECR.....	49
Figura 9	Fluxograma de pacientes no estudo	69
Figura 10	Hemostasia das FNM ao longo do tempo	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Mulheres com FNM sangrantes decorrentes de câncer de mama, de acordo com o hospital e a unidade de origem.....	70
Tabela 2	Características demográficas e clínicas das mulheres com FNM sangrantes decorrentes de câncer de mama	71
Tabela 3	Características histopatológicas e estadiamento do tumor	73
Tabela 4	Distribuição das mulheres, conforme o tratamento oncológico recebido	74
Tabela 5	Características das FNM sangrantes decorrentes de câncer de mama	75
Tabela 6	Características do sangramento das FNM decorrentes de câncer de mama	76
Tabela 7	Resultados dos marcadores sanguíneos das mulheres com FNM sangrantes decorrentes de câncer de mama	78
Tabela 8	Valores correspondentes aos sinais vitais de mulheres com FNM sangrantes decorrentes de câncer de mama	80
Tabela 9	TTH de FNM sangrantes decorrentes de câncer de mama	81
Tabela 10	Análise multivariada das variáveis independentes exploratórias (Modelo de Cox) para hemostasia em FNM sangrantes em mulheres acometidas pelo câncer de mama	83
Tabela 11	Probabilidade de alcance de hemostasia de FNM sangrantes em mulheres acometidas pelo câncer de mama	84
Tabela 12	Distribuição das mulheres que alcançaram hemostasia de FNM mamárias conforme tipo de tratamento hemostático, tempo de hemostasia e porcentagem	85

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Hierarquia de níveis de evidência científica e grau de recomendação	31
Quadro 2	Tipos de intervenção tópica e classificação das evidências científicas dos estudos que investigaram o controle de sangramento em FNM decorrentes de câncer de mama	32
Quadro 3	Alocação prevista de pacientes no estudo, conforme estratos e grupos	53
Quadro 4	Tempos de hemostasia alcançados pela COR informados nos estudos de hemostasia cirurgica e proporção de pacientes que os alcançaram.....	91

LISTA DE SIGLAS

AC	Alginato de cálcio
AD	Assistência domiciliar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
bFGF	Fator de crescimento fibroblástico básico
CDI	Câncer ductal infiltrante ou invasivo
CEBM	Center for Evidence-Based Medicine
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMLA	Câncer de mama localmente avançado
CO ₂	Dióxido de carbono
COBBANA	Control of bleeding after bypass anastomoses
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COR	Celulose oxidada regenerada
CVC-TI	Cateter venoso central totalmente implantado
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio-padrão
ECR	Ensaio clínico randomizado
EEUSP	Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo
ER	Erro-padrão
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência cardíaca
FNM	Ferida neoplásica maligna
FR	Frequência respiratória
g/dL	Gramas/decilitros
G1	Grau 1
G3	Grau 3
HC III	Hospital de Câncer 3

HC IV	Hospital de Câncer 4
HCP	Hospital de Câncer de Pernambuco
HM	Hemáceas
HT	Hematócrito
IC	Intervalo de confiança
ID	Número de identificação
INCA	Instituto Nacional de Câncer
INR	Razão normalizada internacional
JWC	Journal Wound Care
k/uL	Kilolitro por metro cúbico
LI	Limite inferior do intervalo de confiança de 95%
LS	Limite superior do intervalo de confiança de 95%
NO	Óxido nítrico
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistêmica
PASS	Power analysis and sample size system
PRSP	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
PTTa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
ReBec	Rede Brasileira de Ensaios Clínicos
SPA	Serviço de Pronto-Atendimento
T	Temperatura
TAP	Tempo de protrombina ativada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TTH	Tempo total de hemostasia
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	O Câncer de Mama	21
1.2	Epidemiologia das FNM	23
1.3	Desenvolvimento das FNM	23
1.3.1	Sinais e sintomas.....	24
1.3.2	Sandramento nas FNM.....	26
1.4	Hemostasia tópica nas FNM mamárias: Revisão de literatura.....	31
1.5	Celulose oxidada regenerada	36
1.6	Alginato de cálcio	37
1.7	Justificativa.....	38
2	OBJETIVOS	39
2.1	Objetivo Geral	40
2.2	Objetivos específicos	40
3	HIPÓTESE	41
4	MÉTODOS	43
4.1	Aspectos Técnicos	44
4.2	Local do estudo.....	44
4.3	Desenho.....	45
4.3.1	Produtos a serem testados nas intervenções do estudo	46
1)	Alginato de cálcio	46
2)	Celulose oxidada regenerada	46
4.3.2	Segurança para uso.....	47
4.4	Fluxograma do estudo	48
4.5	População e amostra	50
4.6	Recrutamento e seleção das participantes	50
4.6.1	Critérios de inclusão	51
4.6.2	Critérios de exclusão	51
4.7	Cegamento e mascaramento	52
4.8	Grupos	52
4.9	Randomização	52
4.10	Procedimentos para a coleta de dados	54

4.10.1 Capacitação dos profissionais para a coleta de dados	54
4.10.2 Instrumentos utilizados na coleta de dados	54
4.10.3 Coleta dos dados	56
4.11 Protocolo	59
4.12 Variáveis	61
4.13 Desfechos	62
4.13.1 Definições operacionais para avaliação dos desfechos.....	62
4.14 Análise estatística dos dados.....	64
4.15 Outras informações	65
5 RESULTADOS	67
6 DISCUSSÃO	87
7 CONTRIBUIÇÕES, LIMITAÇÕES E RECOMENDAÇÕES	94
8 CONCLUSÃO.....	97
REFERÊNCIAS.....	99
APÊNDICES.....	113
Apêndice A – Quadro de Distribuição do número de artigos pelas bases de dados consultadas na busca de artigos referentes à hemostasia clínica de feridas neoplásicas malignas. São Paulo, 2018.....	114
Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	116
Apêndice C - Ficha de Coleta de Dados	120
Apêndice D - Escala de Intensidade de Sangramento.....	125
ANEXOS	126
Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer.....	127
Anexo B - Parecer Consubstanciado do CEP Escola de Enfermagem USP	128
Anexo C - Parecer Consubstanciado do CEP Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva- INCA	133
Anexo D - Estadiamento classificatório das feridas neoplásicas	141
Anexo E - View Letter - Journal of Wound Care.....	142

1 INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

As feridas neoplásicas malignas (FNM) são formadas em decorrência do rompimento da pele pela proliferação descontrolada de células malignas que se infiltram no epitélio tegumentar¹. A infiltração pode ocorrer a partir de tumores primários ou metastáticos¹⁻². No câncer de mama, é comum a FNM suceder pela progressão local do tumor, embora possa se verificar também pela progressão de metástase cutânea nas regiões torácica, dorsal e abdominal^{1,3-5}.

Consistem em feridas complexas, disformes, exsudativas, fétidas e muito dolorosas, com alta carga bacteriana, fragilidade de bordas e leito friável. Seus sintomas característicos são a dor, o sangramento, o exsudato e o odor. Por estarem associadas ao desenvolvimento de câncer, são consideradas feridas crônicas, com chances de cicatrização dependente do controle ou cura da doença subjacente. Assim sendo, cursam com piora da degemeração tecidual no decorrer da fase final da vida^{1,6}. Desta forma, as FNM impactam dramaticamente na qualidade de vida e bem-estar social dos pacientes e seus familiares por aumentar a sobrecarga de sofrimento físico e psicossocial, levando o paciente ao isolamento de sua vida social mais ativa e imputando ao familiar cuidar de um ente querido desfigurado e com presença de sintomas tão importantes, como o odor e o sangramento⁷⁻⁹.

Apesar disso, são feridas pouco investigadas em toda a literatura mundial e não há formas devidamente padronizadas de controle de seus sinais e sintomas^{6,10-11}. Pesquisas qualitativas demonstram que pacientes e familiares aprendem a lidar com os sinais e sintomas dessas feridas por tentativa e erro e sentem-se sozinhos nessa terrível experiência^{7-8,12}. Outras pesquisas apontam que enfermeiros demonstram déficits importantes em relação às principais medidas assistenciais, como escolha de curativo e controle de sinais e sintomas das FNM, buscando adaptar seus conhecimentos a partir de outros acumulados na experiência de cuidar de pacientes com feridas de outras etiologias, mais frequentes na prática clínica, como as lesões por pressão¹³⁻¹⁴. Trata-se, assim, de uma área carente de abordagens investigativas, tanto na área da prática como no ensino e pesquisa.

As FNM mamárias são, particularmente, associadas a câncer de mama localmente avançado (CMLA), que é o câncer de mama nos estadiamentos II (quando com tamanho acima de 4 centímetros), III e IV com ou sem metástases, ainda que nem todos estes tipos de câncer tenham necessariamente FNM^{2,15-16}.

O CMLA corresponde a cerca de 10% e 30% dos novos casos de câncer diagnosticados no mundo³. Nos países desenvolvidos, tais casos compreendem entre 10% e 20%¹⁷. Estudo desenvolvido em hospital brasileiro, em São Paulo, identificou incidência de 15,75% de CMLA¹⁸. No entanto, o estudo não informou presença ou ausência de FNM.

Esse tipo de tumor vem se tornando mais frequente em decorrência do aumento da prevalência de câncer de mama, sobretudo nos países em desenvolvimento, nos quais, por precariedade de recursos na Saúde, os pacientes têm acesso tardio ao tratamento¹⁹⁻²⁰. Literatura internacional estima que cerca de 50% de cânceres de mama em países em desenvolvimento já apresentam FNM, quando do diagnóstico da doença¹⁶.

1.1 O CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é o tipo mais frequente na população feminina em todo o mundo, excluindo-se o de pele²². Para 2018, o Globocan (Global Cancer Observatory – base de dados mundial de câncer) estimou a ocorrência de 18,1 milhões de casos novos de câncer no mundo e 9,6 milhões de mortes dele decorrentes. Dentre os casos novos, 8,7 milhões acometerão mulheres, dos quais 2,1 milhões serão cânceres de mama (11,6% do total), com incidência de 24,2% e mortalidade de 15%. Será o mais incidente e o de maior taxa de mortalidade na população feminina global²³⁻²⁴.

No Brasil, para o biênio 2018/2019, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou a ocorrência de 59.700 casos novos/ano, com risco estimado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres²².

Sobrevida superior a 5 anos vem aumentando paulatinamente nas mulheres ao redor do mundo. Mas, nos países em desenvolvimento, esta taxa ainda se encontra abaixo de 40%, e nos desenvolvidos, está acima dos 80%²⁵⁻²⁶. Para a América Latina, estima-se taxa entre 50% e 70%²⁷. Estudo desenvolvido em Goiânia identificou que a sobrevida de 10 anos para mulheres acometidas pelo câncer de

mama foi 56,3%²⁸. Outro estudo desenvolvido na região norte de Minas Gerais, identificou estimativa de 76,3% para a sobrevida de 5 anos.

O desenvolvimento de câncer decorre de instabilidades genômicas e alterações no ciclo celular que conferem às células a capacidade de se multiplicar de forma anormal, descontrolada e, conseqüentemente, invadir e destruir tecidos vivos³⁰.

A definição mais atual considera que o câncer seja:

um termo genérico que agrupa um conjunto de mais de 200 doenças que guardam características comuns e ao mesmo tempo extremamente diferentes em termos de origem genética e histopatológica, progressão, agressividade, prognóstico e resposta ao tratamento ^{31:5}.

Acredita-se que o câncer de mama tenha origem na resposta das células do tecido mamário ao estrogênio³². Mas, outras descobertas postulam a influência de expressões irregulares de moléculas, como as supressoras de tumores, reguladoras do ciclo celular e de formação de tecidos, que se encontram silenciadas na ocorrência de alguns subtipos de câncer de mama e aumentadas em outros³³.

As características histopatológicas desse tipo de câncer vem se tornando relevantes no entendimento do desenvolvimento de tumores malignos, conforme a definição mais atual da doença. Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI), ou invasivo, é o tipo mais comum. A avaliação histopatológica considera também as alterações celulares e a contagem de mitoses das células malignas, sendo a variância entre os graus 1 a 3, indicativos de piora escalonada de prognóstico (G1 a G3)³⁴⁻³⁵.

A capacidade da célula maligna expressar ou não receptores para estrogênio e progesterona³⁶⁻³⁷, bem como de expressarem receptores de fator de crescimento epidérmico humano, conhecido como gene c-er-2 ou HER 2³⁸⁻⁴⁰ e expressão do marcador celular Ki67 também são indicadores de prognóstico⁴¹. Em especial, o Ki 67, proteína preditora de invasão celular linfocascular, sua expressão (medida em percentagem) está associada ao poder de invasão de câncer nos tecidos, proliferação metastática, piora de prognóstico e diminuição de sobrevida⁴¹⁻⁴².

Desse modo, um paciente com negatividade para os receptores citados e com elevado percentual de Ki 67 terá pior prognóstico terapêutico, quando comparado às demais condições histopatológicas possíveis, o que pode vir a ter influência nas taxas de sobrevida e ocorrência de FNM, dado o perfil de evolução local agressiva

que o tumor pode apresentar em função dos receptores e proteínas expressados^{37-38,42}.

Embora seja comum entre os clínicos o conceito de que a ferida (FNM) é o reflexo da progressão da doença, fato também reconhecido na literatura internacional^{1,43-44} poucos, porém, sucessivos estudos vêm mostrando que a FNM não está associada à diminuição de sobrevida^{2,45-48}. No entanto, os estudos não são homogêneos em suas formas de seleção e avaliação clínica de pacientes e histologia dos tumores.

1.2 EPIDEMIOLOGIA DAS FNM

A literatura reporta a estimativa de que entre 5% e 10% dos pacientes com câncer avançado podem apresentá-las, sendo as mamas (47% a 62%) seguidas de cabeça e pescoço (33% a 24%), genitália (3%), região dorsal (3%) e outras (8%), as partes do corpo mais afetadas^{6,11,49-50}. Estes dados consolidaram-se na literatura, como um modelo de ocorrência topográfica das FNM⁵¹⁻⁵². No entanto, tratam-se de dados de países desenvolvidos, podendo haver diferença entre os de países em desenvolvimento.

Estudo de perfil epidemiológico, conduzido pelo INCA em sua unidade de cuidados paliativos, informou atendimento de 13.256 pacientes entre janeiro de 2007 e 2009, com incidência de 49% de FNM, variando entre 10% e 17% em acometidos por câncer de mama⁵³.

Outro estudo brasileiro semelhante, que visou a identificar e a discutir o perfil sócio-demográfico e de saúde de pacientes que apresentavam FNM atendidos no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), no período entre junho e agosto de 2013, identificou 51 pacientes, dos quais 12 (23,4%) tinham FNM decorrentes de câncer de mama⁵⁴.

1.3 DESENVOLVIMENTO DAS FNM

O desenvolvimento das FNM está relacionado ao processo de crescimento e desenvolvimento do próprio tumor no curso da doença maligna¹⁻².

Ao longo de seu processo evolutivo, a FNM não tem aspecto uniforme. Enquanto partes do tumor encontram-se na fase proliferativa, outras seguem em processo de degeneração, pela falência orgânica da arquitetura vascular débil que o tumor promove para sua nutrição local⁵⁵.

De acordo com a forma visual que o tumor apresenta em decorrência do processo oncogênico, diversos nomes vêm sendo empregados na prática clínica, como ferida vegetante, ulcerativa, cavitária, exofítica, em aspecto de couve-flor, dentre outros. A terminologia “ferida tumoral” é uma das mais comuns^{52,57}. Na literatura internacional, emprega-se o termo “fungating” como referência às feridas que exibem massa tumoral mais proeminente, o que corresponderia ao termo “vegetante” ou em aspecto de couve-flor⁵⁶⁻⁵⁸.

Os dados da figura a seguir ilustram FNM decorrente de câncer de mama em estadiamento IV.

Figuras 1 – Massa tumoral vegetante em mama esquerda com sua imagem axial do planejamento radioterápico

Fonte: Quackenbusch K, Amini A, Fischer CM, Rabinovitch R, 2016⁵⁸.

Figura 1B

Figura 1A

Os dados da Figura 1A mostram massa tumoral exofítica e os da Figura 1B que a massa está comprometendo a parede torácica em decorrência da progressão local da doença.

1.3.1 Sinais e sintomas

A literatura aponta o sangramento como sinal e sintoma de menor frequência e pouco estudado na literatura corrente^{1,59}.

Estudo epidemiológico canadense¹¹, envolvendo 67 pacientes com FNM de diferentes etiologias (16/ 34 com câncer de mama), identificou a dor como o sintoma mais prevalente (31,3%), seguido de efeito massa, ou seja, imobilidade em decorrência do tamanho da massa tumoral (23,9%), distresse (19,4%), exsudato (17,9%), odor (11,9%), prurido (6%), sangramento (6%) e crostas (1,5%).

O estudo desenvolvido na unidade de cuidados paliativos do INCA⁵³, anteriormente citado, encontrou frequência de 33% de sangramentos decorrentes de FNM em pacientes do setor de internação hospitalar da respectiva unidade.

Estudo brasileiro⁵⁴ desenvolvido para caracterizar pacientes apresentando FNM por diversos tipos de câncer, em Pernambuco, também identificou a dor como principal sintoma das FNM, com prevalência de 89,1%, seguido de exsudato (84,3%), e odor (70,3%). O sangramento foi quantificado como exsudato sanguinolento. Em outro estudo brasileiro⁶⁰, desenvolvido para caracterizar o perfil de FNM decorrentes especificamente de câncer de mama, por meio de revisão de prontuários (N=62), detectou o sangramento em 22 pacientes (35,4%), seguindo-se de dor (20/ 32,2%), necrose (13/ 20,9%), prurido (7/ 11,3%), infecção (7/ 11,3%), odor (5/ 8,1%) e descamação (1/ 1,6%).

A dor nas FNM pode ser justificada por lesão química, compressão por edema e destruição de fibras nervosas pelo crescimento do tumor^{1,6}.

Estudo prospectivo, conduzido no Japão⁶¹ para investigar a relação de dor com FNM mamárias (22 mulheres), sugeriu que a dor também é decorrente do tecido de granulação tumoral que se entremeia ao tecido normal da ferida, incluindo suas bordas^{1,61}. Outros fenômenos como processo de inflamação subjacente ao local onde o tumor se estabelece, infecções secundárias e formação de biofilme no leito da ferida intensificam o estado inflamatório das feridas crônicas e, conseqüentemente, a dor⁶²⁻⁶⁴.

O exsudato ocorre pelo processo de lise das membranas celulares e apoptose, alteração da homeostase da linfa, processo inflamatório tecidual, hiperpermeabilidade de microvascularização do tumor ao fibrinogênio e coloides do plasma e secreção de fator de permeabilidade celular, sendo resultante do processo adicional de infecção e degeneração tecidual, por meio de liberação bacteriana de proteases que decompõem o tecido necrosado^{44,65-66}. Proliferação celular ativa também estimula a produção de exsudato que, por sua vez, aumenta o processo inflamatório, fazendo com que a FNM fique circunscrita aos eventos de inflamação e

destruição tissular, assim como qualquer outra lesão do tipo crônica⁶⁴. Como complicação da drenagem exsudativa, a pele ao redor fica vulnerável à dermatite associada à umidade, o que pode ocasionar dor, aumento da infecção e da área deteriorada^{1,6,69-66}.

O odor presente nas FNM decorre do processo gradual de colonização bacteriana que se inicia com a falência gradual da rede de nutrição sanguínea do tecido tumoral, condição em que a rede de vasos neoformados não consegue prover nível de oxigenação tecidual adequado^{1,55}. A massa tumoral passa a sofrer hipoxia, colonização bacteriana, desvitalização e, por fim, a necrose tecidual se estabelece, dando origem a um intenso e rápido processo de degeneração tissular onde a FNM ocorreu^{1,67}. A microbiota bacteriana é mista, com presença de bactérias aeróbicas (como *Pseudomonas Aeruginosa* e *Staphylococcus Aureus* - MARSA), bem como anaeróbicas (como os bacteroides), responsáveis pela liberação de gases como putrescina e cadaverina, gases responsáveis pelo odor fétido nauseante e intolerável, que caracteriza as FNM^{1,6,68}.

Na prática clínica observa-se que a presença de muito exsudato e odor forte podem conduzir à manipulação frequente da FNM, resultando em dor e sangramento local.

1.3.2 Sangramento nas FNM

O sangramento tumoral de qualquer órgão é observado em decorrência dos fenômenos de angiogênese e vasculogênese, intrínsecos aos eventos de formação do estroma da massa tumoral maligna^{1,69-70}. As células malignas têm capacidade para induzir a formação de novos vasos sanguíneos a partir de células progenitoras presentes no microambiente tumoral, bem como guiar a formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. Quando se utiliza de células progenitoras, o processo denomina-se vasculogênese ou neovasculogênese; e quando se usa vasos preexistentes, o processo denomina-se angiogênese⁷¹.

Qualquer um destes processos inicia-se quando as células tumorais entram em hipoxia, com elevação de dióxido de carbono (CO₂) ou óxido nítrico (NO). Elas emitem sinal extracelular de produção de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), dentre outros, para iniciar a formação da vasculatura tumoral que irá sustentar o processo de crescimento maligno⁷¹⁻⁷³.

Destaca-se que o câncer de mama é um dos tipos de tumor maligno que mais apresentam produção de VEGF⁷⁴, o que pode ser um dos fatores responsáveis pela friabilidade tão característica de suas FNM.

Os dados da Figura 2 ilustram o processo de neovasculogênese nas FNM.

Figura 2 – Formação de vasos sanguíneos nas FNM, a partir de células progenitoras:neovasculogenese

Fonte: Pinho MSL(2005)⁷².

Assim, o tumor é nutrido por uma rede vascular neoformada e o leito tumoral fica abundantemente vascularizado⁷³, o que caracteriza a friabilidade das FNM.

Os dados da Figura 3 ilustram o processo de angiogênese no microambiente tumoral, destacando a migração e formação de vasos sanguíneos para nutrir o tumor, a partir de um vaso sanguíneo preexistente.

Figura 3 – Processo de angiogênese no microambiente tumoral

Fonte: Neto M AA, Cardim SGB, Mothê CMA, Andrade LNS(2015 p. 191)⁷³.

Os vasos neoformados, quer por angiogênese ou vasculogênese, são frágeis e ingurgitados e entremeiam-se ao tecido saudável adjacente, que facilmente se rompe^{69,75}, ocasionando o sangramento.

Os dados da figura 4 mostram uma FNM mamária com tecido friável, sangramento e início de necrose ao centro do tumor exposto sobre a pele.

Figura 4 – Fotografia de uma FNM decorrente de câncer de mama

Fonte: Arquivo pessoal da autora. Pesquisa pregressa. Autorização Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) INCA número: 132/2009 (Vide anexo A).

Uma vez que o tumor tende a se expandir, ele pode causar o rompimento de vasos intrínsecos à massa tumoral e/ou vasos adjacentes, sejam eles capilares, arteríolas, vênulas, veias ou artérias. Acredita-se que nestes vasos as plaquetas circulantes tornam-se funcionalmente deficientes, com potencial hemostático diminuído, em razão do processo neoplásico maligno que segue em desenvolvimento nos vasos sanguíneos tumorais^{1,63}.

Na avaliação global, o sangramento tumoral geralmente é mensurado por graduação quantitativa nos níveis leve a intenso, tal graduação é feita de forma subjetiva. Adicionalmente o sangramento também pode ser classificado de acordo com sua causa, sendo do tipo espontâneo, quando ocorre sem aparente causa, ou do tipo induzido, quando a FNM é intencionalmente mobilizada⁴³. Ainda, ele pode ser caracterizado pela forma como escoa dos vasos sanguíneos: em forma de vasamento, em fluxo contínuo em em jato⁷⁶. A prática clínica evidencia ainda uma possível classificação; que se faz considerando o local em que o sangramento ocorre na ferida: delimitado: quando o sangramento está bem definido em apenas uma parte da extensão da FNM; difuso: quando se encontra espalhado, ainda que centrado em apenas uma parte da ferida; ou de fundo: quando se inicia em forma de brotamento, da parte mais funda do leito da ferida.

Muitas vezes, mesmo os sangramentos leves são persistentes, como o sangramento demonstrado nas fotografias 2 A e 2 B.

Figura 5 – Fotografias ilustrativas de sangramento leve (A) e de tecido friável (B) de uma Ferida Neoplásica Maligna mamária

Fonte: Arquivo pessoal da autora. Pesquisa pregressa. Autorização CEP/INCA número: 132/2009.

A fotografia A ilustra um sangramento que teve início ao ser realizado o exame de palpação, para avaliar a mobilidade do tumor com vistas à cirurgia de mastectomia higiênica. A fotografia B ilustra uma FNM com um ponto de tecido friável, com risco de sangramento à manipulação para realização do curativo.

1.4 HEMOSTASIA TÓPICA NAS FNM MAMÁRIAS: REVISÃO DE LITERATURA

Poucos estudos vêm explorando a hemostasia clínica em FNM, de modo que faltam informações para o desenvolvimento de diretrizes baseadas em fortes evidências ¹⁰.

Especificamente em FNM mamárias, revisão sistemática de literatura, conduzida no desenvolvimento deste estudo e submetida à avaliação para publicação, identificou apenas seis estudos (6%), dentre 83 recuperados em sete base de dados indexadas (vide Apêndice A) no período de 25 a 27 de fevereiro de 2019.

Os dados foram extraídos por meio do uso de formulário específico elaborado pelos pesquisadores após reunião de consenso. Foram consideradas as seguintes variáveis: autoria, país e ano de publicação, desenho, tamanho da amostra, intervenções hemostáticas, cointervenções, critérios utilizados, desfecho, recomendação dos autores, tipo e grau de recomendação da evidência científica, conforme a hierarquia de Oxford associada ao grau de recomendação ⁷⁷⁻⁷⁸.

Quadro 1 – Hierarquia de níveis de evidência científica e grau de recomendação

Nível de evidência	Critério de graduação	Grau de recomendação
1	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados	Alta
2	Ensaio clínico randomizado ou estudo observacional com efeito dramático	Alta
3	Estudo de coorte com acompanhamento	Moderada/baixa
4	Estudos de séries de caso, caso controle, estudos controlados	Muito baixa
5	Opinião de especialistas/ baseado na razão	Muito baixa

Fonte: Tradução livre e adaptada de “Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence”. CEBM. Center for Evidence-Based Medicine. University Oxford [Internet]. UK;2016[2018;2018 nov 17]. Disponível em: <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>.⁷⁷

Ao todo, 52 pacientes participantes dos estudos primários alcançados por esta revisão foram submetidos a 10 diferentes intervenções tópicas hemostáticas em três distintas modalidades de estudos, desenvolvidos no período entre 2000 e 2014.

As intervenções tópicas estão descritas nos dados apresentados no Quadro 2.

Quadro 2 - Tipos de intervenção tópica e classificação das evidências científicas dos estudos que investigaram o controle de sangramento em FNM decorrente de câncer de mama. São Paulo, 2018

ID	Desenho/Amostra	Objetivos	Intervenção	Desfecho	Limitações	Recomendações
1	Coorte prospectiva descritiva; 32 pacientes acompanhados por 42 dias com avaliação nos dias 0,24 e 42 ⁴³ .	Avaliar o efeito do uso de vários produtos tópicos e características das feridas.	Aplicação de alginato de cálcio, hemostáticos (não especificados), adrenalina, para sangramentos espontâneos e curativos não aderentes, como os de interface composto de 100% de poliéster ou curativos impregnados com silicone.	Em D0 18%, (6) pacientes tinham sangramento espontâneo e 28% (9) tinham sangramento induzido. No sangramento espontâneo, 64% estavam controlados e 18% parcialmente ou não controlados. Em D21, aumentou a frequência de sangramento espontâneo para 28%, mas o número de controle subiu para 84%. O sangramento induzido aumentou para 7% (25) pacientes, predominando a intensidade leve. Em D42, 95% (30) pacientes não tinham nenhum sangramento espontâneo e os que tinham estavam sob controle. Houve aumento do sangramento induzido para 80% (26) pacientes com intensidade leve a moderada, destes 92% controlados e 8% com controle parcial.	Não informou o efeito de intervenção especificada pelos produtos tópicos empregados.	Empregar o uso de curativos designados para absorção do exsudato, porque a capacidade deles de hemostasia, não aderência à ferida, absorção e habilidade em proporcionar meio úmido são úteis para as FNM
Nível de evidência 3/Força de recomendação: Baixa						
2	Relato de caso ⁷⁹	Compartilhar experiência clínica.	Aplicação sequencial de nitrato de prata, gel foam, celulose oxidada, regenerada, trombina ativada com gluconato de cálcio.	Controle efetivo obtido com trombina ativada com gluconato de cálcio.	Não descreveu a forma de avaliação do sangramento e do hemostático empregado.	Checar plaquetas e distúrbios de coagulação. Considerar hemostáticos tópicos à base de trombina ativada.

continua

Quadro 2 - Tipos de intervenção tópica e classificação das evidências científicas dos estudos que investigaram o controle de sangramento em FNM decorrente de câncer de mama. São Paulo, 2018

continuação

ID	Desenho/Amostra	Objetivos	Intervenção	Desfecho	Limitações	Recomendações
3	Relato de caso ⁸⁰	Avaliar o efeito do curativo hidrocélular trilaminado, com adesivo gel suave. Seguimento por 6 meses e visitas domiciliares 2 a 3 vezes por semana.	Aplicação de curativo hidrocélular trilaminado com prata.	Nas primeiras visitas observou-se: maior conforto, correção da estética, controle do exsudato, odor, dor e do sangramento pela retirada atraumática. Melhora visível da aparência da lesão em 10 dias. Ao longo do tratamento, passou a espessar os tempos de trocas do curativo para 48h e 72h (nos últimos 6 meses de vida).	Não descreveu a forma de avaliação da hemostasia	Utilizar curativos hidrocélulares com adesivo de gel suave ou silicone.
Nível de evidência 4/Força de recomendação: Muito baixa						
4	Relato de dois casos ⁸¹	Relatar efeitos do uso da Pasta de Mohs modificada em combinação com a terapia sistêmica e a mastectomia subsequente para controle de sangramento e exsudato.	Aplicação de pasta de Mohs modificada com uso preliminar de vaselina na pele ao redor para proteção contra o contato da pasta com a pele saudável.	Após três ciclos (de 2 a 3 dias cada ciclo) de aplicação, o tumor tornou-se “achatado”. Passou a ser utilizado curativo não adesivo, de gel e espuma poliuretano com troca uma vez por semana. Após 28 dias a contar do primeiro dia do uso da pasta, a paciente foi operada.	Não descreveu a forma de avaliação da hemostasia.	Para câncer de mama localmente avançado, utilizar a pasta de Mohs associada ao tratamento multidisciplinar.
Nível de evidência 4/Força de recomendação: Muito baixa						

continua

Quadro 2 - Tipos de intervenção tópica e classificação das evidências científicas dos estudos que investigaram o controle de sangramento em FNM decorrente de câncer de mama. São Paulo, 2018

continuação

ID	Desenho/Amostra	Objetivos	Intervenção	Desfecho	Limitações	Recomendações
5	Série de cinco casos ⁸²	Descrever o uso da pasta de Mohs modificada para controlar sangramento.	Aplicação da pasta de Mohs modificada com aplicação preliminar de lidocaína geleia e gases na pele ao redor por 5 a 10 minutos.	Sangramento ativo de artéria foi controlado em até 10 minutos após a aplicação. Controle do sangramento global foi mantido por 3 semanas a 3 meses. Odor e exsudato também foram controlados. Relato de melhora na qualidade de vida.	Não descreveu a forma de avaliação da hemostasia.	Intervenção pode ser adotada por médicos cirurgiões, oncologistas e enfermeiras de cuidados paliativos.
Nível de evidência 4/Força de recomendação: Muito baixa						
6	Série de 15 casos ⁸³	Investigar o efeito da formalina tópica 10.	Aplicação de gases embebidas com o produto até 10 ml.	Sensação suportável de ardência na ferida, controle satisfatório do sangramento em até seis a oito reaplicações.	Não descreveu a forma de avaliação da hemostasia.	O uso da formalina a 10% é útil em tumores ulcerados.
Nível de evidência 4/Força de recomendação: Muito baixa						

conclusão

Observa-se que os estudos identificados empregaram intervenções hemostáticas tópicas do tipo coberturas hemostáticas, coberturas não aderentes e uso off label de droga vasoativa e substâncias cauterizantes. Todos são estudos de evidência científica de fraca força e de baixa a muito baixa recomendação. Dentre eles, estudo descritivo, de coorte, ID 1, produziu a evidência de maior robustez (nível de evidência 3/recomendação moderado-baixa) para o uso de alginato de cálcio, hemostático (não identificado), adrenalina e curativo não aderente⁴³. Destaca-se que o estudo ID 2 empregou dentre suas intervenções, a aplicação da COR, porém sem resultado eficaz, e a hemostasia de fato foi obtida pela aplicação de trombina ativada; um hemostático de terceira geração⁷⁹.

Da revisão sistemática, conclui-se que as evidências científicas para o manejo tópico do sangramento nas FNM mamárias são fracas, oriundas de estudos observacionais, série e relatos de casos, com recomendação baixa ou muito baixa.

Diante destes achados, recomenda-se o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados (ECR), testando as intervenções identificadas a fim de gerar recomendações com evidências mais robustas.

No ECR desenvolvido nesta tese, foi escolhido testar a eficácia da celulose oxidada regenerada (COR). Atualmente, a COR vem sendo indicada para FNM sangrantes em consenso de especialistas e estudos de revisão de literatura e de atualização^{1,10,84-85}, porém não há estudos de ECR testando sua eficácia nas FNM.

Naturalmente, o grupo controle foi exposto ao alginato de cálcio; produto, atualmente, estabelecido como cobertura hemostática-padrão em FNM, mas sua indicação primária é para o controle do exsudato e promoção de cicatrização em feridas crônicas e agudas⁸⁶⁻⁸⁷.

Destaca-se que não há no mercado de produtos de feridas insumos desenvolvidos, especificamente, para FNM; situação que vem motivando pesquisadores a desenvolverem estudos que venham gerar informações para desenvolvimento de produtos que melhor atendam às demandas específicas das FNM^{43,88}.

1.5 CELULOSE OXIDADA REGENERADA

Dentre os hemostáticos tópicos cirúrgicos absorvíveis, a celulose oxidada regenerada (COR) é o mais simples e mais comum⁸⁹⁻⁹⁰.

A celulose oxidada regenerada (COR) é um hemostático tópico em forma de gaze biodegradável, biocompatível e reabsorvível, de coloração amarela pálida que, quando em contato com o sangue, se torna uma gaze escura⁹¹. É composta de 50% de celulose derivada da polpa de madeira oxidada e regenerada quimicamente por mecanismos de decomposição e recomposição⁹².

Quando em contato com o sangue, absorve a água e agrega hemoglobina, plaquetas e outras células, formando um pseudocoágulo. Acredita-se que tenha interação com o fator XII da cascata de coagulação⁹³⁻⁹⁷. Por isso, é classificada como hemostático passivo, mecânico ou físico, ou seja, que atua criando uma base barreira ou uma matriz para adesão e agregação plaquetária^{91,96}; e a barreira física por ela proporcionada serve como um depósito para o trombo. Esse efeito mecânico constitui ação inicial do produto⁹⁸.

Ação subsequente consiste na diminuição local do pH (de 3,5 a cerca de 4). Este baixo pH decorre da ação do grupo de ácido carboxílico que age em contato com o sangue, entumesce e forma um gel que atua, como uma solução cáustica desnaturando proteínas orgânicas, como as hemácias, a globulina, a albumina e as plaquetas, dando origem a um coágulo acastanhado em decorrência da interação da celulose oxidada com hematina: molécula carreadora de ferro contida na hemoglobina⁹⁹⁻¹⁰⁰.

Em meio ácido, a hematina, provavelmente, exerça o efeito hemostático do produto¹⁰⁰. O baixo pH ainda confere à celulose propriedades bactericidas contra algumas bactérias importantes, como *Staphylococcus aureus* (MRSA); *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) dentre outras^{92,101-102}.

Tem rápida ação hemostática (com tempo médio de até 8 minutos) e pode absorver até sete vezes o seu peso. Sua degeneração inicia-se após 18 horas do implante¹⁰⁰⁻¹⁰². No processo de degeneração, o ácido pilurônico é despolimerizado por enzimas glicosidases, e o componente fibroso do produto é fagocitado e hidrolisado pelos macrófagos locais¹⁰¹.

Em relato de caso publicado em 2002, os autores descreveram o uso da COR para controlar sangramento superficial persistente, proveniente da superfície de uma FNM cavitária decorrente de câncer de pulmão. Consideraram que o hemostático teve impacto na prática da enfermagem, pela redução na carga de trabalho na troca de curativos e drenos e recomendaram sua incorporação na prática clínica¹⁰³. No entanto, não há evidências fortes sobre a eficácia desta prática na hemostasia das FNM¹⁰.

1.6 ALGINATO DE CÁLCIO

Trata-se de uma cobertura em forma de malha não tecido, biodegradável, derivada de algas marinhas¹⁰⁴⁻¹⁰⁵. Quando em contato com o exsudato da ferida, ocorre troca iônica entre o sódio nele presente e o cálcio contido na cobertura, havendo liberação de cálcio no leito do tecido. Nessa troca iônica, o sódio absorvido no alginato muda sua estrutura de consistência fibrosa para gel, deixando a ferida com menos exsudato e, ao mesmo tempo, mantendo o meio úmido e promovendo ambiente melhorado para o processo de cicatrização e regeneração epidérmica^{94,106}. O alginato absorve cerca de 15 a 20 vezes seu peso em exsudato¹⁰⁷⁻¹⁰⁸. A adição de carboximetilcelulose na composição da cobertura visou a aumentar o poder de absorção do exsudato nas feridas (absorção vertical)¹⁰⁹.

Acredita-se que o efeito hemostático do alginato de cálcio deve-se ao fato de que o cálcio liberado no leito sangrante das feridas interage com a cascata de coagulação, de forma ainda não esclarecida, considerando-se que esse íon é um fator mediador do processo de coagulação sanguínea para a ativação de plaquetas e a formação de coágulos, conhecido como fator VI^{106,110}. Estudos *in vitro* e em animais sugerem que duas moléculas de alginato combinam-se com o íon de cálcio e formam o Ca^{2+} , cujo efeito seria o de desencadear a coagulação sanguínea por meio da ativação de trombócitos, fatores VII, IX e X da cascata de coagulação. Ao mesmo tempo em que o íon Ca^{2+} ativa a cascata, o íon sódio seria o responsável por manter uma matriz firme que dá sustentação aos coágulos formados^{106,110-111}.

Em estudos experimentais primários conduzidos em animais, reconheceu-se que as propriedades de formação e sustentação de coágulos sanguíneos quando

em contato com sangue e fluídos de plasma tornavam o alginato de cálcio atrativo ao uso cirúrgico¹¹¹.

Este histórico fundamenta a lógica do raciocínio clínico utilizado para o uso do alginato de cálcio nas FNM, como diretriz terapêutica integrante de protocolos institucionais de maneira global^{1,10,55,57,112-113}. No entanto, não há fortes evidências científicas sobre sua eficácia no manejo do sangramento nesse tipo de ferida¹⁰.

1.7 JUSTIFICATIVA

Estudos de sobrevida vêm demonstrando que, ao longo do tempo, o câncer de mama vem se tornando uma doença de progressão mais lenta como resultado dos avanços diagnósticos e terapêuticos na eficiência global dos sistemas de saúde para seu controle²⁸⁻²⁹. Isto significa que as mulheres podem estar convivendo mais tempo com suas FNM e, portanto, necessitando de cuidados clínicos mais assertivos fundamentados em pesquisas científicas de eficácia para a proposição de práticas seguras, validadas por estudos de forte evidência^{13,114}.

Destaca-se, assim, a importância de se desenvolver pesquisas, tendo como metodologia de desenvolvimento o Ensaio Clínico Randomizado - ECR, especialmente, em países menos desenvolvidos, onde supostamente as FNM ocorrem com mais frequência, dentro da lógica de que a prevalência e incidência de câncer de mama avançado são superiores em países com poucos recursos e falta de estruturação na assistência à saúde, como no Brasil^{27,29,115}.

Nesse contexto, o desenvolvimento de ECR sobre a eficácia de intervenções para um fenômeno tão pouco investigado, faz-se necessário e útil para a expansão do conhecimento clínico baseado em evidências.

Os resultados poderão contribuir com a construção de novas formas de cuidado e geração de subsídios de sustentação científica para práticas empiricamente padronizadas. A discussão dos achados à luz da literatura poderá revelar padrões e características do sangramento, incorrendo na proposição de novos estudos de importância clínica.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia da COR no controle do sangramento de FNM decorrente de câncer de mama versus o alginato de cálcio (AC).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar e comparar a proporção de pacientes que alcançaram a hemostasia no limite de tempo de 20 minutos em ambos os grupos;
2. Comparar o tempo necessário para a obtenção de hemostasia em ambos os grupos.

3 HIPÓTESE

3 HIPÓTESE

- **H₀:** Não há diferença média significativa no tempo de hemostasia quando se utiliza hemostático tópico à base de celulose oxidada regenerada, comparativamente, ao uso de curativo padrão para controle do sangramento de FNM, decorrente de câncer de mama.
- **H₁:** Há diferença média significativa de 5 minutos no tempo de hemostasia, quando se utiliza hemostático tópico à base de celulose oxidada regenerada, comparativamente, ao uso de curativo de alginato de cálcio para controle do sangramento de FNM decorrente de câncer de mama.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto de pesquisa foi desenvolvido de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)¹¹⁷ e encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem (CEP-EEUSP), por meio da Plataforma Brasil, junto ao qual obteve aprovação (Parecer Número 2.157.193 - Anexo B). O projeto foi encaminhado também ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA, obtendo aprovação conforme o Parecer Número 2.288.858 (Anexo C). Após a aprovação do projeto de pesquisa em ambos os comitês, iniciou-se a coleta de dados; e todas as mulheres foram informadas sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa e a confidencialidade dos dados e, estando de acordo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias, ficando uma via com a paciente e a outra com a pesquisadora principal (Apêndice B).

A inclusão das pacientes no estudo e a coleta de dados somente foram realizadas mediante a assinatura do TCLE, obedecendo aos preceitos éticos e legais exigidos pela Resolução do CONEP, citada anteriormente.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

Os dados foram coletados em dois dos cinco hospitais que compõem o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA, a saber: Hospital de Câncer especializado no tratamento e controle do câncer de mama - HC III e Hospital de Câncer especializado em Cuidados Paliativos - HC IV.

O HC III possui 50 leitos de internação hospitalar e oferece tratamento oncológico de todas as modalidades: cirúrgico, quimioterápico, radioterápico, hormonioterápico. Possui serviços de atendimento ambulatorial, de pronto-socorro e de internação. Quando os pacientes se encontram em estágio de doença avançada,

sem perspectivas de controle pela terapia de combate à doença, são transferidos para o Hospital HC IV onde terão acompanhamentos até o óbito. O HC IV oferece atendimento nas modalidades ambulatorial, pronto-socorro, internação hospitalar, com 56 leitos e, adicionalmente, serviço de assistência domiciliar (AD).

Destaca-se que o HC III é o único hospital que oferece tratamento e controle exclusivo de câncer de mama no Brasil.

Em ambos os hospitais, os profissionais de saúde utilizam-se de protocolo de condutas terapêuticas emergenciais e controle de hemorragia tumoral do INCA, o qual é aplicado às FNM¹¹⁸. O referido protocolo foi sintetizado e divulgado pelo HC IV, entre 2001 e 2002, e mantém-se vigente nas rotinas assistenciais das duas unidades hospitalares do INCA¹¹⁹.

O protocolo preconiza uso de medicação antifibrinolítica via sistêmica, preferencialmente a via endovenosa com seguimento pela via oral, se necessário. A medicação padronizada é o ácido aminocaproico (Ipsylon) por via endovenosa ou oral. Topicamente, são empregadas as seguintes medidas na dependência do julgamento clínico do profissional de saúde: compressão local quando possível, alginato de cálcio, hemostáticos tópicos cirúrgicos à base de celulose oxidada regenerada ou de colágeno suíno ou, ainda, uso de adrenalina e cobertura secundária absorvente, finalizando o curativo da FNM após qualquer uma das opções citadas¹¹⁸⁻¹¹⁹.

4.3 DESENHO

Trata-se de um ensaio controlado randomizado (ECR) de eficácia, estratificado, com alocação exploratória 1:1, aberto, paralelo, unicêntrico¹²⁰⁻¹²².

A randomização estratificada foi adotada para melhor assegurar a homogeneidade da alocação, considerando os diferentes níveis de intensidade de sangramento: leve, moderado e intenso¹²⁰.

Uma vez que a revisão bibliográfica não localizou ECR de hemostasia clínica em FNM, o desenho elaborado teve por embasamento estudos controlados randomizados desenvolvidos para testar a eficácia de hemostáticos tópicos cirúrgicos em cirurgia de humanos¹²³⁻¹²⁸.

4.3.1 Produtos a serem testados nas intervenções do estudo

1) Alginato de cálcio

O grupo controle recebeu tratamento pelo uso de alginato de cálcio com carboximetilcelulose (Biatain® Alginate) em forma de fita, conforme demonstrado nos dados da Figura 6.

Figura 6 – Ilustração do curativo de alginato de cálcio utilizado no estudo

Fonte: Coloplast do Brasil – São Paulo/SP. 2018¹²⁹.

O alginato de cálcio Biatain® Alginate é produzido pela empresa dinamarquesa Coloplast¹²⁹. O produto está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), como material de saúde correlato, sob o número de registro 104303310091, com o nome técnico de Curativo e Classificação de Risco III (alto risco)¹³⁰.

2) Celulose oxidada regenerada

O grupo intervenção recebeu o tratamento pelo uso de hemostático tópico cirúrgico à base de celulose oxidada regenerada (Surgicel®) na forma de gaze, conforme demonstrado nos dados da Figura 7.

Figura 7 - Ilustração do hemostático tópico cirúrgico utilizado no estudo

Fonte: Johnson & Johnson do Brasil¹³¹

O hemostático cirúrgico tópico absorvível, à base de celulose oxidada regenerada Surgicel® é produto integrante da linha ETHICON, produzido em Porto Rico e importado pela empresa Johnson & Johnson do Brasil ¹³¹. Está registrado na ANVISA como material de saúde correlato, sob o número de registro 10132590056, com o nome técnico de Hemostático Cirúrgico e em Classificação de Risco IV (risco máximo)¹³².

4.3.2 Segurança para uso

Estudos primários sobre o alginato de cálcio e de celulose oxidada regenerada demonstraram que estes são seguros para o uso em humanos, sem relatos de toxicidade ou danos teciduais inaceitáveis nos estudos conduzidos^{95,97,111,133}. Outros estudos dizem respeito à presença de inflamação, como reação de corpo estranho no tecido e mimetização de tumores pela demora na degradação e absorção para ambos os produtos^{95,133}.

Relato de caso sobre o uso de alginato de cálcio (Kaltostat®) em hemostasia pós-operatória de retirada de tumor maligno de glândula salivar submandibular informa degradação biológica incompleta 12 semanas após sua implantação, fazendo com que o produto mimetizasse recidiva do tumor, o que depois se

confirmou, como reação inflamatória local¹³⁴. Espera-se degradação em até 7 dias para o alginato de cálcio e sugere-se que seja mantido na ferida por até 4 dias¹³⁴⁻¹³⁵.

Há também relatos da presença de celulose oxidada regenerada, mimetizando tumores^{92,136-137} e ocasionando granulomas, quando do uso em mucosa gástrica na hemostasia de retirada de tumores em animais⁹¹. Mais recentemente, publicou-se relato de caso em que uma paciente submetida à cirurgia cardíaca passou a apresentar alterações nos marcadores sanguíneos para inflamação. Após o 13º dia de pós-operatório, uma tomografia revelou massa hipodensa circundando a aorta, levando à cirurgia imediata, na qual se detectou hematoma retendo a COR¹³⁸.

Embora o fabricante recomende sua retirada após a hemostasia, geralmente, ela é deixada no tecido em razão de sua bioabsorção^{92,133}. Cerca de 40% das reações de corpo estranho relacionadas ao uso da COR são diagnosticadas no primeiro ano subsequencial à cirurgia, e cerca de 50% são descobertas após 5 ou mais anos de cirurgia¹³³. Sugere-se utilizar o hemostático com o menor tamanho possível, para a obtenção de hemostasia eficaz e mínimo implante de material, uma vez que sua biodegradabilidade mostrou não ser rápida¹³⁶⁻¹³⁷.

Em seu uso corrente na hemostasia das FNM, a COR é retirada pela aplicação de solução fisiológica ou mesmo liberada do leito da ferida por meio de exsudato aí presente. Neste cenário, a degradação biológica é pouco considerada.

4.4 FLUXOGRAMA DO ESTUDO

O desenho do estudo e o fluxo dos pacientes são ilustrados nos dados da Figura 8.

Figura 8 - Fluxograma do ECR

Fonte: CONSORT (2010) ¹³⁸⁻¹³⁹

4.5 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população do estudo compreendeu mulheres acometidas por FNM, decorrentes de câncer de mama.

Em razão de não haver estudos com informações necessárias para o cálculo amostral em hemostasia clínica de FNM, foram considerados os parâmetros citados no estudo **CO**ntrOl of **B**leeding after **B**ypass **A**nastomoses – COBBANA¹²³, desenhado para investigar a eficácia de hemostático microfibrilar de colágeno comparativamente à COR em amostra de 28 pacientes. O COBBANA identificou diferença significativa ($p < 0,001$) entre as médias do tempo de hemostasia para o curativo à base de colágeno ($2,1 \pm 1,1$ minutos) e a COR ($6,9 \pm 3,8$ minutos).

O estudo de Sintler et al (2005)¹²⁷ investigou o tempo necessário para obtenção de hemostasia na linha de sutura de endarterectomias de carótidas, utilizando hemostático selante à base de fibrina (Quixil®) em comparação ao alginato de cálcio (Kaltostat®), também apontou diferença significativa ($p < 0,001$) nos tempos de hemostasia do curativo à base de fibrina (mediana = 2,5 minutos; mínimo = 1 minuto; máximo = 4 minutos) e alginato (mediana = 17 minutos; mínimo = 7 minutos; máximo = 59 minutos). Considerando-se estes parâmetros e empregando-se o teste *t* de Student para amostras independentes, estimou-se amostra de 12 pacientes no grupo intervenção e 12 no grupo controle para se detectar a diferença de 5 minutos na média de tempo de hemostasia entre os dois grupos, ao nível de significância de 5%, com um poder de 86,5%. Para tanto, admitiu-se um desvio-padrão de 4 minutos.

Para esses cálculos, utilizou-se o software estatístico PASS 2008 (Power Analysis and Sample Size System) – NCSS Statistical Software.

4.6 RECRUTAMENTO E SELEÇÃO DAS PARTICIPANTES

O recrutamento das pacientes ocorreu nos ambulatórios, setor de emergência e enfermarias das instituições participantes do estudo. Todas as pacientes que tinham curativo em FNM na mama foram consideradas potenciais participantes do estudo.

Médicos e enfermeiros foram previamente informados sobre os objetivos da pesquisa, critérios de elegibilidade e como comunicar a existência de pacientes elegíveis. Quando uma paciente era identificada como potencialmente elegível, a informação era passada à pesquisadora principal do estudo por telefone, e-mail ou mensagens por aplicativos.

O período de recrutamento de pacientes foi entre 28 de setembro de 2017 e 31 de agosto de 2018, com a coleta de dados somente no período diurno e em horário comercial, para assegurar que um mesmo pesquisador aplicasse a compressão manual em todos os experimentos, bem como a disponibilidade dos profissionais de saúde que pudessem atestar a hemostasia. Quando as pacientes apresentavam sangramento da FNM no período noturno, enfermeiros assistenciais ou técnicos de enfermagem repassavam a informação à pesquisadora principal, que comparecia diariamente às enfermarias para captar pacientes, nos períodos da manhã e tarde.

4.6.1 Critérios de inclusão

Para serem incluídas no estudo, as pacientes com FNM decorrentes de câncer de mama deveriam apresentar:

- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Sangramento ativo da ferida
- Aceitação de punção venosa para coleta de sangue.

4.6.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão no estudo foram:

- Pacientes com sangramento na FNM com suspeita de causa arterial (sangramento pulsátil);
- Pacientes com sangramento na FNM sem visualização que permitisse identificar seu local de origem, prejudicando o processo de aplicação de qualquer uma das intervenções do estudo;
- Pacientes com sangramento tumoral em área com qualquer hemostático tópico aderido;
- Pacientes com sangramento tumoral de grande porte e risco iminente de morte;

- Pacientes torporosas, inconscientes ou com qualquer outra condição que determinasse inabilidade de comunicação com os pesquisadores, sem familiares presentes;
- Pacientes com conhecida alergia aos produtos tópicos hemostáticos utilizados no estudo;
- Pacientes com doenças hematológicas associadas; e
- Pacientes que já participaram do estudo em momento/episódio de sangramento anterior.

4.7 CEGAMENTO E MASCARAMENTO

Em razão da natureza do material tópico empregado nas intervenções, o estudo foi impossibilitado de ser cegado.

Para diminuir vieses, a pesquisadora principal executou a hemostasia em todos os experimentos e a validou por meio de resposta dicotômica (sim ou não) dos profissionais da equipe de assistência que acompanhavam o experimento.

4.8 GRUPOS

As pacientes do estudo foram randomizadas em dois grupos, sendo:

Grupo 1 – grupo controle, exposto à aplicação do curativo de alginato de cálcio Biatain® Alginate na apresentação em fita, medindo 3 x 44 cm. O grupo foi designado pela abreviação AC.

Grupo 2 – grupo intervenção, exposto ao hemostático de celulose oxidada regenerada Surgicel® original, medindo 5,1 x 35,6 cm. O grupo foi designado pela abreviação COR.

4.9 RANDOMIZAÇÃO

A randomização foi estratificada, considerando-se três estratos possíveis para alocação das pacientes do estudo, de acordo com a intensidade de sangramento apresentado:

1º. Estrato: Sangramento Leve

2º. Estrato: Sangramento Moderado

3º. Estrato: Sangramento Intenso

A estratificação da amostra pela intensidade de sangramento também foi utilizada por Fischer et al, (2013)¹⁴⁰ em estudo que investigou a eficácia e a segurança de hemostático composto de fibrinogênio e trombina humana (EVARREST®) no controle de sangramento de pacientes submetidos a cirurgias torácicas, abdominais, retroperitoneais e pélvicas.

Um estatístico independente elaborou uma lista de instruções para o preparo dos envelopes opacos, o que foi feito por um pesquisador independente que seguiu a orientação: cada envelope deveria conter o título de um dos estratos, identificado por fora, e contendo por dentro a indicação COR ou AC, iniciando-se pelo estrato leve no grupo controle, leve no grupo intervenção, seguindo-se o sorteio sucessivamente. Ao final, a randomização gerou 24 envelopes para a seguinte alocação, conforme mostrada nos dados do Quadro 3:

Quadro 3 - Alocação prevista de pacientes no estudo conforme estratos e grupos

Randomização por envelopes opacos		
Estratos	Grupos no estudo	
	Grupo controle (AC)	Grupo intervenção (COR)
Leve	4	4
Moderado	4	4
Intenso	4	4

Fonte: dados da pesquisa.

Os envelopes continham etiquetas identificando-os por nível de sangramento e sequência numérica e foram acondicionados em três pastas distintas, de acordo com os respectivos estratos. Estes envelopes ficaram em poder da pesquisadora principal do estudo e foram abertos por sorteio somente no momento exato da intervenção experimental. Dessa forma, até o momento de se aplicar os produtos hemostáticos (alginato de cálcio ou COR), a pesquisadora principal e as enfermeiras

envolvidas na realização do curativo nas FNM não sabiam qual seria o produto a ser utilizado.

Após a pesquisadora principal avaliar e classificar o sangramento, o envelope era sorteado, de acordo com o respectivo estrato, e aberto pela enfermeira assistencial que conduzia a troca do curativo.

4.10 PROCEDIMENTOS PARA A COLETA DE DADOS

4.10.1 Capacitação dos profissionais para a coleta de dados

Enfermeiros assistenciais foram capacitados para participar e/ou colaborar com o desenvolvimento do estudo pela pesquisadora principal, por meio de aulas exploratórias individuais realizadas no horário de serviço, em cada cenário onde ocorreu a coleta de dados. O conteúdo era informativo, tendo por foco explanar a necessidade da realização do estudo, o protocolo de pesquisa, o diagrama do estudo, intervenções, conceitos de hemostasia clínica, classificação da ferida e da intensidade do sangramento. Embora esta capacitação fosse necessária para informar sobre o fluxo do recrutamento e uniformizar conceitos, ambas as instituições tinham rotina assistencial estabelecida para o atendimento às pacientes com sangramento decorrente de FNM, em todos os setores de coleta de dados, e os profissionais de saúde eram experientes em relação a esse procedimento.

Assim, a pesquisa envolveu 33 profissionais de saúde colaboradores que receberam capacitação específica, entre médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e funcionários administrativos nas duas instituições onde os dados foram coletados, além de um estatístico independente atuando nas análises estatísticas do projeto, no processo de randomização e na análise dos dados coletados.

4.10.2 Instrumentos utilizados na coleta de dados

Três instrumentos foram usados para coleta dos dados:

- Ficha de registros dos dados;
- Instrumento de avaliação das FNM; e
- Instrumento de avaliação do sangramento das FNM

A Ficha de Registro de Dados foi elaborada para a coleta e registro dos dados sóciodemográficos e clínicos: identificação anonimizada, de modo a constar somente o código da pesquisa; dados demográficos (idade, sexo) e dados clínicos referentes: ao tumor, à ferida, ao sangramento, à intervenção e aos exames laboratoriais; data de coleta dos dados e assinatura da pesquisadora principal do estudo (Apêndice C). Este instrumento foi elaborado pela pesquisadora principal e testado em três pacientes, antes do início da coleta dos dados. A realização desses testes apontou a necessidade de ajustes nos itens relacionados à identificação do paciente (anonimização), inclusão de dados relativos à histopatologia tumoral (condição do receptor HER2 e da proteína Ki 67) e de avaliação do sangramento (inclusão da modalidade “sangramento de fundo”).

O instrumento de classificação de FNM utilizado é descritivo e encontra-se disponível visualmente em alguns setores onde ocorreu a coleta de dados, sendo utilizado regularmente na prática institucional. O instrumento classifica as FNM nos estadiamentos 1, 1N, 2, 3, e 4, de acordo com o padrão de acometimento e destruição das estruturas da pele pelo tumor e sinais e sintomas presentes na ferida (Anexo D). A classificação é derivada de um estudo piloto americano conduzido no Johns Hopkins Hospital, em Baltimore, e publicado no final da década de 1990⁶². Embora o instrumento seja utilizado há mais de uma década nos hospitais onde a coleta de dados foi realizada, ele não é adaptado culturalmente e validado para o Brasil. Seu uso foi adotado por tradução livre nos âmbitos do HC IV e foi disseminado para uso no HC III⁵⁷.

O instrumento utilizado para a avaliação do sangramento das FNM foi a Escala de Mensuração de Intensidade do Sangramento: instrumento desenvolvido por médicos americanos para uso em estudos de eficácia de hemostáticos tópicos em cirurgias⁷⁶ (Apêndice D). A escala contém quatro critérios em relação ao sangramento, considerando: 1) apresentação visual, 2) local anatômico de origem, 3) descrição qualitativa do nível de intensidade e 4) estimativa por ml/minuto de perda sanguínea. A pontuação é feita por escores de zero (sem sangramento, com perda sanguínea menor de 1,0 ml por minuto) a quatro (sangramento ameaçador da vida, com perda sanguínea maior que 50,0 ml por minuto).

Tal como o instrumento de avaliação de FNM, a escala de avaliação do sangramento não tem adaptação cultural e validação para o idioma português do Brasil. Ela foi desenvolvida e validada por médicos americanos (EUA). No entanto,

para o presente estudo, a escala foi traduzida de modo livre pela pesquisadora principal e testada em três pacientes, nas mesmas ocasiões em que foi testada a ficha de coleta de dados, conforme informado anteriormente.

4.10.3 Coleta dos dados

Para o desenvolvimento do estudo, a pesquisadora principal estava presente diariamente nas enfermarias, serviço de emergência e ambulatórios das instituições realizando o recrutamento e a coleta de dados, por meio de busca ativa.

A pesquisadora principal tinha como referência a enfermeira assistencial responsável pelo plantão diurno, em cada setor de coleta de dados. Uma vez que as enfermeiras identificassem pacientes potencialmente elegíveis, a pesquisadora principal era informada e fazia a abordagem à paciente para certificar-se de sua elegibilidade e convidá-la a participar do estudo.

Havendo adesão da paciente à pesquisa, a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) era solicitada e a paciente seguia o fluxo da pesquisa, conforme ilustrado nos dados da Figura 8.

Iniciava-se, então, o preenchimento da ficha de coleta de dados, por meio de entrevista, exame físico, aferição de sinais vitais e coleta de amostra de sangue para os exames laboratoriais.

A pesquisadora principal criou uma lista de códigos designando os pacientes pela letra P seguida de números arábicos. Isto foi necessário para minimizar o risco de identificação e preservar o anonimato das participantes na pesquisa. Os códigos foram inscritos nas fichas de coleta das respectivas pacientes e a lista de códigos permaneceu em poder somente da pesquisadora principal.

Em todos os locais de coleta de dados, a pesquisadora principal acordava com a enfermeira assistencial a respeito do horário para realização do curativo, sempre que a troca não podia ser realizada na sequência do preenchimento da ficha de coleta de dados e as demais intervenções necessárias (aferição de sinais vitais e coleta de amostra de sangue).

Para a realização do experimento, desenvolveu-se um protocolo de execução, elaborado conforme a conduta clínica de rotina, já estabelecida nas instituições participantes do estudo. Este protocolo foi amplamente divulgado em ambas as instituições onde se deu a coleta de dados e encontra-se detalhado, a seguir:

- Enfermeira pesquisadora aborda a paciente, discorre sobre a realização e a contribuição da pesquisa para a prática de controle de sangramento da FNM e solicita a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE;
- Mediante aceite da paciente, a pesquisadora principal afere os sinais vitais e coleta amostras de sangue para exames laboratoriais (hemograma, bioquímica e coagulograma);
- A pesquisadora principal determina o profissional de saúde médico ou enfermeiro para acompanhar o procedimento, e a enfermeira assistencial que conduzirá a troca do curativo (terceiro profissional envolvido no estudo);
- A enfermeira assistencial inicia a retirada do curativo/cobertura anterior da FNM;
- A enfermeira assistencial realiza a limpeza com solução salina e identifica o foco de sangramento na FNM;
- A pesquisadora principal classifica a ferida, utilizando o Estadiamento Classificatório de Feridas Tumorais e avalia o sangramento por meio da Escala de Intensidade de Sangramento;
- A enfermeira assistencial abre o envelope, de acordo com a classificação de intensidade do sangramento;
- A pesquisadora principal seleciona o material a ser aplicado na intervenção experimental, de acordo com a indicação contida no envelope;
- A enfermeira assistencial posiciona o cronômetro digital específico para contagem do tempo, sem que a pesquisadora principal o visualize;
- A pesquisadora principal dispõe o produto hemostático definido sobre a ferida e solicita o início da contagem do tempo, no mesmo momento em que inicia a compressão manual;
- A pesquisadora principal avalia periodicamente a obtenção de hemostasia, fazendo alterações entre compressão e avaliação;
- A enfermeira assistencial contabiliza o tempo total para alcance da hemostasia, utilizando o cronômetro digital;
- A pesquisadora principal interroga o profissional de saúde (médico ou outra enfermeira e não a enfermeira assistencial) quanto à obtenção ou não da hemostasia;

- A pesquisadora principal confirma a hemostasia junto ao respondente e solicita o encerramento da contagem de tempo;
- Havendo divergência entre ambos, a pesquisadora principal interroga a enfermeira assistencial presente. Detectada a hemostasia, espera-se o tempo de 5 minutos para avaliar ressangramento;
- Não detectado o ressangramento, a enfermeira assistencial escreve o tempo computado no envelope que foi aberto e retoma a continuidade do curativo;
- A pesquisadora principal identifica o envelope com o número do código de pesquisa da paciente e acompanha a realização total do curativo; e
- A pesquisadora principal solicita emissão do pedido de sangue ao médico presente no setor ou ao médico plantonista do serviço de pronto atendimento (SPA);

Mediante ressangramento:

- A pesquisadora principal continua fazendo a aposição do hemostático, previamente utilizado, e reavalia a hemostasia;
- A pesquisadora principal continua com a compressão digital, fazendo aposição de mais hemostáticos, considerando o limite de tempo de até 20 minutos; e
- Se não houver hemostasia ao final de 20 minutos, a pesquisadora principal encerra o experimento e a paciente segue para intervenções terapêuticas definidas pelos profissionais da equipe de saúde (de acordo com as rotinas do serviço).

Após:

- A pesquisadora principal encaminha as amostras de sangue já coletadas ao laboratório.

Decorrido o tempo necessário para a realização dos exames de sangue pelo serviço de laboratório, segue-se o protocolo do seguinte modo:

- A pesquisadora principal captura resultados dos exames de sangue por sistema eletrônico;
- A pesquisadora principal solicita avaliação dos resultados do exame de sangue pelo médico participante da pesquisa; e

- A pesquisadora principal retorna ao paciente para inspeção da ocorrência de ressangramento, manifestada pela presença de mancha de sangue no curativo externo.

Se Sim: A pesquisadora principal assinala a ocorrência na ficha de coleta de dados e a nova conduta fica a cargo da enfermagem assistencial responsável pelo paciente.

Se Não: A pesquisadora principal assinala a não ocorrência na ficha de coleta de dados e libera o paciente da pesquisa.

4.11 PROTOCOLO

Os procedimentos de aplicação dos produtos ocorreram de modo igual para ambos os grupos e incluiu quatro procedimentos que precederam o experimento do estudo, que são descritos a seguir:

1) Verificação dos sinais vitais: realizada pela pesquisadora principal, antes da paciente ser submetida à intervenção principal do estudo.

A aferição da pressão arterial foi realizada por esfigmomanômetro e estetoscópio no membro superior contralateral à FNM mamária.

A aferição da frequência cardíaca (FC) foi realizada por compressão digital em região da artéria radial para percepção da pulsação e contagem do número de pulsações cronometradas, durante 1 minuto e mensuradas por meio de cronômetro digital.

A aferição da frequência dos movimentos respiratórios (FR) foi realizada por meio de observação direta dos movimentos de expansão e contração da caixa torácica e contagem do número de movimentos cronometrados durante 1 minuto e mensurados pelo cronômetro digital.

A aferição da temperatura corporal foi realizada, usando-se termômetro digital posicionado na região axilar contralateral à FNM mamária.

2) Coleta de sangue: foi realizada por meio de punção simples de veia periférica, usando garrote e seringas; ou em cateter venoso central totalmente implantado (CVC-TI), por meio de punção do dispositivo, utilizando agulha específica para o procedimento. Foram coletados cerca de 10 ml para distribuição em três frascos (hemograma, bioquímica e coagulograma).

3) Avaliação da FNM: foi realizada após a abertura do curativo e limpeza do local da FNM. A pesquisadora principal inspecionava o leito, limites, profundidade e bordas da FNM e classificava seu estadiamento, de acordo com o Estadiamento classificatório das feridas neoplásicas.

4) Avaliação do sangramento: foi realizada após a limpeza do local da FNM. A pesquisadora principal inspecionava o sangramento presente atentando quanto à forma de extravasamento e intensidade. Quanto à forma de extravasamento, foi classificada como sangramento delimitado, quando ocorreu em uma parte bem definida da ferida; difuso, quando foi de forma espalhada pela ferida, sem delimitação e de fundo. Este último compreendeu o sangramento que ocorreu em feridas com formação de cavidades, em forma de brotamento ou pontos com sangramento concomitante, em todo o leito fundo, porém, visível da FNM. Quanto à intensidade, o sangramento foi classificado de acordo com a Escala de Intensidade de Sangramento.

A seguir, realizava-se a intervenção considerada como a principal do estudo:

5) Aplicação do produto hemostático: após a irrigação da ferida com solução salina, sua avaliação, bem como o sangramento presente, aplicava-se o produto hemostático, conforme o grupo, ou seja, o Alginato de Cálcio (Grupo Controle) ou a COR (Grupo Intervenção), diretamente sobre a área sangrante da ferida.

Para a aplicação de qualquer um dos produtos, utilizava-se luva cirúrgica, sem qualquer tipo de gaze entre a mão enluvada da pesquisadora e o produto hemostático era colocado na ferida. A compressão manual ocorreu diretamente sobre o produto. Não houve corte de qualquer um dos produtos empregados, até ser alcançada a hemostasia. Após alcançada a hemostasia, o produto de tratamento era mantido sobre a ferida, independentemente da quantidade utilizada e o curativo era finalizado. Havendo excesso do produto seco sobre a ferida, este excedente era recortado por meio de tesoura cirúrgica e descartado.

A aplicação descrita está de acordo com as instruções dos respectivos fabricantes^{129,131}.

4.12 VARIÁVEIS

Para a análise dos resultados, foram consideradas as seguintes variáveis:

➤ Variáveis dependentes

- Obtenção de hemostasia – categórica nominal, binária ou dicotômica, obtida assinalando as alternativas *sim* ou *não*;
- Tempo total de hemostasia – numérica contínua, obtida pela contagem do tempo, em *minutos e segundos*;
- Presença de ressangramento – categórica nominal, binária ou dicotômica, obtida assinalando as alternativas *sim* ou *não*; e
- Quantidade total de hemostáticos necessária para obtenção da hemostasia: numérica discreta, obtida pela *contagem das unidades* de hemostáticos utilizadas.

➤ Variáveis independentes

- Idade – quantitativa discreta considerada em anos;
- Sexo – categórica nominal, binária ou dicotômica, obtida assinalando a alternativa feminino ou masculino;
- Histologia tumoral - categórica nominal multinominal (ex: carcinoma ductal infiltrante; carcinoma lobular; carcinoma in situ, etc.);
- Estadiamento tumoral - categórica ordinal (ex: T2N1M1; T1bN2M1, etc.); e
- Estadiamento da ferida tumoral – categórica ordinal (ex: estadiamento 1, 1N, 2, 3, e 4).

➤ Variáveis de confusão

- TAP (Tempo de Protrombina Ativada) - numérica contínua;
- INR (Razão Normalizada Internacional) – numérica contínua;
- PTTa (Tempo de Tromboplastina Parcial ativada) – numérica contínua;
- Número de plaquetas - numérica contínua;
- Valor da hemoglobina - numérica contínua;
- Valor do hematócrito - numérica contínua;

- Medicamentos anticoagulantes – categórica nominal multinominal, (ex: ácido acetilsalicílico, heparina);
- Medicação antifibrinolítica – categórica nominal multinominal, (ex; ácido aminocaproico);
- Tratamento oncológico pregresso – categórica nominal multinominal (ex: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia); e
- Tratamento oncológico atual - categórica nominal multinominal (idem as do tratamento oncológico pregresso).

4.13 DESFECHOS

Os seguintes desfechos foram listados:

➤ **Desfecho Primário:**

- Tempo total de hemostasia (TTH).

➤ **Desfechos Secundários:**

- Proporção de pacientes que alcançaram a hemostasia na FNM dentro do tempo limite de 20 minutos;
- Recorrência de sangramento (ressangramento) nos primeiros 5 minutos, após a aplicação da intervenção e inspeção direta da superfície do produto aplicado;
- Recorrência de sangramento (ressangramentos 1 e 2), visualizada pela mancha de sangue no curativo, até o término da coleta de dados (vide item 4.13.1 – Definições operacionais para avaliação dos desfechos); e
- Número de unidades de produtos utilizados.

4.13.1 Definições operacionais para avaliação dos desfechos

Hemostasia: a avaliação de hemostasia considerou a absorção do sangue pela cobertura hemostática aplicada por meio de compressão digital no ponto sangrante da ferida, sem traspassamento de sangue adicional por meio do produto e sem vestígios na luva da pesquisadora; ou ainda, sem transposição sobre o hemostático ou sem escorrimento por suas laterais.

Proporção de pacientes que alcançaram hemostasia: avaliação por porcentagem.

Número de unidades de produto hemostático utilizado: produto hemostático adicional foi utilizado sempre que aquele já alocado na ferida mostrou sinais de saturação, evidenciado quando o produto tornava-se encharcado com sangue e traspassava para a luva do profissional, bem como pela continuidade do escoamento de sangue no leito da ferida. Esta forma de avaliação de hemostasia é similar àquela realizada no estudo de Gupta et al. (2015¹²⁸).

Ressangramento 1: Foi considerado primeiro ressangramento aquele que ocorreu dentro do período de 5 minutos, após a hemostasia ter sido declarada alcançada no estudo.

Ressangramento 2: Foi considerado segundo ressangramento, aquele que ocorreu quando a pesquisadora principal retornou ao paciente para informar sobre a avaliação do exame de sangue realizada pelo médico (follow up). Nesta oportunidade, conforme o protocolo do estudo, a pesquisadora principal inspecionava externamente o curativo para detecção de mancha de sangue sobre a cobertura final ou extravasamento de sangue pelas laterais do curativo.

Valores de referência para avaliação dos resultados dos exames de sangue no estudo¹:

Hemáceas (HM): 3.90 – 5.60

Hemoglobina (HT): 11.5 a 16.4 g/dL.

Hematócrito (HT): 36-47%.

Plaquetas: 150 a 400 k/ul.

Cálcio: 8,4 a 10,2 mg/dL.

Tempo de Atividade de Protrombina (TAP): 11 a 13,0 segundos.

Razão Normalizada Internacional (INR): 0.8 – 1.2

Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (PTTA): 21 a 31 segundos

¹ Valores de referência considerados no Laboratório do Hospital de Câncer- HC III do Instituto Nacional de Câncer – INCA. Técnico responsável: Jorge da Silva Issa – CRBM – 1515.

Valores de referência para avaliação dos sinais vitais apresentados pelos pacientes no estudo²:

Pressão Arterial Sistêmica (PAS)³: ≤ 120 mmHg

Pressão Arterial Diastólica (PAD)³: ≤ 80 mmHg

Frequência Cardíaca (FC): 60-100 batimentos por minuto

Temperatura Axilar (To.): 36 a 36.8

Frequência Respiratória (FR): 12 a 20 movimentos por minutos.

4.14 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Primeiramente, os dados dos instrumentos de coleta foram transferidos para a planilha Excel por dupla digitação, sendo realizada uma digitação pela pesquisadora principal do estudo e outra por um pesquisador auxiliar. A seguir, os dois pesquisadores realizaram a conferência das tabelas elaboradas. Este processo deu origem a uma tabela final preenchida, a qual foi considerada o banco de dados da pesquisa e, então, enviada a um estatístico independente para análise.

Os dados da análise descritiva são apresentados em números, porcentagens, médias e desvio-padrão, variação mínima e máxima e Intervalo de Confiança de 95%. E os dados da análise inferencial na forma de tabelas de frequência, de contingência por grupos e em gráficos de curva de sobrevivência para as variáveis referentes ao tempo de hemostasia.

A estimativa das curvas de sobrevivência dos tempos de hemostasia para ambos os grupos foi feita com o estimador de Kaplan-Meier e a comparação com o teste log-rank. O modelo de riscos proporcionais de Cox foi ajustado para as mesmas comparações anteriores, controlando as variáveis de confusão apontadas. As demais comparações entre os grupos foram feitas com teste *t* de Student ou teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para as variáveis numéricas e teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher para as categóricas.

² Potter PA, Perry AG, Stockert PA, Hall AM. Procedimentos e Intervenções de Enfermagem. 8ª. Ed. Rio de Janeiro:Elsevier; 2013.

³ Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª. Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (7DBHA). Arq Bras Cardiol 2016;107(3 Supl.3):1-83.

Em razão da dificuldade de captação dos dados pela pouca frequência do evento sangramento, adicionaram-se apenas quatro pacientes para corrigir as perdas eventuais do estudo.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R 3.5.1 (R Core Team, 2018, Viena, Áustria), disponibilizado pela R Foundation for Statistical Computing de Vienna, Austria, disponível na URL <https://www.R-project.org/> e considerou um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

4.15 OUTRAS INFORMAÇÕES

O estudo foi cadastrado na Rede Brasileira de Ensaios Clínicos (ReBec) sob o número RBR – 9mqzvz com o nome: Eficácia da Celulose Oxidada Regenerada versus Alginato de Cálcio no Controle do Sangramento de Feridas Malignas decorrentes de Câncer de Mama: Ensaio Clínico Randomizado.

O protocolo do estudo pode ser acessado em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-9mqzvz/>.

O protocolo do estudo foi submetido à avaliação para publicação na revista Journal Wound Care (JWC) e recebeu parecer favorável para publicação no ano corrente de 2019, conforme Anexo E.

As fontes de financiamento do estudo foram:

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, que forneceu o material para o experimento, verificação da pressão arterial e temperatura corporal (estetoscópio, esfigmomanômetro e termômetro digital exclusivos para a pesquisa), papel A4 para impressão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), tubos de coleta de amostra de sangue e realização de todos os exames de sangue necessários (hemograma, bioquímica e coagulograma); e
- Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (USP), onde as análises estatísticas do estudo foram realizadas, e auxílio financeiro advindo do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto (PROESA) - Programa de Excelência Acadêmica da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (PROEX-CAPES), para custeio parcial de participação em congresso e visita técnica internacionais e

despesas totais com a tradução do artigo de revisão sistemática sobre sangramento em FNM para o idioma inglês.

5 RESULTADOS

5 Resultados

Dentre 61 mulheres com FNM decorrente de câncer de mama recrutadas para o estudo, 28 (45,9%) apresentaram sangramento, prosseguindo, assim, para alocação, seguimento e análise do estudo, conforme demonstrado no fluxograma (Figura 9).

Figura 9 - Fluxograma de pacientes no estudo

Fonte: (CONSORT, 2010¹³⁸⁻¹³⁹).

Dentre as 28 mulheres participantes, 20 (71,43%) foram captadas no HC III, especialmente, nas enfermarias, e oito (28,57%) no HC IV (Tabela XX).

Os dados da Tabela 1 apresentam a distribuição das mulheres pelo setor de coleta e unidade hospitalar.

Tabela 1 - Mulheres com FNM sangrante decorrente de câncer de mama, conforme o hospital e a unidade de origem. Rio de Janeiro, 2017-2018

Setor	HC III		HC IV		Total	
	n	%	n	%	n	%
Enfermaria	14	50,00	7	25,00	21	75,00
Pronto-atendimento	4	14,28	1	3,57	5	17,85
Ambulatório	2	7,15	-	-	2	7,15
Total	20	71,43	08	28,57	28	100,00

A seguir, as tabelas apresentam a caracterização das pacientes, dos tumores, dos tratamentos do câncer, das FNM e do sangramento na comparação entre os grupos AC e COR.

Conforme os dados da Figura 9, a randomização determinou 13 (46,43%) participantes no grupo AC e 15 (53,57) no grupo COR. A caracterização da amostra, de acordo com o grupo, é apresentada nos dados da Tabela 2.

Tabela 2 - Características demográficas e clínicas das mulheres com FNM sangrante decorrente de câncer de mama, conforme o grupo de alocação. Rio de Janeiro, 2017- 2018

	Total (N=28)	Alginato de cálcio (N=13)	COR (N=15)	p valor
Idade (anos)*				0,589
Média (IC95%)	57,68 (51,80 -63,56)	59,39 (49,45 - 69,32)	56,20 (48,24 -64,16)	
DP	15,16	16,44	14,37	
Mediana	55,00	55,00	54,00	
Fumante, N (%)**				0,821
Não	20 (71,43)	10 (76,92)	10 (66,67)	
Sim	2 (7,15)	1 (7,69)	1 (6,67)	
Ex-fumante	6 (21,42)	2 (15,39)	4 (26,67)	
Comorbidades***				0,025
Não	9 (32,14)	7 (53,85)	2 (13,33)	
Sim	19 (67,86)	6 (46,15)	13 (86,67)	
HAS⁽¹⁾***				0,554
Não	15 (55,55)	8 (61,54)	7 (50,00)	
Sim	12 (44,45)	5 (38,46)	7 (50,00)	
Diabetes Mellitus⁽¹⁾***				0,028
Não	17 (62,96)	11 (84,62)	6 (42,86)	
Sim	10 (37,04)	2 (15,38)	8 (57,14)	
Trombose venosa profunda***				0,199
Não	23 (82,14)	12 (92,31)	11 (73,33)	
Sim	5 (17,86)	1 (7,69)	4 (26,67)	
Trombo-embolia pulmonar**				1,000
Não	27 (96,43)	13 (100,00)	14 (93,33)	
Sim	1 (3,57)	0 (0,00)	1 (6,67)	
Outras comorbidades****				0,879
Não	24 (85,71)	11 (84,62)	13 (86,67)	
Sim	4 (14,29)	2 (15,38)	2 (13,33)	
Uso de enoxaparina***				0,814
Não	20 (71,43)	9 (30,77)	11 (26,67)	
Sim	8 (28,57)	4 (69,23)	4 (73,33)	
Uso de ácido acetilsalicílico (AAS)**				1,000
Não	27 (96,43)	13 (100,00)	14 (73,33)	
Sim	1 (3,57)	0 (0,00)	1 (6,67)	
Uso de ácido aminocapróico***				0,143
Não	15 (53,57)	5 (38,46)	10 (66,67)	
Sim	13 (46,43)	8 (61,54)	5 (33,33)	
Metástases⁽²⁾***				0,619
Não	6 (23,08)	2 (18,18)	4 (26,67)	
Sim	20 (76,92)	9 (81,82)	11 (73,33)	
Performance status (PS)⁽³⁾***				0,500
1	4 (14,81)	2 (16,67)	2 (13,33)	
2	6 (22,22)	1 (8,33)	5 (33,33)	
3	6 (22,22)	3 (25,00)	3 (20,00)	
4	11 (40,75)	6 (50,00)	5 (33,33)	

(1) 1 caso sem informação no grupo COR

(2) 2 casos sem informação no grupo Alginato de cálcio

(3) 1 caso sem informação no grupo Alginato de cálcio
IC95% - Intervalo de Confiança de 95% para a média*Teste t

** Teste Exato de Fischer

*** Teste Qui-quadrado

De modo geral, a média de idade das mulheres foi 57,68 anos (DP=15,16), com variação entre 27 e 91 anos. Verificou-se predominância de não fumantes (71,4%), com comorbidades (67,9%), em uso de medicação coagulante, metástases e com baixa performance clínica (PS). Dentre as pacientes com comorbidades (N=19), quatro (21,0%) tinham mais de um tipo de doença e a Hipertensão Arterial Sistêmica foi a mais frequente, seguida de Diabetes Mellitus tipo 2.

Verificaram-se diferenças estatisticamente significantes entre os grupos apenas para a presença de comorbidades ($p=0,025$) e, especificamente, de Diabetes Mellitus ($p=0,028$), predominantes no grupo COR.

Os dados da Tabela 3 apresentam as características de estadiamento, histologia e imuno-histoquímica dos tumores das mulheres envolvidas no estudo.

Tabela 3 - Características histopatológicas e de estadiamento do tumor de mulheres com FNM sangrante decorrente de câncer de mama, conforme o grupo. Rio de Janeiro, 2017- 2018

	Alginato de cálcio (N=13)	COR (N=15)	p valor
Tipo histológico, N (%)**			0,087
Apócrino	1 (7,69)	0 (0,00)	
Ductal infiltrante	10 (76,92)	15 (100,00)	
Mucinoso	1 (7,69)	0 (0,00)	
Papilífero	1 (7,69)	0 (0,00)	
Grau histológico**			0,115
1	1 (7,69)	0 (0,00)	
2	4 (30,77)	9 (69,23)	
3	8 (61,54)	4 (30,77)	
Estadiamento tumoral***			0,619
III	2 (18,18)	4 (26,67)	
IV	9 (81,82)	11 (73,33)	
Imuno-histoquímica			
HER***			0,440
Negativo	6 (46,15)	8 (61,54)	
Positivo	7 (53,85)	5 (38,46)	
RE (%)****			0,499
Média (IC95%)	26,00 (5,50-85,00)	38,46 (50,00-100,00)	
DP	36,64	48,32	
Mediana (min - max)	1,00 (0,00 - 90 ,00)	5,00 (0,00 - 100,00)	
RP (%)*****			0,220
Média (IC95%)	18,54 (66,00 - 95,00)	26,00 (5,50-95,00)	
DP	35,72	37,42	
Mediana (min - max)	0,00 (0,00 - 95,00)	1,00 (0,00 - 100,00)	
Ki67 (%)*			0,124
Média (IC95%)	39,83 (21,92-57,75)	60,45 (38,00-82,91)	
DP	28,19	33,43	
Mediana (min - max)	30,00 (3,00 - 90,00)	75,00 (5,00 - 90,00)	

Imuno-histoquímica: N=13 para alginato de cálcio, exceto Ki67 (N=12). N=13 para COR, exceto Ki67 (N=11).

*Test t

** Teste Exato de Fischer

*** Teste Qui-quadrado

**** Wilcoxon-Mann-Whitney

*****Brunner-Munzel

De modo geral, os dados demonstram que os tumores das mulheres participantes do estudo eram predominantemente do tipo CDI e em estadiamento IV, o que as caracteriza como acometidas por câncer em estadiamento avançado. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos quanto a estas características.

Os dados da Tabela 4 apresentam os tipos de tratamento oncológico recebidos pelas mulheres da amostra.

Tabela 4 - Distribuição das mulheres com FNM sangrante decorrente de câncer de mama, conforme o tratamento oncológico recebido e o grupo. Rio de Janeiro, 2017- 2018

Tratamento oncológico	Total		Alginato de cálcio		COR		p valor
Pregresso	n	%					
Nenhum	14	50,00	7	53,85	7	46,67	0,710
Quimioterapia intravenosa	14	50,00	6	46,15	8	43,33	
Atual							
Nenhum	16	57,14	7	53,85	9	60,00	0,892
Hormonioterapia	5	17,86	3	23,08	2	13,33	
Quimioterapia intravenosa	4	14,28	2	15,39	2	13,33	
Quimioterapia oral	3	10,72	1	7,69	2	13,33	

Teste qui-quadrado

Metade das mulheres incluídas no estudo não recebeu qualquer tratamento pregresso, e a outra metade, a quimioterapia endovenosa. Dentre as que estavam em tratamento atual (16), a hormonioterapia foi a modalidade mais frequente (17,86%).

Os dados da Tabela 5 caracterizam a amostra, conforme as variáveis relacionadas às FNM.

Tabela 5 - Características das FNM sangrantes decorrentes de câncer de mama, conforme o grupo. Rio de Janeiro, 2017- 2018

Características da ferida neoplásica maligna	Total		Alginato de cálcio (n=13)		COR (n = 15)		p valor
	n	%	n	%	n	%	
Estadiamento***							
2	7	25,00	2	15,38	5	33,33	0,522
3	16	57,14	8	61,54	8	53,33	
4	5	17,86	3	23,08	2	13,33	
Sinais e sintomas***							
Dor referida⁽¹⁾							0,932
Não	21	84,00	11	84,62	10	83,33	
Sim	4	16,00	2	15,38	2	16,67	
Exsudato							0,513
Não	19	67,86	8	61,54	11	73,33	
Sim	9	32,14	5	38,46	04	26,67	
Odor⁽²⁾							0,667
Não	16	64,00	8	64,54	8	53,33	
Sim	9	36,00	5	38,46	4	26,67	
Cobertura^{(3)**}							
Alginato de cálcio	3	11,11	1	08,33	2	13,33	0,677
Celulose oxidada regenerada	2	07,41	1	08,33	1	6,67	
Colágeno	1	03,70	1	08,33	0	0,00	
Gazes secas	11	40,75	3	25,00	8	53,33	
Metronidazol gel 0.8%	5	18,52	3	25,00	2	13,33	
Óleo mineral	1	03,70	0	00,00	1	6,67	
Gaze Petrolato	3	11,11	2	16,67	1	6,67	
Vaselina	1	03,70	1	08,33	0	0,00	

(1) 3 casos sem informação no grupo COR

(2) 3 casos sem informação no grupo COR

(3) 1 caso sem informação no grupo Alginato de Cálcio

*Test t

** Teste Exato de Fischer

*** Teste Qui-quadrado

**** Wilcoxon-Mann-Whitney

*****Brunner-Munzel

Observa-se que o estadiamento grau 3 das FNM foi o mais frequente (16/57,14%). Excluindo-se o sangramento, presente em 100% das FNM, o odor e o exsudato foram os sinais e sintomas secundários mais frequentes (36% e 32,14% respectivamente). Houve maior frequência do uso de gazes secas seguido de metronidazol gel, óleo mineral, gaze petrolato e vaselina como coberturas. Alginato de cálcio e hemostáticos tópicos também foram tipos de coberturas utilizadas previamente.

As características de sangramento das FNM são apresentadas nos dados da Tabela 6.

Tabela 6 - Características de sangramento nas FNM, decorrentes de câncer de mama, conforme o grupo. Rio de Janeiro, 2018

Características do perfil de sangramento	Total		Alginato de cálcio (n=13)		COR (n = 15)		p valor
	n	%	n	%	n	%	
Intensidade***							
Leve	9	32,14	3	23,08	6	40,00	0,342
Moderado	13	46,43	8	61,54	5	33,33	
Intenso	6	21,43	2	15,38	4	26,67	
Tipo***							
Espontâneo	14	50,00	7	53,85	7	46,67	0,710
Induzido	14	50,00	6	46,15	8	53,33	
Localização⁽¹⁾**							
De fundo	2	07,41	1	07,69	1	07,14	1,000
Delimitado	14	62,96	8	61,54	9	64,29	
Difuso	8	29,63	4	30,77	4	28,57	
Tratamento***							
Nenhum	15	53,57	5	38,46	10	66,67	0,143
Ácido aminocapróico sistêmico	13	46,43	8	61,54	5	33,33	

(1) 1 caso sem informação no grupo COR

** Teste Exato de Fischer

*** Teste Qui-quadrado

Descritivamente, o sangramento moderado foi o mais frequente (13/ 46,43%), no grupo controle (8/ 61,54%). O grupo intervenção concentrou a maior porcentagem de sangramento intenso (4/ 26,67%). Quanto ao tipo de sangramento, ocorreu igualmente de forma espontânea e manipulação para realização do curativo. Quanto à localização, o sangramento delimitado e localizado em área qualquer do leito da FNM foi predominante na amostra (14/ 62,96%), sem sangramento oriundo de bordas ou margens das FNM.

Pouco menos da metade das pacientes (13/ 46,4%) encontrava-se em uso do ácido aminocaproico, ou seja, era tratada sistemicamente com medicação antifibrinolítica quando recebeu a intervenção experimental. Houve concentração dessas pacientes previamente tratadas sistemicamente no grupo controle (8/ 61,54%).

Os dados da Tabela 7 apresentam os resultados das variáveis relacionadas aos exames de sangue (hemograma, bioquímica e hemograma).

Tabela 7 - Resultados dos marcadores sanguíneos das mulheres com FNM sangrantes decorrentes de câncer de mama, conforme o grupo. Rio de Janeiro, 2017-2018

Marcadores sanguíneos	Alginato de cálcio						COR						p- valor
	Média	DP	Mediana	Mín - Máx	LI95%	LS95%	Média	DP	Mediana	Mín - Máx	LI95%	LS95%	
Hemácias*	3,06	0,82	2,96	1,41-4,34	2,562	3,556	3,17	0,99	3,21	1,3-4,97	2,625	3,717	0,749
Hemoglobina*	8,35	2,30	7,9	3,8-12,2	6,966	9,742	8,74	2,66	8,2	4,0-14,4	7,269	10,211	0,687
Hematócrito*	25,77	6,68	24,9	11,8-36,0	21,731	29,807	27,19	8,62	25,5	11,9-46,1	22,418	31,969	0,633
Plaquetas*	343,77	107,99	289,00	201-493	278,511	409,027	231,80	150,45	276,00	21-483	148,484	315,116	0,035
Cálcio****	8,20	0,65	8,3	7,1-9,0	7,8	8,7	9,12	2,15	8,8	6,4-15,2	8,0	10,1	0,213
TAP****	12,66	1,35	12,3	10,3-16,0	12,0	13,4	13,49	2,60	12,5	10,4-19,5	11,55	15,0	0,751
INR****	1,14	0,11	1,1	1-1,43	1,075	1,2	1,17	0,17	1,095	0,99-1,59	1,055	1,265	0,941
PTTa*	27,09	3,52	27,7	22,4-34,3	24,968	29,216	25,50	4,71	26,65	17,8-35,3	22,783	28,217	0,331

TAP: Tempo de Protrombina em segundos

INR: Razão Normalizada Internacional

PTTa: Tempo de Tromboplastina Ativa

LI95% e LS95% - Respectivamente, limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95% para a média

*Test t

** Teste Exato de Fischer

*** Teste Qui-quadrado

**** Wilcoxon-Mann-Whitney

*****Brunner-Munzel

Nos dados da Tabela 7, observa-se que houve diferença estatisticamente significativa somente para as plaquetas ($p=0,035$). Ao observar a variação das medianas, constata-se que o grupo COR concentrou todas as pacientes plaquetopênicas do estudo.

Os níveis de hemoglobina encontraram-se globalmente abaixo dos valores de referência e o mesmo repetiu-se em relação aos valores de hematócrito.

Em relação aos marcadores de coagulograma (TAP, INR e PTTa), o TAP obteve valores ligeiramente elevados (alargados) em ambos os grupos, com elevação discretamente maior no grupo COR. O INR e o PTTA mantiveram-se dentro dos valores de referência.

Os dados da Tabela 8 apresentam os resultados derivados da mensuração dos sinais vitais das participantes do estudo.

Tabela 8 – Valores correspondentes aos sinais vitais de mulheres com FNM sangrantes decorrentes de câncer de mama, conforme o grupo. Rio de Janeiro, 2017-2018

Sinais Vitais	Alginate de cálcio (n=13)						COR (n=15)						p- valor
	Média	DP	Mediana	Min-Max	LI95%	LS95%	Média	DP	Mediana	Min-Max	LI95%	LS95%	
PAS*	132,31	19,2154	140	100-160	120,70	143,92	113,33	21,2692	110	90-150	101,55	121,11	0,021
PAD*	76,62	12,2034	110	60-100	101,55	125,11	68,67	13,5576	70	50-90	61,16	76,17	0,117
FC	86,77	13,0713	86	60-106	78,87	94,67	100,33	24,0703	96	64-137	87,00	113,66	0,073
Temperatura****	36,5	0,4521	36,2	35,3-36,9	35,75	36,3	36,42	0,8091	36,4	35,5-38,5	35,95	36,85	0,277
FR****	19,46	2,57	19	16-24	18	21	21,07	3,845	20	16-31	19	23,5	0,201

LI95% e LS95% - Respectivamente, limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95% para a média.

PAS: pressão arterial sistêmica. PAD: pressão arterial diastólica. FC: frequência cardíaca. FR: frequência respiratória.

*Test t de Student

** Teste Exato de Fischer

*** Teste Qui-quadrado

**** Wilcoxon-Mann-Whitney

*****Brunner-Munzel

Para os resultados de sinais vitais (Tabela 8), houve diferença estatisticamente significativa apenas para a PAS (p -valor=0,021), com mediana do grupo controle compatível com HAS.

A seguir, são apresentadas tabelas referentes aos resultados sobre os desfechos do estudo.

Os dados da Tabela 9 apresentam os resultados da análise descritiva do TTH, em cada grupo.

Tabela 9 - TTH de FNM sangrantes por câncer de mama, conforme o grupo. Rio de Janeiro, 2017-2018

Grupo	Tempo médio/segundos	Mediana	LI95%	LS95%
Alginato de Cálcio	67,0	30,4	27,1	-
COR	93,8	30,1	18,6	189

- Sem precisão

LI95% e LS95% - Respectivamente limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95% para tempo médio até a ocorrência de hemostasia.

Descritivamente, observa-se que o TTH foi menor no grupo AC, porém, com valores de medianas muito similares àqueles obtidos no grupo COR. Não foi possível identificar com precisão o IC 95% superior no grupo controle.

Os dados da Figura 10 ilustram como a hemostasia ocorreu ao longo do tempo, nos diferentes grupos (Curva de Kaplan-Meier).

Figura 10 - Hemostasia das FNM ao longo do tempo, conforme o grupo. Rio de Janeiro, 2017-2018

Verifica-se que todas as pacientes de ambos os grupos atingiram a hemostasia até o tempo aproximado de 11 minutos e não houve evidência de diferença de TTH entre os grupos ($p = 0,894$).

Os dados da Tabela 10 apresentam os resultados sobre os efeitos dos produtos hemostáticos sobre o TTH, controlando-se as variáveis DM, comorbidades, plaquetas e PAS que se apresentaram distintas por grupo (conforme mostrados nas Tabelas 2,7 e 8).

Tabela 10 - Análise multivariada das variáveis independentes exploratórias (Modelo de Cox) para hemostasia em FNM sangrantes em mulheres acometidas pelo câncer de mama. Rio de Janeiro, 2017-2018

Variável	HR ajustado	IC 95%	p valor
Celulose Oxidada Regenerada	1.342	0.432-4.174	0.611
DM	1.614	0.549-4.743	0.384
Comorbidades	0.633	0.288-1.761	0.381
Plaquetas	1.000	0.997-1003	0.998
PAS	1.015	0.991-1.040	0.218

DM = Diabetes mellitus
PAS = Pressão Arterial Sistólica

Os resultados da Tabela 10 mostram que não há evidência de diferenças de TTH por tipo de produto hemostático ($p=0.611$), quando se controlam as variáveis DM, comorbidades, plaquetas e PAS, diferentes estatisticamente entre os grupos.

Os dados da Tabela 11 apresentam a probabilidade de alcance de hemostasia (Curva de Sobrevida), considerando-se os momentos chave (30 segundos, 1, 3 e 5 minutos), ao longo do tempo.

Tabela 11 - Probabilidade de alcance de hemostasia de FNM sangrantes em mulheres acometidas pelo câncer de mama. Rio de Janeiro, 2017-2018

Grupos	Tempo			
	30 segundos	1 Minuto	3 Minutos	5 Minutos
	% média	% média	% média	% média
Alginate de Cálcio	53,85% ± 13,83%	23,89% ± 11,69%	7,69% ± 7,39%	7,69% ± 7,39%
COR	50,00% ± 13,36%	35,71% ± 12,81%	14,29% ± 9,35%	7,14% ± 6,88%

Teste de Log-Rank: $p = 0,894$
Sobrevida acumulada ± Erro-Padrão

Os dados da Tabela 11 mostram que, numericamente, a maior diferença de probabilidade para alcance de hemostasia está no primeiro minuto, incluindo-se os 30 segundos iniciais, para as mulheres de ambos os grupos. As pequenas diferenças numéricas encontradas entre os grupos não possuem significado estatístico ($p=0,894$), conforme se verifica na Figura 10. Consta-se que a probabilidade de uma paciente não ter alcançado hemostasia aos 30 segundos é em torno de 50% e pouco mais de 7% no 5º. minuto para a COR.

Os dados da Tabela 12 apresentam descritivamente a proporção de mulheres que conseguiram hemostasia nos tempos 30 segundos, 3, 5 e 10 minutos.

Tabela 12 - Distribuição das mulheres que alcançaram hemostasia de FNM mamárias conforme tipo de tratamento hemostático, tempo de hemostasia e porcentagem. Rio de Janeiro, 2017-2018

Tipo de tratamento	30 segundos n(%)	3 minutos n (%)	5 minutos n(%)	10 minutos n(%)
AC (n=13)	6 (46,1)	12(92,2)	12 (92,2)	13(100)
COR (n=14) ⁽¹⁾	7(50)	12(85,7)	12(85,7)	13(92,8)

(1) = 1 caso sem informação no grupo COR

Observa-se que, até no período dos 5 até aos 10 minutos, todos as pacientes no grupo controle AC alcançaram a hemostasia e uma no grupo da COR não alcançou. Assim, considerando o desfecho proporção de pacientes que alcançaram a hemostasia na FNM dentro do tempo limite de 20 minutos, observa-se que todas as pacientes em ambos os grupos alcançaram hemostasia.

Quanto ao desfecho ressangramento, detectado até 5 minutos de observação, depois de confirmada a hemostasia tópica, ocorreu em duas mulheres no grupo COR. Não houve ressangramento detectado entre o período de tempo correspondente ao término do curativo até à avaliação dos resultados dos exames laboratoriais (seguimento) e liberação das pacientes. Sete pacientes (25,92%) necessitaram de mais de uma unidade de produto hemostático para controle do sangramento das FNM, sendo duas pacientes no grupo AC e cinco no grupo COR. Houve maior consumo de unidades no grupo COR, no qual utilizaram quatro vezes mais hemostáticos (20 unidades) comparativamente ao AC (5 unidades). Considerando-se que as demais pacientes utilizaram somente uma unidade cada uma, obtiveram-se 36 unidades de COR (2,6 unidades/ paciente) e 16 unidades de alginato de cálcio (1,2 unidade/ paciente).

Não houve danos/efeitos adversos.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a eficácia de hemostático tópico à base de celulose oxidada regenerada em comparação ao curativo de alginato de cálcio, no controle de sangramento de FNM em mulheres com câncer de mama, por meio da mensuração do TTH, da proporção de mulheres que alcançaram hemostasia, ocorrência de ressangramento e número de produtos hemostáticos tópicos utilizados.

É relevante considerar que as amostras de ambos os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significantes após análise multivariada independente exploratória (Modelo de Cox) quanto à idade, tabagismo, comorbidades, uso de medicações coagulativas e anticoagulantes, tipo histológico e estadiamento dos tumores, tratamentos oncológicos pregressos e atuais, estadiamento e presença de sinais e sintomas nas feridas, tipos de coberturas, marcadores sanguíneos de coagulação, níveis de hemoglobina, hematócrito e níveis séricos de cálcio. Ainda que o grupo COR tenha incluído mais pacientes com comorbidades, diabéticos e plaquetopênicos, e o grupo AC, mais pacientes com aumento de PAS, tais variáveis não apresentaram diferenças estatísticas quando ajustadas pelo modelo de regressão de Cox, considerando o tipo de curativo empregado.

Para o TTH, desfecho primário do estudo, elaborou-se a hipótese de diferença de tempo médio de 5 minutos que fundamentou, inclusive, o cálculo amostral. Não havendo informações para delineá-lo, além do desenho de ECR na hemostasia tópica de FNM, consideraram-se estudos de hemostasia cirúrgica em humanos. No entanto, o padrão de TTH obtido foi distinto do esperado, sendo sensivelmente menor quando comparado aos demais ECR de hemostasia cirúrgica. Neste estudo, na conversão matemática para minutos, o TTH do grupo AC resultou em arredondamento para 1 minuto, e no grupo COR, para 1,5 minutos (um minuto e meio), confirmando diferença descritiva de apenas meio minuto, ou seja, 30 segundos, sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,894$). As medianas foram muito parecidas.

Em ECR conduzido por Kakaei et al. (2013)¹⁴¹, no qual os autores compararam o efeito de diferentes hemostáticos em cirurgia de ressecção de fígado

(N=45), o TTH médio da COR (n=15) foi 3,26 (DP = 1,48). Constata-se que este TTH foi 2,8 vezes maior que o apresentado com a aplicação da COR na hemostasia das FNM no estudo desenvolvido nesta tese.

Estudo de ECR multicêntrico, conduzido por Hanks et al. (2003)¹⁴², utilizou a COR no grupo controle (n=34) para investigar a eficácia de hemostático tópico à base de fibrina, do tipo selante de tecido (Vivostat®) (n=35) em cirurgias cardiotorácicas, gerais e vasculares, encontrando valores parecidos ao estudo de Kakaei et al. (2013)¹⁴¹. O TTH médio para a COR foi 3,3 minutos (DP=1,7) e mediana 3,2, ou seja, 2,2 vezes maior quando comparado ao TTH da COR na hemostasia das FNM.

ECR mais recente, desenvolvido por Lakshman et al. (2018)¹⁴³ para investigar a eficácia de outro tipo de hemostático tópico do tipo selante de tecido (FS Grifols) (n=116), utilizou a COR como grupo controle (n=108). O estudo foi desenhado para atestar a não inferioridade do selante de tecido comparado à COR na hemostasia de cirurgias gerais, urológicas e ginecológicas. O TTH médio da COR foi 3,0 minutos, ou seja, duas vezes maior que o TTH das FNM.

Reportando-nos aos dados do estudo COBBANNA¹²³, que embasaram o cálculo amostral para o presente estudo, o tempo médio gasto para que a COR realizasse hemostasia em anastomoses de safenas foi 6,9 (DP=3,8 minutos) e, portanto, bastante superior ao TTH aqui encontrado para o mesmo hemostático tópico (cinco vezes).

TTH médio bastante superior para a COR foi também encontrado no estudo de Schenk et al. (2003)¹⁴⁴, quando avaliaram a eficácia de hemostático do tipo selante de tecido à base de fibrina em pacientes (N=48) submetidos à cirurgia vascular periférica, com anticoagulação no período intraoperatório, tal como no estudo COBBANNA. A COR apresentou TTH médio de 12 minutos, ou seja, oito vezes maior que o tempo médio da COR aplicada à hemostasia das FNM.

Assim, os estudos de hemostasia cirúrgica mostraram TTH médio da COR de duas a oito vezes maior ao TTH que a COR apresentou na hemostasia clínica das FNM mamárias do estudo desenvolvido nesta tese.

No ECR realizado por Sintler et al. (2005)¹²⁷ (N=20 pacientes submetidos à endarterectomia de carótidas), também considerado para o cálculo amostral desta pesquisa, o TTH médio para a hemostasia promovida pelo AC foi 17 minutos (com variância entre 7 e 59 minutos), ou seja, 17 vezes maior que o TTH médio

apresentado pelo AC na hemostasia tópica das FNM mamárias, da mesma maneira como ocorreu para a COR nos estudos mencionados anteriormente. Este resultado permite inferir que o TTH médio utilizado nas considerações sobre hemostasia do AC no estudo aqui desenvolvido foi superestimado, tal como ocorreu a COR, ao se considerar os estudos de hemostasia cirúrgica em humanos.

Em estudos experimentais *in vivo*, os resultados são controversos. Velázquez-Aviña et al (2014)⁹¹ testaram a COR para hemostasia de ressecção de mucosa gástrica, por endoscopia, em ratos e porcos anticoagulados. O TTH médio final do estudo foi 40,5 (19-90) segundos, dado mais próximo aos resultados constatados no presente estudo. Contrariamente, no estudo experimental pioneiro de Blair et al. (1988)¹⁴⁵, para investigar a eficácia hemostática de alginato de cálcio (Kaltostat®) gaze, COR (Surgicel®) e colágeno suíno (Medistat®) na hemostasia de laceração de fígado de ratos (N=42), TTH inferior a 3 minutos foi verificado em todos os animais do grupo AC comparado com a média de 5,7 (DP=0,75) minutos para o colágeno, 12,09 (DP=0,9) minutos para a COR e mais de 15 minutos para a gaze. TTH médio elevado para a COR, portanto, foi similar àquele obtido no estudo *in vivo* de Schenk et al; (2003) ¹⁴⁴.

Na presente tese, apenas um paciente do grupo COR alcançou hemostasia aos 11 minutos, porém o fato explica-se pela variação amostral (outlier).

As diferenças encontradas em relação à hemostasia cirúrgica ficam mais evidentes ao se analisarem os TTH em proporções, conforme marcos cronológicos.

Os dados do Quadro 5 apresentam os tempos alcançados com o emprego da COR nos estudos de hemostasia cirúrgica, considerados no desenvolvimento do estudo desta tese.

Quadro 4 - Tempos de hemostasia alcançados pela COR informados nos estudos de hemostasia cirúrgica e proporção de pacientes que os alcançaram

ESTUDO	TIPO DE CIRURGIA	3 MINUTOS n (%)	5 MINUTOS n (%)	10 MINUTOS n (%)
Schenk et al. (2003 ¹⁴⁴) Fibrina selante (n=24) x COR (n=14)	Anastomose de Shunt arteriovenoso para colocação de cateter de diálise	-	-	7(50,0)
Hanks et al. (2003 ¹⁴²) Fibrina selante (n=35) x COR (n=34)	Geral, cardiotorácica obstétrica/ginecológica e vascular	-	12(35,3)	-
Qerimi et al. (2013 ¹²³) Colageno microfibrilar (n=32) x COR (n=32)	Anastomoses de safenas	8 (25,0)	11(34,0)	13 (41,0)
Fischer et al. (2013 ¹⁴⁰) Fibrina selante (n=60) x COR (n=30)	Abdome, retroperitônio, pelve e torácica não cardíaca	-	-	22 (73,3)
Genyk et al. (2016 ¹²⁴) Fibrina selante (n=101) x COR (n=99)	Ressecção de fígado	55 (50,0)	75 (76,4)	87 (87,9)
Lanksman et al. (2018 ¹⁴³) Fibrina selante (n=116) x COR (n=108)	Geral, urológica e ginecológica	65 (60,2)	85 (78,7)	90 (83,3)

- dado não informado no estudo

Observa-se que a eficácia hemostática da COR em prover hemostasia até o limite de tempo de 10 minutos variou entre 41,0% e 87,9% nos estudos de hemostasia cirúrgica, ou seja, em cerca de 12% dos casos de sangramento, a COR não foi eficaz.

Cabe destacar que, em estudos de hemostasia cirúrgica, quando o hemostático tópico não forneceu hemostasia até o tempo limite de 10 minutos foi considerado “falho”^{123-124,10,143-144}. No presente estudo, o tempo limite adotado foi 20 minutos, de modo que não se pode falar em hemostático falho. Mas, se comparado aos estudos de hemostasia cirúrgica, a COR falhou em apenas um caso (7,2%) e não houve esta ocorrência no grupo controle, até os 10 minutos, sem diferença

estatisticamente significativa entre os grupos. Estudos futuros com amostras maiores poderiam esclarecer estes achados, especificamente, nos casos de sangramentos intensos, pouco frequentes em nosso estudo.

Tendo em vista os TTH dos estudos cirúrgicos, experimentais e aqueles constatados no estudo desenvolvido nesta tese, pode-se recomendar a adoção de marcos cronológicos de 30 segundos, 3 minutos, 5 minutos e o tempo limite de 10 minutos em estudos futuros sobre hemostasia em FNM.

Quanto ao desfecho ressangramento, o mesmo ocorreu em apenas duas (14,3%) das mulheres no grupo COR, após 5 minutos do estabelecimento de hemostasia. As FNM ressangrantes tinham sangramento do tipo intenso, predominante no grupo COR (Tabela 6).

Em relação ao desfecho de segundo tipo de ressangramento, o mesmo não foi apresentado por nenhuma mulher no estudo. A percepção de sangue no curativo externo é um marcador de eficácia hemostática frágil, porque o curativo não é reaberto para inspeção direta e constatação de novo sangramento. Adicionalmente, os curativos são volumosos para fornecer absorção maior às FNM que são, geralmente, exsudativas (vide Tabela 5). No entanto, a reabertura do curativo para inspeção direta de ressangramento poderia expor a paciente ao risco de sangramento tumoral adicional, em razão da característica de friabilidade das FNM, não tendo sido, portanto, realizada; tal como não é feita na prática clínica real.

Em relação ao número de produtos hemostáticos utilizados, último desfecho listado no ECR aqui desenvolvido, observa-se que, dentre a amostra, sete (25,92%) pacientes necessitaram de mais de uma unidade de produto hemostático. Na comparação por grupos, cinco eram pacientes do Grupo COR e utilizaram quatro vezes mais hemostáticos, quando comparados às mulheres do grupo AC. No estudo COBBANA¹²³, 21 (66%) dentre 32 pacientes que utilizaram a COR, em quaisquer uma de suas anastomoses, necessitaram de um segundo hemostático, totalizando 53 unidades gastas comparativamente a nenhuma no grupo intervenção, o que significa gasto de 1,6 unidades por paciente no grupo COR. No estudo aqui desenvolvido, o consumo foi 2,6 unidades de COR por paciente comparativamente a 1,2 unidades de AC por paciente. Destaca-se, porém, que, três dentre cinco pacientes do grupo COR tinham FNM com sangramento intenso e dois pacientes com FNM de sangramento moderado; enquanto havia somente uma paciente com sangramento intenso e outra com sangramento moderado no grupo AC.

Provavelmente, a concentração de pacientes com sangramento intenso no grupo COR influenciou o resultado deste desfecho.

Por outro lado, a diferença na quantidade de hemostáticos utilizados pode ser explicada pelo baixo poder de absorção da COR. Contrariamente, o AC tem destacado poder absorvente. Estudos que avaliaram sua capacidade hemostática mostram que o AC absorve até 20 vezes seu peso, e a COR, até sete vezes. Em estudo conduzido por Blair e Salmon (1990)¹⁴⁵, para testar o uso de AC em cirurgias humanas, os pesquisadores identificaram que o alginato tem capacidade de absorção quatro vezes maior que a gaze; e a COR tem pequena capacidade absorvente, sendo considerada um hemostático fraco e caro¹⁴⁵.

Estudo *in vitro*¹⁴⁶, que utilizou sangue de pessoas saudáveis e pacientes em uso regular de medicações anticoagulantes orais, investigou o potencial hemostático e as propriedades físicas de diferentes tipos de coberturas utilizadas em lesões superficiais, incluindo dois tipos de AC e a COR. O AC com carboximetilcelulose, tal como o tipo utilizado no presente estudo, apresentou a maior capacidade de absorção comparativamente a qualquer outra cobertura, incluindo a COR, que mostrou a menor capacidade de absorção entre todos. Os autores afirmam que a capacidade absorvente dos alginatos lhes confere vantagens na coagulação sanguínea. Este estudo reforça a afirmação de Blair et al. (1990)¹⁴⁵ em relação à baixa absorção da COR frente ao AC. Nesta tese, a maior capacidade absorvente de AC, certamente, influenciou no número de produtos utilizados, maior para a COR comparativamente ao AC. Há que se ressaltar ainda que a maior concentração de sangramento intenso em FNM no grupo COR tornou a avaliação de sua eficácia inconclusiva em relação a esse desfecho, quando comparada ao grupo controle. Provavelmente, amostra numericamente maior considerando subgrupos de sangramento leve, moderado e intenso, proporcionaria outra condição de distribuição que permitiria, então, melhor avaliação para este desfecho.

O estudo aqui conduzido teve por finalidade tecer análise sobre o sangramento global das FNM mamárias.

Até onde podemos saber, trata-se do primeiro estudo a analisar tempo de hemostasia neste tipo de ferida, o que o caracteriza como um estudo inovador e importante para um país em desenvolvimento.

7 CONTRIBUIÇÕES, LIMITAÇÕES E RECOMENDAÇÕES

7 CONTRIBUIÇÕES, LIMITAÇÕES E RECOMENDAÇÕES

Os resultados do presente estudo contribuem para o melhor embasamento da opinião de especialistas que indicam ambos os produtos para a hemostasia das FNM, em geral, uma vez que ambos demonstraram capacidade hemostática nas FNM em mulheres com câncer de mama. Anteriormente a este estudo, o dado era inexistente. Assim, o estudo vem valorizar tal conduta dos especialistas. Outra contribuição de destaque diz respeito às informações estatísticas, de fluxo de pacientes e modos de intervenções que poderão auxiliar no melhor delineamento de novos estudos sobre o tema. A partir das perspectivas deste estudo, protocolos de condutas poderão ser desenvolvidos e incorporados na prática clínica.

Contribuições secundárias relevantes relacionam-se à própria discussão sobre um tema tão pouco frequente na literatura atual, mas, de intenso impacto negativo na qualidade de vida de pacientes com câncer avançado. Um grupo distinto de pacientes que, paulatinamente, alcança maior tempo de sobrevida, necessitando de medidas de cuidados de suporte que os auxiliem a conviver melhor com suas FNM¹⁴⁷.

Limitações do estudo referem-se à impossibilidade de cegamento dos produtos, o que se justifica pela natureza do fenômeno. Para diminuir esta limitação, procedeu-se à ratificação do alcance de hemostasia por outro profissional de saúde, retirando da pesquisadora principal a tarefa de definir isoladamente a eficácia do hemostático. Nesse sentido, outra ação realizada no estudo foi o “cegamento” da tela do cronômetro digital à pesquisadora principal, mesmo sendo informada do decorrer cronológico de tempo enquanto o processo de hemostasia ocorria. Ambas serviram como ações de mascaramento frente à natureza peculiar dos produtos envolvidos no estudo e possível interferência, ainda que inconsciente, da pesquisadora principal que exerceu a pressão digital em todos os casos do estudo.

É importante acrescentar que os instrumentos aqui utilizados para avaliação do sangramento e das feridas não foram adaptados culturalmente e validados para o Brasil, particularmente, aquele empregado na avaliação das FNM. Este já vem sendo usado sistematicamente no INCA, após tradução livre, desde 2005^{57,147}. Já a escala para classificação de sangramento foi traduzida livremente pela pesquisadora

principal, necessitando de adaptação cultural e validação. Apesar da ausência de adaptação cultural e validação e como se trata de um instrumento clínico, optou-se por sua utilização apenas traduzida buscando sistematização nesse processo avaliativo e redução de riscos de uma avaliação mais subjetiva.

O estudo incluiu pacientes que recebiam medicações coagulantes por via sistêmica, o que poderia interferir nos desfechos. No entanto, estas não foram excluídas do estudo pelo fato de que, no cenário real, constituem os principais pacientes que se utilizam dos produtos testados nos experimentos aqui conduzidos. Adicionalmente, o sangramento em FNM é pouco frequente, e a captação de pacientes sem uso de medicações coagulantes ou anticoagulantes aumentaria demasiadamente o tempo para a coleta de dados. Para minimizar esse problema, variáveis de confusão foram definidas e controladas nas análises estatísticas.

Outra limitação do estudo se deu em relação à técnica de compressão manual que foi associada à aplicação dos produtos, onde a força manual exercida não foi mensurada. Para minimizar este viés, a pesquisadora principal do estudo assumiu a função de exercer compressão em todas as feridas incluídas no estudo, de modo que pudesse ser seguido um certo padrão de compressão executado sempre pela mesma pessoa.

O pequeno tamanho amostral resultou de seu planejamento ter sido fundamentado em estudos de hemostasia cirúrgica, projetando-se a detecção de uma diferença média de tempo de hemostasia bastante superior àquela mensurada e obtida durante o estudo. Reitera-se que o evento investigado é raro, imprevisível quanto à sua ocorrência, forma de apresentação, intensidade e controle.

Ao finalizar esta tese, inúmeras recomendações advêm, algumas das quais já mencionadas anteriormente.

O desenvolvimento de ECR futuros de eficácia hemostática em FNM é recomendável, incluindo amostras maiores que permitam considerar subgrupos de sangramento, em diferentes e múltiplos centros oncológicos, considerando FNM de outras etiologias, bem como estudos observacionais que possam contribuir para a caracterização do perfil do sangramento delineando de maneira mais consistente e a associação entre o sangramento e variáveis pouco ou não discutidas neste estudo, como o perfil de plaquetas, coagulação, comorbidades, HAS, DM, estadiamento de FNM e níveis de Ki 67.

Estudos de adaptação cultural dos instrumentos utilizados nesta pesquisa, quais sejam o Sistema de Estadiamento das FNM e da Escala de Avaliação de Sangramento, são desejáveis.

Adicionalmente, recomenda-se estudos de custos para nortear a melhor tomada de decisão e o aprimoramento de protocolos clínicos considerando o uso de hemostáticos mais avançados para sangramentos que ultrapassem o tempo limite de 10 minutos, para além do uso de AC e COR.

8 CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

Os resultados do presente ECR, conduzido com 28 mulheres em vigência do sangramento de FNM decorrentes de câncer de mama, mostraram que:

- Não houve evidência estatística de diferença entre os grupos COR e AC quanto ao tempo total de hemostasia;
- Aos 30 segundos, a probabilidade de alcançar hemostasia foi, aproximadamente, 50% em ambos os grupos; a partir do 5º. minuto, a probabilidade de não se obter hemostasia foi inferior a 10%, utilizando qualquer um dos dois produtos testados;
- Dentre as pacientes do estudo, duas apresentaram ressangramento quando expostas ao tratamento pela COR; e
- Houve consumo de produtos hemostáticos quatro vezes maior no grupo que utilizou COR.

Não houve evidência de diferença de eficácia da COR versus AC na hemostasia das FNM mamárias quanto ao tempo de hemostasia e proporção de pacientes que a alcançaram. A avaliação de eficácia quanto ao número de ressangramentos e quantidade de produtos utilizados, na comparação com o AC, tradicionalmente empregado, foi inconclusiva.

9 REFERÊNCIAS

Referências

- 1 Seaman S, Bates-Jensen M. Skin disorders. Malignant wounds, fistulas, and stomas. In: Ferrell BR, Coyle N, Paice JÁ, editors. Oxford Textbook of Palliative Nursing. 4^a Ed. New York: Oxford University Press; 2015. p:325-40.
- 2 Mayer JE, Maurer MA, Nguyen HT. Diffuse cutaneous breast cancer metástases resembling subcutaneous nodules with no surface changes. *Cutis*®. 2018;101(3):219-23.
- 3 Gao RW, Edlund S, Yun J. Dramatic Regression of a Fungating Breast Lesion Treated with Radiation Therapy. *Cureus* [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov. 10]; 9(6):e1360. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5510970/pdf/cureus-0009-00000001360.pdf>.
- 4 Watanabe M, Matsuoka R, Ichimura Y, Takagaki T, Litsuka Y. Papillotubular carcinoma with an invasive micropapillary carcinoma componente of the breast, characterized by a rapid increase in size due to intra-tumoral hemorrhage: a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2017;38:189-91.
- 5 Kelati A, Gallouy S. Dermoscopy of skin metastases from breast cancer: two case reports. *J Med Case Rep*. [Internet]. 2018 [cited 2018 Dez 02]; 12:273. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6151035/pdf/13256_2018_Article_1803.pdf
- 6 Tilley C, Lipson J, Ramos M. Palliative wound care for malignant fungating wounds. Holistic considerations at end-of-life. *Nurs Clin N Am*. 2016; 51:513-31.
- 7 Lo SF, Hayter M, Hu WY, Tai CY, Hsu MY, Li YF. Symptom burden and quality of life in patients with malignant fungating wounds. *JAN*. 2011;68(6):1312-1321.
- 8 Alexander SJ. An intense and unfogettable experience: the lived experience of malignant wounds from the perspectives of patients caregivers and nurses. *Int Wound J*. 2010;7:456-65.
- 9 Rowan S, Moffatt C, Olden A. Researching the lived experiences of cancer patients with malignant fungating wounds. *Int J Palliat Nurs*. 2015;21(12):579-85.
- 10 European Oncology Nursing Society – EONS. Education. Recommendations for the Care of Patients with Malignant Fungating Wounds. [Internet]. London: EONS; 2015 [cited 2016 Out 16]. Available from: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSMalignantFungatingWounds.pdf>.

- 11 Maida V, Ennis M, Kuziemy C, Trozzolo L. Symptoms associated with malignant wounds: a prospective case series. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37(2):206-11.
- 12 Probst S, Arber A, Trojan A, Faithfull S. Caring for a loved one with a malignant fungating wound. *Support Care Cancer* 2012;20:3065-70.
- 13 Probst S, Arber A, Faithfull S. Malignant fungating wounds: a survey of nurses' clinical practice in Switzerland. *Eur J Oncol Nurs* 2009;13:295-98.
- 14 Azevedo IC, Costa RKS, Miranda de Holanda CS, Salvetti MG, Torres GV. Conhecimento de enfermeiros da Estratégia Saúde da Família sobre avaliação e tratamento de feridas oncológicas. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2014(2):119-27.
- 15 Burratini ACB, Piteri RCO, Ferreira LF, Silveira JR VF, Broetto J, Richter CA. Segurança e viabilidade de um novo formato de retalho toracoepigástrico na reconstrução da parede torácica em câncer de mama localmente avançado: um estudo transversal. *Rev.Bras.Cir.Plast*. 2016;31(1):2-11.
- 16 Simos D, Clemons M, Ginsburg O, Jacobs C. Definition and consequences of locally advanced breast cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8:33-8.
- 17 Vempati P, Knoll MA, Dharmarajan K, Green S, Tiersten A, Bakst RL. Palliation of ulcerative breast lesions with radiation. *Anticancer Res*. 2016. 36:4701–5.
- 18 Rocha FBC, Formigoni MC, Lima BSS, Filassi JR, Baracat EC. Avaliação de incidência do câncer de mama localmente avançado no Instituto de Câncer do Estado de São Paulo. *Rev. Latinoamericana de Mastología* [Internet]. 2012 [citado em 2018 Dez. 02];9: 6(2). Disponível em: <http://www.flamastologia.org/rlamastologia/index.php/journal/article/view/27>.
- 19 Flores-Balcázar CH, Flores-Luna L, Villarreal-Garza C, Mota-García A, Bargalló-Rocha E. Impact of delayed adjuvant radiotherapy in the survival of women with breast cancer. *Cureus*[Internet].2018 [cited 2018 Dez. 02];10(7):e3071.Available from: https://assets.cureus.com/uploads/original_article/pdf/12917/1543600062-20181130-5124-ifwuw.pdf.
- 20 Panchal HP, Pilewskie ML, Sheckter CC, Albornoz CR, Razdan SN, Disa JJ. National trends in contralateral prophylactic mastectomy in women with locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol*. 2019;119(1):79-87.
- 21 Kakimoto M, Toketa H, Okamura T, Yoshino K. A chemical hemostatic technique for bleeding from malignant wounds. *J Palliat Med*. 2010; 13(1):11-3.
- 22 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [Internet]. Rio de Janeiro; 2018. [atualizado s/d citado 2018 dez. 5] Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/introducao.asp>.

- 23 GLOBOCAN. Global Cancer Observatory. Cancer today [Internet]. Lyon:France; [atualized 2018; cited 2018 Dez. 5]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
- 24 Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Bray F. Estimating the global câncer incidence and mortality in 2018: Globocan source and methods. *Int J Cancer* [internet] 2018 [cited 2018 Dez. 5]; Oct 23. [Epub ahead of print]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijc.31937>.
- 25 Abood RA. Breast cancer in Basra Oncology Center: a clinico-epidemiological analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(10):2943-6.
- 26 Falato C, Taylor SK, Szulkin R, Nordblom A, Erikszon L, Sofiadis A, et al. Prognosis inpatients diagnosed with loco-regional failure of breast cancer: 34 years longitudinal data from the Stockholm-Gotland cancer registry. *Breast Cancer Res. Treat.* 2018; 172:703-12.
- 27 Cazap E. Breast cancer in Latin America: a map of the disease in the region. *American Society of Clinical Oncology – ASCO. Educational Book. ASCO* [Internet]: 2018 [cited 2018 Dez. 05]:451-6. Available from: http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/EDBK_201315.
- 28 Fayer WA, Guerra MR, Cintra JRD, Bustamante-Teixeira MT. Sobrevida de dez anos e fatores prognósticos para o câncer de mama na região Sudeste do Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2016;19(4):766-78.
- 29 Guerra MR, Zevedo e Silva G, Nogueira MC, Leita ICG, Carvalhaes de Oliveira RV, Cintra JRD, et al. Sobrevida por câncer de mama e iniquidade em saúde. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2015;31(8):1673-84.
- 30 World Health Organization (WHO) [Internet]. Geneva. Switzerland. 2018 [cited 2018 Dez. 02]. Available from: <http://www.who.int/cancer/en/>.
- 31 Diaz EEF, Saito RF, Chammas R. Introdução ao câncer. In: Saito RF, Lana MVG, Medrano RFV, Chammas R. *Fundamentos de Oncologia Molecular*. São Paulo:Atheneu; 2015. p. 1-13.
- 32 Brentani, MM. Receptores de estrógeno e progesterona em câncer de mama. In: Brentani MM, Coelho FRG, Iyeyasu H, Kowalski LP. *Bases da Oncologia*. São Paulo: Lemar, 2003, p:129-36.
- 33 Pang-Kuo Lo, Ji Shin Lee, Liang X, Sukumar S. The dual role of FoxF2 in regulation of DNA replication and the epithelial-mesenchymal transition in breast câncer progression. *Cell Signal*. 2016;28(10):1502-19.
- 34 Foxson SB, Lattimer JG; Felder B. Breast cancer. In: Yarbro CH, Wujcik D, Gobel BH. *Cancer Nursing. Principles and Practice*. 7ª. Ed. USA:Jones and Bartlett Publishers; 2010. p: 1092-1145.
- 35 Stafim I, Caponi LGF, Torres TP, Araujo JN, Guedes VR. Fatores prognósticos no câncer de mama. *HU Revista*, Juiz de Fora. 2012;38(3 e 4):193-201.

- 36 Buitrago F, Uemura G, Sena MCF. Fatores prognósticos em câncer de mama. *Com. Ciências Saúde*. 2011;Supl 1:S69-S82.
- 37 Yanli Yan, Long Zhang, Li Tau, Xiaowei MA, Yong Zhang, Shuai S, et al. Endocrine therapy for ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast with breast conserving surgery (BCS) and radiotherapy (RT): a meta-analysis. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2018 [cited 2018 Dez. 02]; Nov 29. [Epub ahead of print]. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12253-018-0553-y.pdf>.
- 38 Pondé N, Brandão M, EL-Hachem G, Werhouck E, Piccart M. Treatment of advanced HER-positive breast cancer:2018 and beyond. *Cancer Treat Rev*. 2018; 67:10-20.
- 39 Zhi-Bin Wan, Hong-YI Gao, Lian Wei, An-Qin Zhang, Jian-Yu Zhang, Yi Wang, et al. Expression of strogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth fator receptor 2, and Ki-67 in ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with microinvasion. *Medicine* [Internet]. 2018 [cited 2018 Dez. 05];97:44:e13055. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6221707/pdf/medi-97-e13055.pdf>.
- 40 Catani JPP, Riechelmann RP. Inovação terapêutica. In: *Fundamentos de Oncologia Molecular*. São Paulo:Atheneu; 2015. p:409-23.
- 41 Shen S, Wu G, Xiao G, Du R, Hu N, Xia X, et al. Prediction modelo f lymphovascular invasion based on clinicopathological factors in Chinese patients with invasive breast cancer. *Medicine* [Internet]. 2018 [cited 2018 Dez. 02];97(43):e12973. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=30412123>.
- 42 Goto W, Kashiwagi S, Takada K, Asano Y, Takahashi K, Fujita H, et al. Significance of intrinsic breast cancer subtypes on the long-term prognosis after neoadjuvant chemotherapy. *J Transl Med* [Internet]. 2018 [cited 2018 Dez. 02];16:307. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6230295/pdf/12967_2018_Article_1679.pdf.
- 43 Fromantin I, Watson S, Baffie A, Rivat A, Falcou MC, Driegel I,et al. A prospective, descriptive cohort study of malignant wound characteristics and wound care strategies inpatients with breast cancer. *Ostomy Wound Manage*. 2014;60(6):38-48.
- 44 Measume S, Fromantin I, Teot L. Neoplastic wounds and degenerescence. *J Tissue Viability*. 2013;22:122-130.
- 45 Hu SC, Chen GS, Lu YM, Wu CS, Lan CC. Cutaneous metastases from different internal malignancies: a clinical and prognostic appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:735-40.

- 46 Vigano A, Bruera E, Jhandri GS, Newman SC, Fields AI, Suarez-Amazor ME. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med*. 2000;27:160(6):861-8.
- 47 Lam PT, Leung MW, Tse CY. Identifying prognostic factors for survival in advanced cancer patients: a prospective study. *Hong Kong Med J*. 2007;13(6):453-9.
- 48 Maida M, Ennis M, Kuziemy C, Corban J. Wounds and survival in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2009;45:3237-44.
- 49 Dowsett C. Malignant fungating wounds: assessment and management. *Br J Community Nurs*. 2002;7(8):396-400.
- 50 Gethin G, McIntosh C, Probst S. Complementary and alternative therapies for management of odor in malignant fungating wounds: a critical review. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2016;3:51-7.
- 51 Mercier D, Kneivitt A. Using topical aromatherapy for the management of fungating wounds in a palliative care unit. *J Wound Care*. 2005;14(10):497-501.
- 52 Vilela-Castro DL, Santos VLCG, Woo K. Polyhexanide versus Metronidazol for odor management in malignant (fungating) wounds: a double-blinded, randomized, clinical trial. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2018;45(50):413-8.
- 53 Instituto Nacional de Câncer – INCA. Ministério da Saúde. Indicadores de unidade de cuidados paliativos: Hospital de Câncer IV do Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2009 [cited 2017 Jan 18]. Available from: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/HcIV/IndicadoresHCIV_2009.pdf.
- 54 Lisboa IND, Valença MP. Caracterização de pacientes com feridas neoplásicas. *Estima*. 2016;14(1):21-8.
- 55 Santos PL, Canadas NF, Aguilar RG, Turrado MMA, Fernandez GGA, Moreno NM, et al. Guía de Práctica Clínica para el Cuidado de Personas con Úlceras Neoplásicas [internet]. 1ª. Ed. Andalucía: Hospital Universitario Reina Sofía. Complejo Hospitalario Torrecádenas. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Igualdad, Salud y políticas Sociales; 2015 [cited 2018 Dec 24]. Available from: <http://www.aeev.net/guias/GuiadePractica%20u%20neoplasicas%20sas%202015.pdf>.
- 56 da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. A systematic review of topical treatments to control the odor of malignant fungating wounds. *J Pain Symptom manage*. 2010;31(6):1065-76.
- 57 Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Tratamento e controle de feridas tumorais e úlceras por pressão no câncer avançado [Internet]. Série Cuidados Paliativos. Rio de Janeiro: INCA, 2009 [citado em 2018 02 dez]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Feridas_Tumorais.pdf.

- 58 Quackenbusch K, Amini A, Fischer CM, Rabinovitch R. Regression of a fungating tumor after hypofractionated radiation therapy in a patient with nmetastatic breast cancer. *Cureus* [internet]. 2017 [cited 2018 Dez 02];9(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5580970/pdf/cureus-0009-00000001417.pdf>.
- 59 Lund-Nielsen B. Malignant wounds in patients with advanced stage cancer [Internet]. Copenhagen, Denmark: Faculty of Health Sciences University of Copenhagen; 2011 [cited 2017 Jan 18]. Available from: <http://www.ucsf.dk/documents/31204/33223/Lund-Nielsen+2011.+Malignant+wounds+in+patients.pdf>.
- 60 Gozzo TO, Tahan FP, Andrade M, Nascimento TG, Prado MAS. Ocorrência e manejo de feridas neoplásicas em mulheres com câncer de mama avançado. *Esc Anna Nery*. 2014;18(2):270-6.
- 61 Tamai N, Mugita Y, Iketa M, Sanada H. The relation-ship between malignant wound status and pain breast câncer. *Eur J Oncol Nurs*. 2016;24:8-12.
- 62 Haisfield-Wolfe ME, Baxendale-Cox, 1999. Staging of malignant cutaneous wounds: a pilot study. *Oncol Nur Forum*. 1999; 26(6): 1055-64.
- 63 Manning, MP. Metastase to skin. *Semin Oncol Nur*. 1998;14(30):240-3.
- 64 Nielsen J, Fogh K. Clinical utility of foam dressings in wound management: a review. *Chronic Wound Care Management and Reseach* [Internet] 2015 [cited 2018 Dez 5];2:31-8. Available from: <https://www.dovepress.com/clinical-utility-of-foam-dressings-in-wound-management-a-review-peer-reviewed-fulltext-article-CWCMR>.
- 65 Tamai N, Horii M, Takehara K, Kato S, Yamamoto Y, Naito A, et al. Morphological characteristics of and factors related to moisture-associated dermatites surrounding malignant wounds in breast cancer patients. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17(5):673-80.
- 66 Tamai N, Akase T, Minematsu T, Higashi K, Toida T, Igarashi K, et al. Association between componentes of exsudates and periwound moisture-associated dermatites in breast cancer patients with malignant fungating wounds. *Biol Res Nurs*. 2016;18(2):199-206.
- 67 Paiva CJK, Cesse EAP. Aspectos relacionados ao atraso no diagnóstico e tratamento do câncer de mama em uma unidade hospitalar de Pernambuco. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2015: 61(1):23-30.
- 68 Maida V, Alexander S, Case AA, Fakhraei P. *Malignant wound management*. *Public Health Emerg*. 2016;1(12): 1-14.
- 69 Ellis LM, Liu WF, Fan F, Reinmuth N, Shaheen RM, Jung YD, et al. Role of angiogenesis inhibitors in cancer treatment. *Oncology*. 2011; 15(7-Suppl 8):39-46.
- 70 Addison H, Richard S. Fungating metastatic breast cancer, a challenging case report of bleeding control and palliative wound care. *EPJM* 2014; 2(3):29-32.

- 71 Viera IL, Tamura RE, Chammas R. Angiogênese tumoral. In: Saito RF, Lana MVG, Medrano RFV, Chammas R. Fundamentos de Oncologia Molecular. São Paulo:Atheneu, 2015, p. 225-41.
- 72 Pinho MSL. Angiogenese: o gatilho proliferativo. Rev Bras Coloproct. 2005;25(4):396-402.
- 73 Neto M AA, Cardim SGB, Mothê CMA, Andrade LNS. Introdução ao microambiente tumoral. In: Fundamentos de Oncologia Molecular. São Paulo: Atheneu; 2015. p. 187-203.
- 74 Zhang Z, Luo G, Tang H, Cheng C, Wang P. Prognostic Significance of High VEGF-C Expression for Patients with Breast Cancer: An Update Meta Analysis. PLOS ONE [Internet] 2016 [cited 2018 dez 5];11(11): e0165725. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165725>.
- 75 Liu H, Tang L, Li X, Li H. Triptolide inhibits vascular endothelial growth factor – mediated angiogenesis in human breast cancer cells. Exp Ther Med. 2018;16:830-836.
- 76 Lewis KM, Li Q, Jones DW, Corrales JM, Du H, Spiess PE, et al. Development and validation of an intraoperative bleeding severity scale for use in clinical studies of hemostatic agents. Surgery. 2017;161(3):771-81.
- 77 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. OCEBM [Internet]. UK; 2016-2019 [atualized 2019 cited 2019 Jan 11]. Available from: <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>.
- 78 Grondin SC, Schieman C. Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence and Evaluation Systems. In: Ferguson MK. Difficult Decisions in thoracic Surgery: an Evidence-Based Approach. 2ª. Ed. London:Springer-Verlag; 2011. p:13-22.
- 79 Simann R, Reynolds D. Bedside bleeding control, review paper and proposed algorithm. J Am Coll Clin Wound Spec. 2013;4(2):40-4.
- 80 Monléon-Just M, García YR, Ruiz-López D, Borrego AS, Crespo AA, Jiménez GC. Cuidados en el deterioro de la integridad cutánea secundaria a carcinoma ductal. Med Paliat. 2012;19(4):155-9.
- 81 Tsukada T, Nakano T, Matoba M, Matsui D, Sasaki S. Locally advanced breast cancer made amenable to radical surgery after a combination of systemic therapy and Mohs paste: two case reports. J Med Case Rep [Internet]. 2012 [cited 2019 Jan 9]; 6:360. Available from: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1752-1947-6-360>.
- 82 Kakimoto M, Toketa H, Okamura T, Yoshino K. A chemical hemostatic technique for bleeding from malignant wounds. J Palliat Med. 2010; 13(1):11-3.

- 83 Adebamowo CA. Topical formalina for management of bleeding malignant ulcers. *Word J Surg*. 2000; 24:518-20.
- 84 Woo K, Santos VLCG, Alam T. Optimising quality of life for people with non-healing wounds. *Wounds International* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 11];9(3):6-47. Available from: <https://www.woundsinternational.com/journals/issue/549/article-details/optimising-quality-of-life-for-people-with-non-healing-wounds>.
- 85 Soares RS, Cunha DAO, Fuly PSC. Cuidados de enfermagem com feridas neoplásicas. *J Nurs UFPE online* [Internet]. 2018 [citado em 2018 dez 5];12(12):3456-63. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/236438>.
- 86 Domansky RC, Chimentão DMN. Prevenção de lesões de pele associadas a umidade. In: Domansky Rc, Borges EL. *Manual para prevenção de lesões de pele: recomendações baseadas em evidências*. Rio de Janeiro: Rubio; 2014.p: 93-150.
- 87 Jones RE, Foster DS, Longaker MT. Management of chronic wounds. *Clinical Review & Education. JAMA Insights/Clinical UpDate. JAMA*. 2018;30(14):1481-2.
- 88 Thuleau A, Dugay J, Dacremont C, Jemmali Z, Elard J, De Ricke Y, Cassoux N, Watson S, Escande MC, Fromantin I. Volatile organic compounds of malignant breast cancer wounds: identification and odors. *Wounds* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 2]Aug 23;30(11):337–344. Available from: <https://www.woundsresearch.com/article/volatile-organic-compounds-malignant-breast-cancer-wounds-identification-and-odors>.
- 89 Chiara O, Cimbanassi S, Bellanova G, Chiarugi M, Mingoli A, Olivero G, et al. A systematic review on the use of topical hemostats in trauma and emergency surgery. *BMC Surg* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 2];18(1):68. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6116382/pdf/12893_2018_Article_398.pdf
- 90 Ozawa S. Patient blood management: use of topical hemostatic and sealant agents. *AORN Journal*. 2013;98(5):461-78.
- 91 Velásquez-Avina J, Monkmuller K, Sakai P, Sulbaran M, Chávez-Vargas C, Javé EM, et al. Hemostatic effect of oxidized regenerated cellulose in an experimental gastric mucosal resection model. *Endoscopy*. 2014; 46:878-82.
- 92 Schonauer C, Tessitore E, Barbagallo G, Albanese V, Moraci A. The use of local agentes: boné wax, gelatina, collagen, oxidized celulose. *Eur Spine J*. 2004;13:S-89-S96.
- 93 Kaneyuki D, Mogi K, Sakata T, Takahara Y. Surgicel® packing remnants mimicking mediastinitis after adult cardiac surgery. *Interact Cardiobasc Thorac Surg*. 2018. 26;(6):1035-6.

- 94 Okushi T, Yoshikawa M, Otori N, Matsuwak Y, Asaka D, Nakayama T, et al. Evaluation of symptoms and QOL with calcium alginate versus chitin-coated gauze for middle meatus packing after endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39(1):31-37.
- 95 Williams C. Algosteril calcium alginate dressing for moderate/high exsudate. *Br J Nurs* 1999;8(5):313-7.
- 96 Carvalho MV, Machi E, Pantoroto M, Rossini M, da Silva DM, Teodoro LFF, et al. Agentes hemostáticos locais e adesivos teciduais. *Rev. Col. Bras.* 2013;40(1):066-071.
- 97 Hutchinson RW, George K, Johns D, Craven L, Zhang G, Shnoda P. Hemostatic efficacy and tissue reaction of oxidized regenerated cellulose hemostats. *Cellulose* 2013; 20:537-45.
- 98 Carvalho MVH, Dias BVB, Marchi E. A escolha do agente hemostático tópico e do adesivo tecidual. *RBM*. 2014; 7(9):334-8.
- 99 Franz VK, Clarke HT, Lattes R. Hemostasis with absorbable gauze (oxidized cellulose). *Ann Surg [Internet]*. 1944 [cited 2019 Jan 13];120(2): 181-198. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1617952/>.
- 100 Mello LR, Machado FCN, Haas LJ, Zacchi V, Luzzi R, Zoschke J, et al. Efeitos hemostático e estrutural da esponja de celulose liofilizada. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56(3-B):613-20.
- 101 Lewis KM, Spazierer D, Urban MD, Lin L, Rdi H, Goppelt A. Comparison of regenerated and non-regenerated oxidized cellulose hemostatic agents. *Eur Surg*. 2013;45:213-20.
- 102 Tartaglia N, Lascia AD, Lizzi V, Cianci P, Fersini A, Ambrosi A, et al. Haemostasis in thyroid surgery: collange-fibrinogen-thrombin patch versus cellulose gauze – our experience *Surg Res Pract [Internet]*. 2016 [cited 2019 Jan 13]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/srp/2016/3058754/>.
- 103 Lagman R, Walsh D, Day K. Oxidized cellulose dressings for persistente bleeding from a superficial malignant tumor. *Am J Hosp. Palliat Care*. 2002;19(6):417-8.
- 104 Pinheiro LS, Borges EL, Donoso MTV. Uso de hidrocolóide e alginato de cálcio no tratamento de lesões cutâneas. *Rev Bras Enferm*. 2013;66(5):760-70.
- 105 Azad S, Sacks L. Modified application of alginate dressings on graft donor sites. *Br J Plast Surg*. 2002;55(2):177-8.
- 106 Taskin AK, Yasar M, Ozaydin I, Kaya B, Balt O, Ankarali S, et al. The hemostatic effect of calcium alginate in experimental splenic injury model. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2013;19(3):195-9.

- 107 Thomas S. Alginate dressings in surgery and wound management – part 1. *J Wound Care*.2000;9(2):56-60
- 108 Timmons J. Alginates and hydrofiber dressings. The history of alginates. *Prof Nurs*. 1999;14(7):496-503.
- 109 Pudner R. Wound Management: alginate and hydrofibre dressings in wound management. *J Clin Nurs*. 2001;15(5):1-7.
- 110 Aydin O, Tuncal S, Kilicoglu B, Onalan AK, Gonultas MA, Ozer H, et al. Effects of Ankaferd Blood Stopper and calcium alginate in experimental modelo of hepatic parenchymal bleeding. *Braatist Lek Listy*. 2015;116(2):128-131.
- 111 Blaine, G. Experimental observations on absorbable alginate products in surgery. *Ann Surg*. 1947;125:102-14.
- 112 Woo KY, Krasner DL, Kennedy B, Wardle D, Moir D. Palliative wound care management strategies for palliative patients and their circles of care. *Adv Skin Wound Care*. 2015;28(3):130-40.
- 113 Dumville JC, Samantha JK, Liu A, Stubbs N, Walker RM, Fortham M. Alginate dressings for treating pressure ulcers. *Cochrane Highlights*. São Paulo Med J. 2015;133(5):455.
- 114 Grocott P, Gethin G, Probst S. Malignant wound management in advanced illness: new insights. *Curr Opin Support Paliat Care* 2013;7(1):101-5.
- 115 Bensenor IM, Lotufo PA. *Epidemiologia Abordagem Prática*. 2a. Ed. São Paulo: Sarvier; 2011. p:30-39.
- 116 Vieira RAC, Formenton A, Bertolini SR. Breast cancer screening in Brazil. Barriers related to the health system. *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(5):470-8.
- 117 Conselho Nacional de Saúde – CONEP. Resolução no. 422 de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos [Internet]. Brasília;2012 [citado em 2019 Jan 13]. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/reso466.pdf>.
- 118 Instituto Nacional de Cancer. Normas e recomendações do INCA/MS. Controle de sintomas do cancer avançado em adultos. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2000;46(31):243-56.
- 119 Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Cancer. Cuidados Paliativos Oncológicos. Controle de Sintomas. Rio de Janeiro:INCA,2001.
- 120 Oliveira Filho PF. *Epidemiologia e bioestatística. Fundamentos para a leitura crítica*. Rio de Janeiro:Rubio, 2015.
- 121 Nedel WL, Silveira F. Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva. *Rer Bras Ter Intensiva*. 2016;28(3):256-260.

- 122 Conselho Nacional de Saúde – CONEP. Resolução n. 346, de 13 de janeiro de 2005. Estabelece a regulamentação para tramitação de projetos multicêntricos no sistema Comitês de Ética em Pesquisa – CEP-CONEP [Internet] Brasília;2005 [citado em 2019 Jan 13]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2005/res0346_13_01_2005.html.
- 123 Qerimi B, Baumann P, Husing J, Knaebel HP, Schumacher H. Collagen hemostat significantly reduces time to hemostasis compared with cellulose: COBBANA, a single-center, randomized trial. *Am J Surg* 2013;205:636-41.
- 124 Genyk Y, Kato T, Pomposelli JJ, Wright Jk JR, Sher LS, Tetens V. Fibrin Sealant Patch (TachoSil) vs Oxidized Regenerated Cellulose Patch (Surgicel Original) for the Secondary Treatment of Local Bleeding in Patients Undergoing Hepatic Resection: A Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Surg*. 2016;222(3):261-8.
- 125 Verhoef C, Singla N, Moneta G, Muir W, Rijken A, Lockstad H, et al. Firbrocaps for surgical hemostasis: two randomized, controlled phase II trials. *J Surg Res* 2015;194:679-687.
- 126 Moench C, Mihaljevic AL, Hermanutz V, Thasler WE, Suna K, Diener MIK, et al. Randomized controlled multicenter trial on the effectiveness of the collagen hemostat Sangustop® compared with a carrier-bound fibrina sealant during liver resection (ESSCALIVER study, NCT00918619). *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:725-33.
- 127 Sintler MP, Mahmood MRCS, Simon RG, Smith FRCS, Malcom H, Simms FRCS, et al. Randomized trial comparing Quixil Surgical Sealant with kaltostat Hemostatic Dressing to control suture line bleeding after carotid endarterectomy with ePTFE Patch Reconstruction. *World J Surg* 2005; 29:1259-62.
- 128 Gupta NY, Chetter I, Hayes P, Yourvati AHD, Moneta GL, Shenoy S, et al. Randomized trial of a dry - powder, fibrin sealant in vascular procedures. *J Vasc Surg* 2015;62(5):1288-95.
- 129 Coloplast do Brasil. Coloplast. Biatain alginato. Informação do produto. Descrição do produto. Composição do produto [Internet]. São Paulo/SP; S/D [citado em 2019 Jan 13]. Disponível em: http://www.coloplast.com.br/biatain-alginate-pt-br.aspx#section=product-description_3.
- 130 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [Internet]. 2018 [citado em 2019 jan 12]. Disponível em: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisald=10430310091>.
- 131 Johnson & Johnson do Brasil [Internet]. São Paulo/SP. 2016 [citado 2019 Jan 13]. Disponível em: <http://br.ethicon.com/profissionais-da-saude/produtos/hemostaticos-e-selantes/familia-de-hemostaticos-absorviveis-surgicel/surgicel-hemostatico-absorvivel-orginal>.

- 132 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [Internet]. 2018 [citado em 2019 jan 12]. Disponível em: Registro ANVISA. 2018. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/250010381086/?numeroRegistro=10132590056>
- 133 Cormio L, Cormio G, Di Fino G, Scavone C, Sanguedolce F, Loizzi V, et al. Surgicel® granuloma mimicking ovarian cancer: a case report. *Oncol Lett* 2016;12:1083-4.
- 134 Bhalla RK, Murphy J, Jones TM, Roland NJ. Foreign body reaction to calcium alginate fibre mimicking recurrent tumour of the submandibular salivary gland. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40:172-4.
- 135 Bajay HM, Jorge AS, Dantas SRPE. Curativos e coberturas para o tratamento de feridas. In: Jorge AS, Dantas SRPE. *Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas*. São Paulo: Atheneu; 2003. p: 89.
- 136 Dorterler ME, Ayangil HR, Turan C, Deniz K. Comparison of the hemostatic effects of oxidized cellulose and calcium alginate in an experimental animal model of hepatic parenchymal bleeding. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2016; 4(6): 167-71.
- 137 Singh A, Jai S, Ganpule S, Ganpule A. Bolster material granuloma masquerading as recurrent renal cell carcinoma following partial nephrectomy. *Indian J Radiol Imaging*. 2016;26(3):352-5.
- 138 Martins J, Sousa LM, Oliveira AS. Recomendações do enunciado CONSORT para o relato de estudos clínicos controlados e randomizados. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 2009 [citado em 2019 jan 13];42(1):9-21. Disponível em: http://revista.fmrp.usp.br/2009/vol42n1/Simp_Recomendacoes_Enunciado_CONSORT_1.pdf.
- 139 CONSORT. **CONsolidated Standards Of Reporting Trials**. Transparent Reporting of Trials (Internet). Ottawa, Canada. 2010 [atualizado 2019, citado 2019 Jan 13]. Available from: <http://www.consort-statement.org/>.
- 140 Fischer CP, Bochicchio G, Shen J, Patel B, Batiller J, Harte JC. A prospective, randomized, controlled trial of the efficacy and safety of fibrin pad as an adjunct to control soft tissue bleeding during abdominal, retroperitoneal, pelvic, and thoracic surgery. *J Am Coll Surg* 2013; 217(3):385-93.
- 141 Kakaei F, Sadeghi MSS, Sanei B, Hashemzadeh S, Habibzadeh A. A randomized clinical trial comparing the effect of different haemostatic agents for haemostasis of the liver after hepatic resection. *HPB Surg* [Internet]. 2013 [citado 2019 Jan 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3789495/>.
- 142 Hanks JB, Kjargard HK, Hollingsbee DA. A comparison of the haemostatic effect of Vivostat® patient-derived fibrin sealant with Oxidised Cellulose (Surgicel®) in multiple surgical procedures. *Eur Surg Res*. 2003;35:439-444.

- 143 Lakshan S, Aqua K, Stefanovic A, Djurdjevic S, Nyirády P, Davis R, et al. A prospective, single-blind, randomized, phase III study to evaluate the safety and efficacy of fibrin sealant Grifols as an adjunct to hemostasis during soft tissue open surgery. *J Invest Surg* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 13]. 10 Oct [Epub ahead of print].
- 144 Schenk WG, Burks SG, Gagne PJ, Kagan AS, Lawson JH, Spotnitz WD. Fibrin sealant improves hemostasis in peripheral vascular surgery: a randomized prospective trial. *Ann Surg*. 2003;237(6):871-6.
- 145 Blair SD, Backhouse CM, Harper R, Matthews J, McCollum CN. Comparison of absorbable materials for surgical haemostasis. *Br. J. Surg.* 1988; 75:969-71.
- 146 Rembe J-D, Bohm JK, Fromm-Dornieden CF, Schafer N, Maegle M, Frohlich M, et al. Comparison of hemostatic dressings for superficial wounds using a new spectrophotometric coagulation assay. *J Transl Med* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jan 13];13:375. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4666077/>.
- 147 Firmino F. Pacientes portadores de feridas neoplásicas em serviços de cuidados paliativos: contribuições para a elaboração de protocolos de intervenções de enfermagem. *Revista Brasileira de Cancerologia* [Internet]. 2005 [citado em 2019 jan. 13];347-359. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_51/v04/pdf/revisao6.pdf.

APÊNDICES

Apêndice A – Quadro de Distribuição do número de artigos pelas bases de dados consultadas na busca de artigos referentes à hemostasia clínica de feridas neoplásicas malignas. São Paulo, 2018

Base/ Portal	Estratégia	Indicados	Selecionados	Repetidos	Excluídos	Incluídos
PubMed	Advanced Search Builder. Builder. All fields /show index list: Search #1: breast neoplasms: 269.282 records; search #2: breast cancer: 245.190 records; search #3: malignant fungating wounds: 26 records; search #4: malignant wounds: 71 records; search #5: bleeding: 183.283. Boolean operators: #1 OR #2 AND #3 OR #4 AND #5: 16 records. (((("breast neoplasms"[All Fields] OR "breast cancer"[All Fields]) AND "malignant fungating wounds"[All Fields]) OR "malignant wounds"[All Fields]) AND "bleeding"[All Fields])	16	6	0	14	02
Cochrane	Advanced Search #1: breast neoplasms: 12.215 records; search #2: breast cancer: 27.834 records; search #3: malignant fungating wounds: 10 records; search #4: malignant fwounds: 93 records; search #5: bleeding: 31.502. Boolean operator: #1 OR #2 AND #3 OR #4 AND #5: 12.229 records (exploded). Boolean operators: #2 AND #3 OR #4 AND #5: 17 #1 - BREAST CANCER AN MALIGNANT FUNGATING WOUNDS OR MALIGNANT WOUNDS AND BLEEDING" records. Included: 9 reviews; 3 protocols; 5trials.	17	13	0	17	0
Embase	Entree: Search #1:breast tumor/exp: 498.884 records; search #2: breast cancer/exp: 421.012 records; search #3: bleeding/exp: 856.759 records. Search #4: malignant fungating wounds: 32 records; search #6: malignant wounds/exp: 94 records. Boolean operators: #1 AND #2: 498.884 records (#6); #4 OR #5: 117 records (#7); #6 AND #7: 22 records (#8); #8 AND #3: 3 records (#9).	3	2	2	3	0

continua

Apêndice A – Quadro de Distribuição do número de artigos pelas bases de dados consultadas na busca de artigos referentes à hemostasia clínica de feridas neoplásicas malignas. São Paulo, 2018

(continuação)

Base/ Portal	Estratégia	Indicados	Selecionados	Repetidos	Excluídos	Incluídos
Scopus	Search (Aff fields): Search #1: breast neoplasms: 248.434 records; search #2: breast cancer: 1.212.180 records; search #3: malignant fungating wounds: 211 records; search #4: malignant wounds: 412 records; search #5: bleeding: 527.180 records. Boolean operators: #1 OR #2 AND #3 OR #4 AND #5: 44 records. (ALL ("BREAST NEOPLASMS")) OR (ALL ("BREAST CANCER")) AND (ALL ("MALIGNANT FUNGATING WOUNDS")) OR (ALL ("MALIGNANT WOUNDS")) AND (ALL ("BLEEDING"))	44	15	4	41	3
Web of Science	Advanced research. Search #1: TS=(breast neoplasms): 19.224 records; research #2: TS=(breast cancer): 522.516 records; research #3: TS (malignant fungating wounds): 64 records; research #4: TS(malignant wounds): 2.689 records; research #5: TS=(bleeding): 161.634 records. Boolean operator: #1 OR #2: 525.066 records (#6); #3 OR #4: 2.689 records (#7); #6 AND #7: 398 records (#8); #8 AND 5#: 15 records.	15	3	3	15	0
Cinahl	Advanced research.AB. Search #1: breast neoplasms: 3.832 records; search #2: breast cancer: 24.011 records; search #3: malignant fungating wounds: 49 records; search #4: malignant wounds: 118 records; search #5: bleeding: 25.754 records. Boolean operator: #1 OR #2: 41.261 records (#6); #3 OR #4: 118 records (#7); #6 AND #7: 12 records (#8); #8 AND 5#: 4 records.	4	3	1	0	0
Portal BVS	(tw:(breast neoplasms)) OR (tw:("breast cancer")) AND (tw:(malignant fungating wounds)) OR (tw:(malignant wounds)) AND (tw:("bleeding"))	16	3	3	16	0
Total	6 Bases + 1 Portal consultados	111	42	12	106	5

conclusão

Apêndice B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

“Eficácia da celulose oxidada regenerada no controle do sangramento de feridas neoplásicas malignas decorrentes do câncer de mama: Ensaio Clínico Randomizado”

Convido o Sr ou a Sra (a) a participar de uma pesquisa denominada acima citada porque você está sendo atendido (a) nesta instituição teve diagnóstico de câncer de mama e tem uma ferida em seu peito com risco de apresentar sangramento.

Você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter entendido este documento que se chama Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Leia as informações com atenção, converse com o pesquisador responsável para retirar todas as suas dúvidas; com seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações entre em contato com o pesquisador responsável identificado ao final desse documento. Você poderá cancelar sua participação na pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem nenhuma penalidade, e sem nenhum dano ao seu tratamento, à sua assistência integral, ou aos seus direitos como paciente da instituição.

PORQUE A PESQUISA VAI SER FEITA

A pesquisa vai ser feita para testar materiais que possam oferecer a melhor forma de parar o sangramento da sua ferida. O objetivo é saber qual tipo de curativo controla mais rápido o sangramento.

O QUE VAI SER FEITO COM VOCÊ NA PESQUISA

1º. Passo: quando a sua ferida apresentar sangramento, você será submetido à coleta de sangue para exames de laboratório. **2º. Passo:** o pesquisador irá abrir o seu curativo, lavar a sua ferida com soro e colocar o produto a ser testado, apertar e contar o tempo que leva para parar o sangramento. Em seguida seu curativo será finalizado. **3º Passo:** você será entrevistado sobre sua idade, seu tratamento, e as medicações que você toma. Essa entrevista tem tempo previsto de 20 minutos. **4º. Passo:** você deverá permanecer na instituição até ser liberado pelos pesquisadores.

Nos casos em que você nos informar que sempre ao trocar o curativo a sua ferida sangra você será submetido ao procedimento de coleta de sangue, mas haverá o risco do seu sangue ser descartado se o sangramento não acontecer quando o enfermeiro trocar seu curativo.

MÉTODOS ALTERNATIVOS

Você estará sendo submetido a um procedimento de rotina na instituição. Esse procedimento será feito utilizando produtos que são diferentes entre si, mas que são utilizados para o controle do sangramento das feridas decorrentes do câncer de mama. Estando participando ou não da pesquisa, você poderia estar sendo submetido ao mesmo tipo de tratamento.

BENEFÍCIOS, ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA

Você não será remunerado por sua participação e esta pesquisa não poderá oferecer benefícios diretos a você. Você não receberá dinheiro. O benefício principal da sua participação é possibilitar que no futuro os resultados alcançados com esta pesquisa beneficiem outros pacientes.

Durante a pesquisa você será acompanhado (a) pelos pesquisadores até o momento em que o médico avaliar seu exame de sangue, e nesse momento encerra-se a sua participação na pesquisa. Após a sua participação na pesquisa seu acompanhamento, tratamento, assistência integral e seus direitos como paciente na instituição serão mantidos de forma rotineira

RISCOS

Não existem riscos físicos adicionais a você relacionados ao uso dos produtos envolvidos na pesquisa porque eles já são utilizados como rotina na instituição. De maneira geral você estará exposto aos riscos comuns da coleta de sangue, que podem incluir desmaio, dor, mancha roxa na pele. De maneira mais rara poderá ocorrer infecção no local da picada da agulha.

No entanto todas as cautelas técnicas serão tomadas para minimizar esses riscos como: descontinuidade do procedimento se você apresentar palidez e/ou referir mal estar inespecífico, cuidados com a sua pele ao colocar o garrote, escolha de veia de maior calibre para diminuir sua dor, compressão firme e com duração de ao menos cinco minutos para diminuir o risco de ficar a mancha roxa sobre sua pele.

Se você fizer uso de cateter você será exposto aos mesmos riscos da coleta de sangue que você faz de rotina: a dor da punção da pele sobre o cateter e o risco de obstrução do dispositivo. Para diminuir a dor da punção da pele você será

condicionado a fazer movimentos respiratórios que tornam o dispositivo mais superficial e contribui para que a punção seja sentida como a menos dolorida possível. Irrigação adicional com 20 ml de soro fisiológico minimiza o risco de obstrução, conforme protocolo institucional.

CUSTOS E RESSARCIMENTOS

Você não terá quaisquer custos ou despesas pela sua participação nessa pesquisa. Você não pagará por nenhum procedimento e por nenhum produto utilizado como parte desta pesquisa. Uma vez que a pesquisa irá acontecer quando você estiver nas dependências do hospital por outros motivos, não haverá ressarcimento de nenhuma despesa que você tenha relacionada à sua presença no hospital.

CONFIDENCIALIDADE

As informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados sem identificação. Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados. Mesmo que estes dados sejam utilizados para divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

INDENIZAÇÃO E TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento desta pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação nesta pesquisa. Se você sofrer qualquer tipo de dano decorrente diretamente desta pesquisa você será indenizado conforme as leis e direitos de pacientes vigentes no país.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para a enfermeira Flávia Firmino no telefone **(21) 3259-1754 ou 98207-9470** a qualquer horário nas 24 horas do dia.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de São Paulo (USP) e do INCA, que são formados por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisas que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todas as pessoas que se voluntariam a participar destes. Se tiver perguntas sobre seus direitos como

participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP da USP – Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419 – Cerqueira Cesar – São Paulo/SP CEP 05403-000, telefone: (11): 3061-8858, e-mail: cepee@usp.br de segunda a sexta de 9:00 a 17:00 h, ou no INCA na Rua do Resende N°128, Sala 203, de segunda a sexta de 9:00 a 17:00 h, nos telefones (21) 3207-4550 ou 3207-4556, ou também pelo e-mail: cep@inca.gov.br.

O principal pesquisador é a Sra. Flávia Firmino, enfermeira do INCA, que pode ser encontrada no endereço: Rua Visconde de Santa Isabel 274. Vila Isabel. Rio de Janeiro/RJ. CEP 20560-121. E-mail: flaviafir@hotmail.com. Telefone: 21 3207-3874 ou 21 3207-3872 (atendimento 24 horas/dia).

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis. Ele será rubricado em todas as suas páginas e assinado por você e pelo pesquisador nas duas vias.

Esta pesquisa atende todas as especificações da Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012 que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

CONSENTIMENTO

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.

Nome e Assinatura do participante/representante legal	/ / Data
Nome e Assinatura do Pesquisador	/ / Data

Apêndice C**FICHA DE COLETA DE DADOS**

Data:	Local:		
DADOS DO PACIENTE			
Código:	Idade:	Sexo:	
Sinais vitais: PA: _____ x _____ FC: _____ Temperatura: _____ Incursões respiratórias: _____			
Sinais e sintomas gerais:			
Comorbidades associadas: ☐ HAS ☐ DM ☐ Cardiopatias ☐ TVP ☐ Outras – Quais? _____			
Medicações em uso: <div style="height: 100px;"></div>			

DADOS DO TUMOR
Histologia do tumor:
Estadiamento do tumor:
Tratamento oncológico em curso
☐ QT ☐ RXT ☐ Hormonioterapia ☐ Seguimento/ Informar o tempo de seguimento: _____ ☐ Cuidados Paliativos
Tratamento oncológico pregresso
☐ QT / última sessão: _____ ☐ RXT /última sessão: _____ ☐ Hormonioterapia/última dose: _____ ☐ Cirurgia: _____ Data: _____

DADOS DA FERIDA
Estadiamento da ferida neoplásica maligna (vide anexo)
☐ Estadiamento IN ☐ Estadiamento II ☐ Estadiamento III ☐ Estadiamento IV
Sinais e sintomas da ferida:
☐ Secreção ☐ Exsudato ☐ Odor ☐ Dor ☐ Sangramento
Cobertura em uso:
DADOS DO SANGRAMENTO
1) O sangramento é: ☐ Espontâneo ☐ Induzido 2) Localiza-se na ferida: ☐ área delimitada ☐ difuso ☐ de fundo 3) Grau de intensidade/caracterização: (vide escala de intensidade) ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
Tratamento local/sistêmico do tratamento
Faz uso de medicação/produto específico: ☐ Sim ☐ Não Quais: Tempo de uso: _____

DADOS DA INTERVENÇÃO
Houve medicação trombolítica antes da intervenção?
() Sim Quais: _____
() Não
Alocação no estudo: () G1: Alginato () G2: Celulose
Tempo de hemostasia:
Profissional que atestou a hemostasia:
Assinatura:
1ª Avaliação de Ressangramento: () Sim Tempo: () Não

DADOS DOS EXAMES LABORATORIAIS
Hemograma
Hemácias:
HB:
HT:
Plaquetas:
Bioquímica
Cálcio:
Albumina:
Coagulograma
Tempo de Protrombina:
INR:
Tempo de Tromboplastina Ativa:

Pesquisador responsável pela coleta dos dados:
Nome: _____ Contato telefônico: _____

Apêndice D

Escala de intensidade de sangramento

Grau	Apresentação visual	Aparência anatômica	Descrição qualitativa	Média visualmente estimada da perda sanguínea (mL/min)
0	Sem sangramento	Sem sangramento	Sem sangramento	≤ 1.0
1	Escorre ou goteja em fluxo intermitente	Sangramento capilar	Leve	>1.0 – 5.0
2	Fluxo contínuo ou jato rápido controlável	Sangramento de Vênula ou arteríola	Moderado	> 5.0 - 10.0
3	Escoamento, jato ou esguicho com fluxo aumentado	Sangramento Venoso não central e /ou arterial	Intenso	>10.0 – 50.0
4	Escoamento, jato ou esguicho incontrolável ou inacessível	Sangramento arterial central ou venoso	Ameaçador da vida	>50.0

Fonte: Modificado de: Lewis KM, Li Q, Jones DW, Corrales JM, Du H, Spiess PE, et al. Development and validation of an intraoperative bleeding severity scale for use in clinical studies of hemostatic agents. Surgery. In press 2016. Available from: [http://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(16\)30605-5/abstract](http://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(16)30605-5/abstract).

ANEXOS

Anexo A

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer

Memo 104/10 -CEP-INCA

Rio de Janeiro, 3 de março de 2010.

A(o): En^l Laisa Figueiredo Ferreira
Pesquisador(a) Principal

Registro CEP n° 132/09 (Este n°. deve ser citado nas correspondências referentes a este estudo)
Título do Estudo: A mulher portadora de câncer de mama e sua ferida neoplásica: subsídios para as intervenções de enfermagem

Prezado(a) Pesquisador(a),

Informo que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer aprovou após re-análise o estudo intitulado: **A mulher portadora de câncer de mama e sua ferida neoplásica: subsídios para as intervenções de enfermagem**, bem como o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2 para a paciente, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2 para o familiar/cuidador principal e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2 para o profissional de enfermagem, em 3 de março de 2010.

Ressalto que conforme descrito na folha de rosto (item 49), o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu protocolo que estão previstos para as seguintes datas: *setembro/2010 e março/2011*.

Atenciosamente,

Dra. Adriana Scheliga
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP-INCA

C/c – En^l Maria Cristina Caldas – Chefe da Divisão de Enfermagem – HC III
Dr. César Lasmar – Diretor do HC III

Anexo B

Parecer Consubstanciado do CEP Escola de Enfermagem USP

USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eficácia da Celulose Oxidada Regenerada versus Alginato de Cálcio no Controle do Sangramento de Feridas Malignas Decorrentes do Câncer de Mama: Ensaio Clínico Randomizado.

Pesquisador: FLÁVIA FIRMINO

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 64956317.7.0000.5392

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - EEUSP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.157.193

Apresentação do Projeto:

O projeto é tema de Tese de Doutorado da aluna Flávia Firmino sob a orientação da Dra. Vera Lúcia Conceição de Gouveia Santos.

Trata-se de ensaio Clínico Randomizado aberto, controlado, paralelo, envolvendo pacientes acometidos pelo câncer de mama com presença de ferida neoplásica maligna sangrantes, distribuídos em dois braços com três estratos alocados para receberem qualquer uma das intervenções hemostáticas do estudo: seja a aplicação do tratamento padrão que é feito pelo curativo de alginato de cálcio ou pela intervenção teste que é a aplicação do hemostático tópico à base de celulose oxidada regenerada quando apresentarem sangramento de intensidade leve, moderada e/ou severa, na ferida maligna.

O estudo parte da hipótese de que em pacientes com feridas malignas sangrantes decorrentes do câncer de mama, há diferença no tempo necessário para se obter hemostasia quando se utiliza o hemostático tópico à base de celulose oxidada regenerada comparado ao uso padrão do curativo de alginato de cálcio.

A amostra será composta por 24 pacientes sendo 12 no grupo 1 (Alginato de cálcio) e 12 no grupo 2 (celulose oxidada regenerada). As pacientes serão recrutadas em dois hospitais do Instituto Nacional de Câncer José Gomes de Alencar da Silva – INCA, a saber: em suas unidades de

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-000

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-8858

E-mail: cepes@usp.br

USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 2.157.193

tratamento especializado no câncer de mama (conhecido pela sigla HC III) e na de cuidados paliativos (conhecida pela sigla HC IV).

Cada sujeito será submetido à realização de curativo sendo avaliado o tipo de sangramento e o tempo gasto para o alcance da hemostasia. Os dados serão colhidos através de instrumentos próprios de avaliação em forma de check-list e a hemostasia será atestada por pesquisador independente. Análise de dados: será feita utilizando Teste de regressão de Cox, teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para comparação das variáveis com distribuições medianas, e Man-Whitney para avaliar a significância estatística.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

- Avaliar se o grupo que recebeu a celulose oxidada regenerada alcança o menor tempo para obter hemostasia até o limite de 20 minutos.

Objetivos Secundários:

- Comparar o tempo necessário para a obtenção de hemostasia em ambos os grupos;
- Avaliar se a proporção de pacientes que alcançaram hemostasia foi maior no grupo que recebeu a celulose oxidada regenerada;
- Identificar e comparar intra e intergrupos o perfil de sangramento, de coagulação, comorbidades, tipo histopatológico, estadiamento tumoral, estadiamento da ferida, e tratamento oncológico pregresso e atual com os tempos de hemostasia apresentados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não existem riscos físicos adicionais relacionados ao uso dos produtos envolvidos na pesquisa porque eles já são utilizados como intervenções hemostáticas na rotina da instituição onde pretende-se fazer a coleta de dados. De modo geral os riscos serão relativos à coleta de sangue, que podem incluir desmaio, dor, mancha roxa na pele e de modo mais raro infecção no local da picada da agulha. Pacientes em uso de cateter venoso central terão riscos de obstrução do dispositivo, sensação de dor pela picada a agulha sobre a pele e infecção.

Os riscos associados aos materiais das intervenções de controle e teste dizem respeito aos riscos já existentes no dia-a-dia da rotina institucional de aplicação desses mesmos produtos: formação de corpo estranho na ferida, levando a processo inflamatório mais intenso, ineficácia do produto - o que incorrerá em aumento da perda sanguínea. Esses riscos serão minimizados pela inspeção direta da ausência, diminuição ou aumento do sangramento pelo pesquisador em tempo

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-000

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-8858

E-mail: cepee@usp.br

USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 2.157.193

determinado pelo protocolo de pesquisa (20 minutos) e comunicação ao serviço médico de situações que envolvam aumento de risco para os participantes, o que implicará em retirada imediata da pesquisa e aplicação de medidas terapêuticas apropriadas que já são desenvolvidas pelo protocolo de tratamento existente na instituição onde se almeja coleta dos dados.

Benefícios:

Serão benefícios para os sujeitos da pesquisa: o exame de sangue - que nem sempre é solicitado quando das intervenções hemostáticas de rotina, a orientação mais criteriosa acerca do evento sangramento na ferida tumoral maligna e a participação em prol do desenvolvimento de melhorias acerca dos cuidados prestados na instituição.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa descrita de maneira extremamente detalhada, com cuidado de descrição dos critérios de inclusão e exclusão e de todas as etapas que abrangem o estudo.

Cronograma detalhado, com estudo tendo tido seu início em 2015, mas com previsão de início da coleta de dados em setembro-2017.

Orçamento detalhado, com custo total previsto de 69.874,40. A pesquisadora justificou que o projeto será encaminhado à agência de fomento e que as despesas pessoais e aquelas referentes à participação em eventos científicos, pagamento de taxas para publicação e revisão de texto ficarão inicialmente a cargo da pesquisadora.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora corrigiu a frase do TCLE e anexou a nova versão ao final do projeto, além de encaminhar o documento separadamente.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há mais pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

- Este CEP informa a necessidade de registro dos resultados parciais e finais na Plataforma Brasil;
- Esta aprovação não substitui a autorização da instituição coparticipante, antes do início da coleta de dados.

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-8858

E-mail: cepee@usp.br

USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 2.157.193

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_862703.pdf	09/06/2017 15:11:17		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoComNovoTCLEVersao4.doc	09/06/2017 15:09:30	FLAVIA FIRMINO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	REVISADOTCLEVersao4.docx	09/06/2017 15:05:18	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Cronograma	QUARTAVERSAONOVO_Cronograma.docx	09/06/2017 15:01:24	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Cronograma	Nova_carta_ao_comite.docx	09/06/2017 14:55:53	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_anuencia_HC_4.pdf	30/03/2017 17:54:38	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Responsabilid_pes_HC_3.pdf	30/03/2017 17:15:01	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Assinaturas_HV_4.pdf	30/03/2017 16:51:01	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Formulario_para_submissao.pdf	30/03/2017 16:49:28	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Compromisso_pesquisador.pdf	30/03/2017 16:47:49	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao4_de_privacidade.pdf	30/03/2017 16:45:28	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao5_de_recrutamento.jpg	30/03/2017 16:42:58	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao3_de_suspensao_ou_enc.pdf	30/03/2017 16:40:41	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao2_sobre_despesas.pdf	30/03/2017 16:39:04	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao1_de_publicidade.pdf	30/03/2017 16:38:15	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_anuencia_HC_3.pdf	16/02/2017 19:26:52	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Responsabilid_pes_HC4.pdf	16/02/2017 19:25:16	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Assinaturas_HC3.pdf	16/02/2017 19:04:23	FLAVIA FIRMINO	Aceito

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-000

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-8858

E-mail: cepes@usp.br

USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 2.157.193

Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	16/02/2017 18:58:14	FLAVIA FIRMINO	Aceito
----------------	-----------------	------------------------	----------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 05 de Julho de 2017

Assinado por:
Marcelo José dos Santos
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3061-8858 **E-mail:** cepes@usp.br

Anexo C

Parecer Consubstanciado do CEP Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva- INCA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: "Eficácia da Celulose Oxidada Regenerada versus Alginato de Cálcio no controle do sangramento de feridas malignas decorrentes do câncer de mama: ensaio clínico randomizado".

Pesquisador: FLAVIA FIRMINO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 75440717.4.3001.5274

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - EEUSP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.288.858

Apresentação do Projeto:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP/INCA Nº 2186186.pdf de 25/07/17.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP/INCA Nº 2186186.pdf de 25/07/17.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP/INCA Nº 2186186.pdf de 25/07/17.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP/INCA Nº 2186186.pdf de 25/07/17.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP/INCA Nº 2186186.pdf de 25/07/17.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Respostas ao Parecer Consubstanciado CEP/INCA Nº 2186186.pdf de 25/07/17.

Pendência 1 – Quanto à Folha de Rosto: No campo Apoio Financeiro do documento

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 2.288.858

"PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_862703.pdf" de 09/06/2017 foi informado "Financiamento Próprio". Entretanto, no documento "ProjetoComNovoTCLEVersao4.doc" postado em 09/06/2017 lê-se "7 CUSTOS DO ESTUDO: O estudo terá efetivamente baixo custo para a instituição tendo em vista que os materiais a serem utilizados fazem parte da rotina da instituição". Assim sendo, o campo "Patrocinador Principal" na Folha de Rosto deve ser assinado pelo Responsável Institucional (Coordenador de Assistência ou Diretor Geral). Ressalta-se que a Folha de Rosto é um documento que dá consistência jurídica ao projeto e, portanto, firma o compromisso assumido pelo responsável legal em nome da Instituição (Norma Operacional CNS nº 001 de 201, item 3.3.a).

Resposta: a aba 5 na Plataforma Brasil só abre para projetos na modalidade "estudos multicêntricos". Assim, o projeto foi rerepresentado na Plataforma Brasil cadastrando o Instituto Nacional de Câncer como instituição coparticipante, de acordo com o desenho original do estudo - onde não prevê ser pesquisa multicêntrica por não utilizar-se de "vários centros de pesquisa" e nem por disponibilizar um "pesquisador responsável em cada centro" de acordo com a Resolução No. 346, de 13 de janeiro de 2005, a qual definiu o termo "Projetos Multicêntricos" conforme descrito a seguir:

I – Definição do termo: Projetos multicêntricos – projeto de pesquisa a ser conduzida de acordo com protocolo único em vários centros de pesquisa e, portanto, a ser realizada por pesquisador responsável em cada centro, que seguirá os mesmos procedimentos.

Análise: Pendência atendida.

2 - Quanto ao Projeto de Pesquisa (documentos "ProjetoComNovoTCLEVersao4.doc" postado em 09/06/2017 e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_862703.pdf" de 09/06/2017):

Pendência 2.1 - A expressão "sujeitos" deve ser substituída por "participantes de pesquisa" sempre que for necessário, em atenção à Resolução CNS 466/12.

Resposta: as alterações foram feitas nos resumos, nas versões portuguesa e inglesa, e em outros trechos do texto a partir do tópico "6.4 RECRUTAMENTO E SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES" cito à página 38 até o subitem "Desfecho Primário" do tópico "6.12.2 Desfechos" cito à pag. 58. Quando apropriado, foi utilizada a expressão "pacientes".

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 2.288.858

Análise: Pendência atendida.

Pendência 2.2 - O Anexo 2 (Ficha de coleta de dados) apresenta dados identificadores dos participantes de pesquisa tais como nome, matrícula, endereço, etc. Ressalta-se que para fins de pesquisa, o anonimato deve ser garantido como procedimento ético. O pesquisador principal deverá assegurar a anonimização dos dados, garantindo assim o sigilo, através do uso de formulários específicos, de acesso exclusivo.

Resposta: o novo texto do projeto passou a constar a seguinte descrição no sub item "6.10 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS: Ficha demográfica e clínica: contendo dados de identificação anonimizados de modo a conter somente as iniciais do nome completo, e dados demográficos (número de registro hospitalar, nome, idade, sexo, endereço, telefone para contato), e demais dados clínicos como: estadiamento tumoral, tratamento oncológico pregresso e atual, comorbidades; medicações em uso (Apêndice 3). Após a coleta dos dados somente o pesquisador principal terá acesso à ficha de identificação dos pacientes. No momento em que os dados forem transcritos para planilhas de Excel o pesquisador criará uma lista de códigos para designar os pacientes por números arábicos minimizando, assim, o risco de identificação e preservando o anonimato dos participantes da pesquisa por ocasião da computação, análise e discussão dos dados". O grifo em amarelo sinaliza as palavras incluídas na nova redação cito à pag. 48. O impresso desenvolvido para coleta de dados foi alterado conforme abaixo:

Data:

Unidade de coleta:

Iniciais do nome completo:

Número na pesquisa/ID: (campo a ser preenchido somente pelo pesquisador principal) Matrícula:

Contato fone:

Análise: Pendência atendida parcialmente, deverá ser retirado o número da Matrícula por equivalente gerado pela Pesquisadora. Solicita-se adequação.

Pendência 2.3 - No item "Benefícios" do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_862703.pdf" de 09/06/2017 lê-se: "Serão benefícios para os sujeitos da pesquisa: O EXAME DE SANGUE - que nem sempre é solicitado quando das

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA

Continuação do Parecer: 2.288.858

intervenções hemostáticas de rotina, A ORIENTAÇÃO MAIS CRITERIOSA acerca do evento sangramento na ferida tumoral maligna e a participação em prol do desenvolvimento de melhorias acerca dos cuidados prestados na instituição" (destaque nosso). Considera-se que as informações apresentadas não representam, de fato, benefícios diretos da pesquisa para os participantes, pois estes procedimentos também fazem parte da rotina assistencial de enfermagem durante a realização dos curativos. Recomenda-se que seja informado: "O benefício principal da participação é possibilitar que no futuro os resultados alcançados com esta pesquisa beneficiem outros pacientes" (ou similar).

Resposta: foi acatada a sugestão de trocar a redação original para a seguinte redação: "Não haverá benefícios diretos, exceto o fato de que a participação do paciente irá possibilitar que no futuro, com os resultados alcançados com a pesquisa, o controle do sangramento, embasado em pesquisas, beneficie outros pacientes", conforme consta no item "Detalhamento do estudo", redigido diretamente na Plataforma Brasil.

Análise: Pendência atendida.

3 - Quanto ao TCLE, documento "REVISADOTCLEVersao4.docx", postado em 09/06/2017:

Pendência 3.1 - No item "BENEFÍCIOS, ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA" lê-se "Durante a pesquisa você será acompanhado (a) pelos pesquisadores até o momento da liberação dos resultados de seu exame de sangue. Após a sua participação na pesquisa VOCÊ NÃO IRÁ RECEBER NENHUMA FORMA DE ACOMPANHAMENTO ADICIONAL" (destaque nosso). Cabe lembrar que segundo a Resolução CNS 466/12 o Pesquisador deverá assegurar aos participantes da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa; e também assegurar as condições de acompanhamento, tratamento, assistência integral a que terão direito, inclusive considerando benefícios e acompanhamentos posteriores ao encerramento e/ ou a interrupção da pesquisa.

Resposta: foi refeita a redação original, passando a constar à página 79 o seguinte texto informativo no TCLE: ".../ O benefício principal da sua participação é possibilitar que no futuro os resultados alcançados com esta pesquisa beneficiem você e/ou outros pacientes através de programas de educação dos profissionais de saúde e melhorias nos cuidados das feridas tumorais sangrantes. Durante a pesquisa você será acompanhado (a) pelos pesquisadores até o momento

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 2.288.858

em que o médico avaliar seu exame de sangue, e nesse momento encerra-se a sua participação na pesquisa. Após a sua participação na pesquisa seu acompanhamento, tratamento, assistência integral e seus direitos como paciente na instituição serão mantidos de forma rotineira".

Análise: Pendência atendida.

Pendência: 3.2 - O documento não informa a garantia de liberdade ao participante da pesquisa de recusar-se a participar ou retirar o consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma.

Resposta: Na primeira página do TCLE, cito à pág. 78 do projeto, passou a constar a seguinte redação: "Você poderá cancelar sua participação na pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem nenhuma penalidade, e sem nenhum dano ao seu tratamento, à sua assistência integral, ou aos seus direitos como paciente da instituição".

Análise: Pendência atendida.

Pendência 4 - Quanto aos membros da equipe de pesquisa No documento "ProjetocomnovoTCLEVersao4.doc" (postado em 09/06/2017) lê-se "A etapa de randomização, alocação e mascaramento irão requerer um ESTATÍSTICO, e DOIS PROFISSIONAIS DE SAÚDE; sendo um o colaborador da pesquisa, que irá realizar a randomização (manipulação dos envelopes), e outro que irá atestar a hemostasia"; "Nos casos em que o sangramento for causa principal pela busca do atendimento especializado, o pesquisador principal ou SEUS COLABORADORES certificar-se-ão se haverá intervenção sistêmica prescrita pelo médico plantonista antes de proceder à troca do curativo"; "Os COLABORADORES DA PESQUISA nas salas de atendimento de enfermagem, nutrição, psicologia e atendimento médico identificarão os pacientes elegíveis"; "Os COLABORADORES DA PESQUISA das enfermarias, sendo um colaborador por enfermaria no plantão diurno, ficarão encarregados de identificar ao pacientes elegíveis para o estudo e prosseguir a coleta de dados"; "[...] no momento em que for aplicado o material hemostático e conferida pressão manual o pesquisador irá solicitar ao SEU AUXILIAR DE PESQUISA para acionar o cronômetro digital", etc. Já no item "Outras informações, justificativas ou considerações a critério do pesquisador" do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_862703.pdf" de 09/06/2017 foi informado

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA

Continuação do Parecer: 2.266.858

"Considerou-se equipe de 5 pesquisadores (pesquisador principal + 4 auxiliares) para o cálculo de materiais permanentes e capital porque este é o número estimado de PROFISSIONAIS QUE IRÃO EXECUTAR A INTERVENÇÃO EXPERIMENTAL após o treinamento pelo pesquisador principal" (destaque nosso). Todos os membros da equipe envolvida, adequadamente informados sobre o protocolo, o(s) produto(s) da pesquisa e suas tarefas e funções, deverão ser inseridos no cadastro do projeto de pesquisa na Plataforma Brasil e assinar o Formulário para Submissão de Estudos no INCA, a fim de garantir o cumprimento dos requisitos e diretrizes estipulados na Resolução CNS 466/12 e toda a regulamentação complementar relativa à ética em pesquisa envolvendo seres humanos.

Resposta: O número de colaboradores foi redimensionado contando com enfermeiras diaristas e enfermeiras plantonistas de ambos os locais onde ocorrerá a coleta de dados (HC III e HC IV). Manteve-se o total de cinco membros participantes da Equipe de Pesquisa, que foram inseridos no cadastro do projeto da Plataforma Brasil e assinaram o Formulário de Submissão de Estudos no INCA (Vide anexo I).

Análise: Pendência atendida.

5 - Quanto ao Formulário para Submissão de Estudos no INCA:

Pendência: 5.1 - O documento deverá incluir a assinatura da chefia do Laboratório Clínico, Serviço envolvido na execução da Pesquisa.

Resposta: Assinatura foi incluída (Vide anexo 2).

Análise: Pendência atendida.

5.2 - O documento deverá incluir a assinatura de todos os membros da equipe envolvida na execução da Pesquisa.

Resposta: Todas as assinaturas estão incluídas e foram incluídas. Houve mudança da Chefia de Enfermagem do HC III e a assinatura da nova chefia foi providenciada (Vide anexo 2).

Análise: Pendência atendida.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 2.288.858

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS Nº 466/2012 e na Norma Operacional CNS Nº 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_969003.pdf	04/09/2017 21:35:43		Aceito
Outros	Carta_ao_CEP_EEUSP.docx	04/09/2017 21:27:52	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta_resposta_ao_CEP_INCA.doc	04/09/2017 21:27:27	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Equipe_de_Pesquisa2.jpg	04/09/2017 21:01:00	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Equipe_de_Pesquisa1.jpg	04/09/2017 21:00:30	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Outros	Servicos_HV_4.pdf	04/09/2017 20:57:46	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Outros	Servicos_HCIII.pdf	04/09/2017 20:56:37	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Outros	Assinatura_servico_Patologia_Chefia_Enf_HCIII.pdf	04/09/2017 20:55:18	FLAVIA FIRMINO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_REVISADO.docx	04/09/2017 20:44:46	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Orçamento	Orcamento_Revisado.docx	04/09/2017 20:43:32	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao5_de_recrutamento.jpg	04/09/2017 20:24:51	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao4_de_privacidade.pdf	04/09/2017 20:23:43	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao3_de_suspensao_ou_enc.pdf	04/09/2017 20:23:13	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao2_sobre_despesas.pdf	04/09/2017 20:22:36	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao1_de_publicidade.pdf	04/09/2017 20:22:14	FLAVIA FIRMINO	Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA

Continuação do Parecer: 2.268.858

Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_pesquisador.pdf	04/09/2017 20:21:49	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_compromisso_HC_IV.pdf	04/09/2017 20:16:16	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_compromisso_HC_III.pdf	04/09/2017 20:14:56	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_anuencia_HC_IV.pdf	04/09/2017 20:10:51	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_anuencia_HC_III.pdf	04/09/2017 20:09:06	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Cronograma	QUINTAVERSAO_Cronograma.docx	04/09/2017 20:07:16	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Versao5.doc	04/09/2017 20:06:36	FLAVIA FIRMINO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rostoassinada.pdf	04/09/2017 20:01:00	FLAVIA FIRMINO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 21 de Setembro de 2017

Assinado por:

Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: csp@inca.gov.br

Anexo D

Estadiamento classificatório das feridas neoplásicas

Estádio 1 – Pele íntegra. Tecido de coloração avermelhada e/ou violácea. Nódulo visível e delimitado. Encontra-se em estado assintomático.

Estádio 1N – Ferida fechada ou com abertura superficial por orifícios de drenagem de secreção límpida, amarelada ou de aspecto purulento. Tecido avermelhado ou violácea, lesão seca ou úmida. Pode haver dor e prurido. Não apresenta odor e configura-se sem tunelizações e/ou formação de crateras.

Estádio 2 – Ferida aberta, envolvendo derme e epiderme. Ulcerações superficiais podendo apresentar-se friáveis, sensíveis à manipulação, com secreção ausente (lesões secas) ou em pouca quantidade (lesões úmidas). Intenso processo inflamatório ao redor, em que o tecido exibe coloração vermelha e/ou violácea e o leito da ferida configura-se com áreas secas e úmidas. Pode haver dor e odor. Não formam tunelizações, pois não ultrapassam o tecido subcutâneo.

Estádio 3 – Feridas que envolvem derme, epiderme e subcutâneo. Têm profundidade regular, mas com saliências e formação irregular. São friáveis, com áreas de ulcerações e tecido necrótico liquefeito ou sólido e aderido. Fétidas, secretivas, já com aspecto vegetativo, mas que não ultrapassam o subcutâneo. Podem apresentar lesões satélites em risco de ruptura iminente. Tecido de coloração avermelhada, violácea. O leito da lesão é predominantemente de coloração amarelada.

Estádio 4 – Feridas invadindo profundas estruturas anatômicas. Têm profundidade expressiva, por vezes não se visualiza seus limites. Têm secreção abundante, odor fétido e dor. Tecido ao redor exibe coloração avermelhada, violácea. O leito da lesão é predominantemente de coloração amarelada.

Fonte: Haisfield-Wolfe, Baxendale-Cox. Staging of Malignant Cutaneous Wounds: a pilot study. ONS, 26 (6):1055-56, 1999.

Anexo E

View Letter

[Close](#)

Date: 30/11/2018
To: "Flavia Firmino" flavia.firmino@inca.gov
From: "JWC Editorial Office" jwc@markallengroup.com
Subject: Your Submission - jowc.2018.0112R1

Ref.: Ms. No. jowc.2018.0112R1

Study Protocol

Regenerated oxidized cellulose versus calcium alginate in the control of bleeding from malignant wounds from breast cancer: a randomized controlled trial
Journal of Wound Care

Dear Mr Flavia Firmino,

I am pleased to tell you that your work has now been accepted for publication in Journal of Wound Care.

It was accepted on 30/11/2018

The next step is for the article to be copy-edited and formatted into the journal's house-style. In due course, you will receive another email from us asking you to check a proof copy of the edited article.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards

Rachel Webb
Editor
Journal of Wound Care

In compliance with data protection regulations, please contact the publication office if you would like to have your personal information removed from the database.

[Close](#)