



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM
MESTRADO EM ENFERMAGEM

JÉSSICA SILVA BRUNONI

**CUSTO-UTILIDADE DO POLIHEXAMETILENO-BIGUANIDA (PHMB) SOLUÇÃO
0,1% COMPARADO AO SORO FISIOLÓGICO 0,9% PARA REDUÇÃO DO TEMPO
DE CICATRIZAÇÃO DE LESÃO POR PRESSÃO**

Rio de Janeiro

2022

JÉSSICA SILVA BRUNONI

**CUSTO-UTILIDADE DO POLIHEXAMETILENO-BIGUANIDA (PHMB) SOLUÇÃO
0,1 % COMPARADO AO SORO FISIOLÓGICO 0,9% PARA REDUÇÃO DO
TEMPO DE CICATRIZAÇÃO DE LESÃO POR PRESSÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem (PPGENF) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Carlos Lyra da Silva

Rio de Janeiro
2022

Brunoni Silva, Jéssica
Custo-utilidade do polihexametileno-biguanida (PHMB) solução
0,1 % comparado ao soro fisiológico 0,9% para redução do tempo
de cicatrização de lesão por pressão / Jéssica Silva Brunoni. -
- Rio de Janeiro, 2022.

Orientador: Roberto Carlos Lyra da Silva. Dissertação
(Mestrado) - Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em
Ciências Biológicas, 2022.

1. Lesão por Pressão. 2. Análise de Impacto
Orçamentário. 3. Custo-Utilidade. 4. Cuidados de
Enfermagem. I. Lyra da Silva, Roberto Carlos ,
orient. II. Título.

*CUSTO-UTILIDADE DO POLIHEXAMETILENO-BIGUANIDA (PHMB) SOLUÇÃO 0,1%
COMPARADO AO SORO FISIOLÓGICO 0,9% PARA REDUÇÃO DO TEMPO DE
CICATRIZAÇÃO DE LESÃO POR PRESSÃO*

JÉSSICA SILVA BRUNONI

APRESENTADO EM: _____

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Roberto Carlos Lyra da Silva
Presidente/Orientador

Prof^ª. Dr^ª. Alcione de Matos Abreu
1ª Examinadora

Prof. Dr. Elson Oliveira
2ª Examinadora

Prof. Dr. Daniel Aragão
1ª Suplente

Prof. Dr. Cristiano Bertolossi
2ª Suplente

Rio de Janeiro
2022

DEDICATÓRIA

À enfermagem, profissão única que atravessa a ciência, a criatividade e a sensibilidade. A todos os enfermeiros, que tantas vezes priorizam o cuidado do outro.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, que me guiou até a enfermagem e por todos os caminhos depois disso.

Aos meus pais, Iraci e Ronaldo, por sempre fazerem o possível e o impossível para que eu pudesse alcançar todos os meus sonhos.

Ao meu amor, Guilherme, por acreditar no meu amor pela profissão e na minha missão como profissional.

Ao meu irmão, Leonardo, por todas as vezes em que puxou minha orelha, para me fazer melhorar.

Ao meu orientador, professor Roberto, por ouvir meus anseios científicos e me ajudar a torná-los reais neste estudo. Obrigada pela confiança, pelos ensinamentos dentro e fora da academia.

Às minhas amigas enfermeiras Laís, Rejane, Paula e Verônica, por me incentivarem e não me deixarem desanimar nesta trajetória.

Aos profissionais da gerência de risco do Hospital Federal Cardoso Fontes, Isabella, Cassio e Luana, por me mostrarem, durante meu tempo de residência, como é ser um bom profissional baseado em evidências.

À colega mestrande Lilian, que, devido à pandemia, só pude conhecer no final do curso, mas que tanto me ajudou no desenvolvimento deste estudo.

À banca examinadora, pela disponibilidade e valiosas contribuições.

Aos docentes do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia no Espaço Hospitalar da Escola de Enfermagem Alfredo Pinto, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, pelos conhecimentos transmitidos e pela atenção dispensada.

BRUNONI, Jéssica Silva. **Custo-utilidade do polihexametileno-biguanida (PHMB) solução 0,1% comparado ao soro fisiológico 0,9% para redução do tempo de cicatrização de lesão por pressão.** 2022. 54f. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Enfermagem) - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

RESUMO

As lesões por pressão (LP) constituem-se como um grave evento adverso, com grande ocorrência nas unidades de internação dos hospitais brasileiros. Sua ocorrência pode piorar a condição clínica do paciente, aumentar o tempo de permanência no hospital e, por conseguinte, causar a elevação dos custos hospitalares. Desse modo, faz-se necessária a adoção das melhores práticas e tecnologias para prevenção e tratamento dessas lesões pelos gestores e profissionais de saúde. As *guidelines* mais atuais para o tratamento de LP recomendam a aplicação de antissépticos não tóxicos nas lesões, para controlar a carga de biofilme e promover o processo de cicatrização. Nesse contexto, destaca-se o uso de Polihexametileno-Biguanida (PHMB), recomendado pelas principais *guidelines* internacionais. O objeto deste estudo, portanto, consiste no uso do PHMB solução 0,1% para redução do tempo de cicatrização de lesões por pressão. Esta pesquisa tem como objetivos analisar o custo-utilidade, calcular o benefício líquido monetário (BLM) e a razão de custo-efetividade incremental (ICER) do uso do PHMB para a redução do tempo de cicatrização de LP. O método utilizado foi uma avaliação econômica em saúde, a partir de um modelo matemático baseado em modelos de transição para estimar o ICER do PHMB em comparação à solução fisiológica 0,9% (SF), para a cicatrização de lesões em pacientes com lesão por pressão. Ambas as substâncias estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). O modelo analítico foi construído e analisado com auxílio do software *Treeage Pro Healthcare 2021*[®]. A análise foi realizada na perspectiva do SUS, em nível federal, razão pela qual somente os custos diretos foram estimados, a partir da técnica de microcusteio. Os itens de custo referem-se aos custos com insumos e materiais hospitalares. Foi considerado um horizonte temporal de 5 anos no modelo e as estimativas de custo para o material de tratamento foram extraídas do Banco de Preços em Saúde (BPS) do Ministério da Saúde. Já os custos para o tratamento de LP foram extraídos da literatura. Os resultados do modelo sugerem, considerando os custos e a efetividade das intervenções analisadas, que o PHMB foi a alternativa com maior custo-efetividade, com um custo AVAQ = R\$ 5.483,22 e um BLM de R\$118.000,00, sofrendo pouca variabilidade de custos. Ou seja, o benefício para o Polihexametileno-Biguanida está acima do limiar de disposição de pagar, com o valor de R\$32.000,00, enquanto o SF 0,9% apresentou um custo incremental de R\$29.584,24. Esta análise econômica concluiu que é maior a probabilidade da solução de PHMB 0,1% ser mais custo-efetiva em relação ao SF 0,9% para a redução do tempo de cicatrização de lesões por pressão. Porém, é importante ressaltar a escassez de pesquisas que analisam custos em relação à eficácia do polihexametileno nas literaturas nacional e internacional.

Palavras-chave: Lesão por Pressão; Polihexametileno-Biguanida; Cicatrização.

BRUNONI, Jessica Silva. **Cost-utility of Polyhexamethylene-Biguanide (PHMB) 0.1% solution compared to 0.9% saline solution to reduce the healing time of pressure injuries.** 2022. 54f. Master's Thesis (Master's in Nursing) - Center for Biological and Health Sciences, Federal University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

ABSTRACT

Pressure injuries constitute a serious adverse event with high occurrence in the inpatient units of Brazilian hospitals. Its occurrence can worsen the patient's clinical condition, increase the length of hospital stay and, consequently, increase hospital costs. Thus, it is necessary to adopt the best practices and technologies for the prevention and treatment of these injuries by managers and health professionals. The most current guidelines for the treatment of PI recommend the application of non-toxic antiseptics to the lesions to control the biofilm load and promote the healing process. In this context, the use of Polyhexamethylene-Biguanide (PHMB) is highlighted, recommended by the main international guidelines. The object of this study deals with the use of 0.1% PHMB solution to reduce the healing time of pressure injuries. This research aims to analyze the cost-utility, calculate the net monetary benefit (BLM) and calculate the incremental cost-effectiveness ratio (RCEI) of using PHMB to reduce pressure injury healing time. The method used was an economic health assessment based on a mathematical model based on transition models to estimate the ICER of PHMB compared to 0.9% saline solution for wound healing in patients with pressure injuries, both available in the Sistema Único de Saúde (SUS). The analytical model was built and analyzed using the Treeage Pro Healthcare 2021® software. The analysis was carried out from the perspective of the SUS at the federal level, which is why only the direct costs were estimated, using the micro costing technique. Cost items refer to costs with hospital supplies and supplies. A time horizon of 5 years was considered in the model and the cost estimates for the treatment material were extracted from the Health Price Database of the Ministry of Health. The costs for the treatment of PI were extracted from the literature. Results: the results of the model suggest, considering the costs and the effectiveness of the analyzed interventions, that the PHMB was the most cost-effective alternative with an AVAQ cost = R\$ 5,483.22 and a BLM of R\$ 118,000.00, suffering little cost variability. In other words, the benefit for Polyhexamethylene-Biguanide is above the willingness-to-pay threshold with the amount of R\$32,000.00, while the SF 0.9% presented an incremental cost of R\$29,584.24. Conclusion: This economic analysis concluded that the 0.1% PHMB solution is more likely to be more cost-effective than 0.9% SF for reducing the healing time of pressure injuries. However, it is important to emphasize the scarcity of studies that analyze costs in relation to the effectiveness of polyhexamethylene in the national and international literature.

Keywords: Pressure Injury, Polyhexamethylene-Biguanide, Healing.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Lesão por Pressão - Estágio 1.....	21
Figura 02 - Lesão por Pressão - Estágio 2.....	21
Figura 03 - Lesão por Pressão - Estágio 3.....	21
Figura 04 - Lesão por Pressão - Estágio 4.....	22
Figura 05 - Lesão por Pressão Não Classificável.....	22
Figura 06 - Representação gráfica do PHMB.....	26
Figura 07 - Fluxograma de seleção dos artigos (Prisma Flow).....	27
Figura 08 - Gráfico da melhora de feridas avaliadas pela média de pontuação BWAT.....	30
Figura 09 - Gráfico da redução dos sinais inflamatórios comparando a pontuação BWAT.....	30
Figura 10 - Estrutura do modelo de árvore de decisão para a fase de início do tratamento da lesão por pressão.....	38
Figura 11 - Diagrama de transição do modelo de Markov.....	39
Figura 13 - Gráfico da análise de custo-efetividade.....	40
Figura 14 - Diagrama de Tornado. Análise de Sensibilidade Determinística.....	42
Figura 15 - Diagrama de Tornado. Análise de Sensibilidade Determinística do Benefício Líquido Monetário.....	42
Figura 16 - Gráfico de dispersão de custo-efetividade.....	43
Figura 17 - Gráfico de dispersão do custo-efetividade incremental.....	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 - Estratégia de busca utilizada na BVS.....	26
Quadro 02 - Estratégia de busca utilizada no EMBASE.....	26
Quadro 03 - Estratégia de busca utilizada no MEDLINE.....	26
Quadro 04 - Estratégia de busca utilizada na Cochrane.....	26
Quadro 05 - Características do modelo de análise de custo-utilidade.....	31
Quadro 06 - Estimativas de utilidade para cada estado de saúde considerado no modelo.....	34
Quadro 07 - Custos em reais para os diferentes estágios da lesão por pressão em cada troca de curativo diária.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Sumário das informações extraídas dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	28
Tabela 02 - Custos em reais do material para tratamento de lesões por pressão.....	34
Tabela 03 - Custos em reais para o tratamento com PHMB e SF0,9%.....	35
Tabela 04 - Variáveis utilizadas no modelo relativas às taxas de resposta à redução do tempo de cicatrização do Soro Fisiológico 0,9% e do Polihexametileno-Biguanida.....	36
Tabela 05 - Tábua de mortalidade IBGE.....	36
Tabela 06 - Variáveis consideradas no modelo e seus respectivos parâmetros.....	39
Tabela 07 - Resultado da análise determinística de custo-utilidade.....	41
Tabela 08 - Relatório de custo-efetividade incremental plotado no <i>scatterplot</i>	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVAI	Anos de Vida Ajustados à Incapacidade
AVAQ	Anos de Vida Ajustados à Qualidade
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
BPS	Banco de Preços em Saúde
BWAT	<i>Bates-Jensen Wound Assessment Tool</i>
BLM	Benefício Líquido Monetário
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
VAS	Escala Visual Analógica
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LP	Lesão por Pressão
NSP	Núcleo de Segurança do Paciente
OSC	Observação de Série de Casos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PHMB	Polihexametileno-Biguanida
PBE	Prática Baseada em Evidências
PPGENF	Programa de Pós-Graduação em Enfermagem
ICER	Razão de Custo-Efetividade Incremental
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
SF	Soro Fisiológico
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.2 Objeto do estudo.....	18
1.3 Justificativa.....	18
1.4 Questão de pesquisa	19
1.5 Objetivos.....	20
2. REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1 Fisiopatologia da Lesão por Pressão.....	21
2.2 Estágios das Lesões por Pressão	21
2.3 Polihexametileno-Biguanida (PHMB)	24
2.4 Avaliação econômica de tecnologias de saúde	25
2.6 Principais resultados da revisão sistemática	28
2.7 Síntese qualitativa	30
3. MATERIAIS E MÉTODOS	33
3.1 População-alvo	34
3.2 Perspectiva do estudo.....	34
3.3 As tecnologias analisadas no caso-base.....	34
3.4 Horizonte temporal	35
3.5 Taxa de desconto	35
3.6 Desfechos de saúde	35
3.7 Estimativa de recursos e custos.....	36
3.7.1 Custos de aquisição de materiais.....	36
3.7.2 Custos por estado de saúde.....	37
3.8 Eficácia	37
3.9 Probabilidade de transição entre os estados de saúde considerados no modelo ...	39
3.10 Pressupostos.....	39
3.11 O Modelo Analítico	40

4. RESULTADOS	43
6. CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS.....	48

1. INTRODUÇÃO

O avanço das pesquisas e tecnologias em saúde é de grande contribuição para a assistência hospitalar. Contudo, mesmo com as evoluções dos serviços de saúde, observa-se que o ambiente hospitalar ainda expõe os seus pacientes a alguns riscos. Em 2009, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu a segurança do paciente como sendo a redução, a um mínimo aceitável, do risco de danos desnecessários durante a atenção à saúde (WHO, 2009). Nessa concepção, a lesão por pressão (LP) é reconhecida como um evento adverso que pode ocorrer após a admissão do indivíduo nos serviços de saúde, e é considerada como uma das cinco razões mais comuns de danos aos pacientes (ELLIOTT et al., 2008; CALIRI; VASCONCELOS, 2017).

Uma lesão por pressão é definida como um dano localizado à pele e/ou tecido subjacente, como resultado de pressão ou combinação de pressão e cisalhamento. Geralmente ocorrem sobre uma proeminência óssea, mas também podem estar relacionadas a um dispositivo ou outro objeto (NPUAP, 2019).

A prevalência de lesões por pressão tem aumentado nos últimos anos devido à maior expectativa de vida da população, esta decorrente de avanços na assistência à saúde, o que tornou possível a sobrevivência de pacientes com doenças graves e anteriormente letais, transformadas em doenças crônicas e lentamente debilitantes (WADA et al., 2010).

A ocorrência de LP em pacientes hospitalizados constitui um grande problema de saúde, pois essa ferida pode acarretar desconforto físico e emocional para o paciente, aumento de custos no tratamento, necessidade de cuidados intensivos da equipe de enfermagem, internação hospitalar prolongada, aumento dos riscos para complicações adicionais e altos índices de incidência e prevalência, e, conseqüentemente, aumento da mortalidade (SANDERS; PINTO, 2012).

A incidência das LP varia significativamente de acordo com o ambiente clínico e as características do paciente, sendo que, em pacientes agudamente hospitalizados ou naqueles que necessitam de cuidados institucionais de longo prazo, as LP ocorrem com maior frequência (MORAES et al., 2016).

Estimativas indicam que, anualmente e somente nos Estados Unidos da América (EUA), de 1 a 3 milhões de pessoas desenvolvem LP, mais de 2,5 milhões de úlceras são tratadas em pacientes de instituições de cuidados agudos e 60 mil morrem de complicações secundárias à lesão por pressão (NPUAP, 2016).

No Brasil, são poucos os estudos de prevalências das lesões por pressão; no entanto, sabe-se que a prevalência no ambiente hospitalar é muito alta (SANDERS; PINTO, 2012).

Em um estudo desenvolvido em uma unidade de terapia intensiva de adultos, em um hospital-escola do estado de São Paulo, foi observada uma incidência de 23,1%, entre pacientes considerados de risco, para o desenvolvimento de LP (ROGENSKI; KURCGANT, 2012). Um estudo exploratório e quantitativo em uma unidade de internação de pacientes adultos, em um hospital universitário de São Paulo, obteve uma prevalência geral de 19,5% e 63,6% na unidade de terapia intensiva, 15,6% na unidade de clínica cirúrgica e 13,9% na unidade de clínica médica (ROGENSKI; KURCGANT, 2012).

Estima-se que aproximadamente 600 mil pacientes em hospitais dos EUA evoluam para óbito a cada ano, em decorrência de complicações secundárias às lesões por pressão. O custo estimado de tratamento nos EUA é de 11 bilhões de dólares por ano (FIOCRUZ, 2014).

As LP podem ter um impacto negativo sobre o estado físico, social e financeiro do indivíduo, por provocarem mudança na imagem corporal e déficit no autocuidado (TABARI, 2014). O tratamento dessas lesões é dispendioso, tanto nas abordagens conservadoras quanto nas cirúrgicas, e requer longos períodos de internação e reabilitação (KEYS et al., 2010).

De acordo com um estudo americano, o custo total do tratamento de uma lesão por pressão em pacientes internados pode variar entre US\$2.000 e US\$70.000 por lesão (WADA et al., 2010; CATANIA et al., 2007). Além disso, a *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), vinculada ao Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, estima que, por ano, sejam gastos entre US\$9,1 e 11,6 bilhões com lesão por pressão e que cerca de 60.000 pacientes morrem como resultado direto dessas lesões, nos EUA (AHRQ, 2014).

No Brasil, uma pesquisa realizada em um hospital de grande porte em Minas Gerais calculou que R\$36.629,95 são gastos com material para o tratamento de LP por paciente/mês, e R\$445.664,38 por ano (COSTA et al., 2015).

As lesões por pressão constituem-se como um grave evento adverso, com grande ocorrência nas unidades de internação dos hospitais brasileiros. Sua ocorrência pode aumentar o tempo de permanência do paciente no hospital e, por conseguinte, resultar na elevação dos custos hospitalares. Desse modo, faz-se necessária a adoção das melhores práticas e tecnologias para prevenção e tratamento dessas LP pelos gestores e profissionais de saúde.

É possível incorporar novas tecnologias, com custo adicional, desde que os benefícios reais sejam de acordo com a necessidade da população. O Ministério da Saúde recomenda, de forma transparente e sistemática, a incorporação de tecnologias em saúde, utilizando

delineamentos próprios para estudos de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) (BRASIL, 2009).

A ATS se refere à aplicação de conhecimentos com o objetivo de promover a saúde, prevenir e tratar doenças e reabilitar pessoas. São exemplos de tecnologia em saúde: medicamentos, produtos para a saúde, procedimentos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte, e os programas e protocolos assistenciais por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população. É uma forma de pesquisa que avalia as consequências, em curto e longo prazo, do uso de tecnologias em saúde. Trata-se, ainda, de um processo multidisciplinar que resume informações sobre questões clínicas, sociais, econômicas, éticas, sociais e organizacionais relacionadas ao uso da tecnologia em saúde, de uma maneira robusta, imparcial, transparente e sistemática, que segue métodos adequados para a tomada de decisão (BRASIL, 2016).

A avaliação em tecnologia de saúde também considera uma ampla gama de atributos e o impacto micro e macroeconômico. Como exemplo de impacto macroeconômico, têm-se a incorporação de uma nova tecnologia nos custos em saúde, em nível nacional, bem como o papel na alocação de recursos entre diferentes programas de saúde e entre diferentes setores. Já os aspectos microeconômicos incluem custos, preços e valores remunerados e pagos, associados a tecnologias individuais. A preocupação envolve a comparação de benefícios em termos de saúde e os custos de uma nova tecnologia em relação a alternativas disponíveis, testadas em estudos de custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício (BRASIL, 2008; GOODMAN, 2004).

A análise econômica em saúde, a exemplo das análises de custo-efetividade e análises do impacto orçamentário, pode ser um bom indicador de qualidade do serviço, pois possibilita ao gestor avaliar se os benefícios em saúde justificam os custos operacionais e o quanto viáveis eles são. As avaliações econômicas em saúde procuram comparar distintas intervenções de saúde, cujos custos são expressos em unidades monetárias, e os efeitos em unidades clínico-epidemiológicas (mortalidade, morbidade, hospitalização, eventos adversos etc.) (BRASIL, 2009).

O tratamento das LP acarreta gastos expressivos de saúde, em especial as de estágio 3 e 4, visto que exigem grande quantidade de recursos materiais e humanos (SILVA et al., 2017).

A lesão por pressão é uma ferida ulcerativa que pode ser aguda ou crônica. A ferida crônica pode ser definida como área de perda da integridade da pele, incluindo uma ou mais camadas de estruturas subjacentes, que não cicatrizam dentro de oito semanas (TABARI, 2014; LAWALL, 2012). A ferida crônica, por sua vez, pode ser resultado de uma ferida aguda que

teve seu tempo de cicatrização prolongado, devido à presença de infecção, corpo estranho no leito da ferida, doença de base descompensada ou o tratamento inadequado da ferida. Tais feridas apresentam grande colonização por bactérias e fungos, devido ao tempo em que permanecem abertas (TABARI, 2014; PRAZERES, 2009).

A colonização bacteriana frequentemente desempenha um importante papel na cronicidade da ferida e nos atrasos da cicatrização (BUCK et al., 2012). A contaminação bacteriana da LP provoca uma reposta inflamatória, num esforço de limpar e impedir a infecção da ferida. No entanto, se houver patógenos em excesso, o processo de cicatrização pode ser prejudicado e levar à infecção (TABARI, 2014; CONSENSO INTERNACIONAL - CI, 2011).

As lesões por pressão podem não ser infectadas apenas por um tipo de espécie de bactéria patogênica, mas sim por uma mistura de microrganismos simbióticos que se agrupam em biofilme (SMITH et al., 2010). O biofilme é um conjunto de bactérias incorporadas a uma camada viscosa e espessa, que segregam a matriz composta por açúcares, proteínas e glicoproteínas que as envolve; trata-se de uma substância extracelular polimérica (PHILLIPS et al., 2008).

Os biofilmes se iniciam com a adesão de células na superfície, onde crescem e se comunicam, formando uma matriz adesiva de polissacarídeos extracelulares. São compostos por várias camadas porosas, que podem conter uma ou mais espécies bacterianas. As bactérias que crescem em biofilme desenvolvem mecanismos de defesa que as tornam resistentes às forças físicas que poderiam remover as células não aderidas, além de torná-las resistentes à fagocitose pelas células do sistema imune e à penetração de antibióticos (TABARI, 2014; MADIGAN et al., 2010).

O preparo do leito da ferida é importante para aperfeiçoar o processo de cicatrização. Vai desde a escolha da cobertura adequada e o processo do curativo em si, que envolve limpeza no leito da ferida e cujo método mais eficaz é a irrigação (solução fisiológica, água potável e antissépticos) até a aplicação da cobertura para alcance dos resultados esperados (SANTOS, 2017; GONÇALVES et al., 2014).

A limpeza da ferida é feita tradicionalmente com solução salina a 0,9%, que propicia um ambiente úmido e promove formação de tecido de granulação; no entanto, conforme a ferida torna-se crônica, a eficácia da irrigação com solução salina pode diminuir, devido à invasão em profundidade das bactérias e à fixação das mesmas no tecido (TABARI, 2014; MALAGUTTI et al., 2010).

Antissépticos são agentes não seletivos aplicados de forma tópica e que inibem a multiplicação ou matam os microrganismos, tornando-se, assim, importantes para o controle da

carga microbiana das feridas infectadas. As *guidelines* atuais em feridas recomendam a aplicação de antissépticos não tóxicos nas lesões enquanto a infecção ainda não se tornou sistêmica, para controlar a carga bacteriana, erradicar o biofilme e promover o processo da cicatrização da ferida crônica (SANTOS, 2017; NPUAP, 2014).

A prevenção e o tratamento da lesão por pressão envolvem forte liderança do profissional de saúde, destacando-se o enfermeiro, que atua nos aspectos clínicos e no componente educacional. Esse profissional sempre esteve inserido no papel principal como cuidador de lesões de pele e prevenção delas, desde o surgimento da profissão. Constitui uma especialidade dentro da área, reconhecida pelas Sociedade Brasileira de Enfermagem em Dermatologia e Sociedade e Associação Brasileira de Estomaterapia: estomias, feridas e incontinências (MOREIRA et al., 2021; COFEN, 2018).

1.2 Objeto do estudo

Considerando, portanto, o biofilme como agente obstáculo para a cicatrização de lesões por pressão, o objeto de estudo desta pesquisa consiste no uso do PHMB para a redução do tempo de cicatrização de lesões por pressão.

1.3 Justificativa

As lesões por pressão constituem-se como um grave evento adverso, com grande ocorrência nas unidades de internação dos hospitais brasileiros. Sua ocorrência pode aumentar o tempo de permanência do paciente no hospital e, por conseguinte, causar a elevação dos custos hospitalares. Desse modo, faz-se necessária a adoção das melhores práticas e tecnologias para prevenção e tratamento dessas LP pelos gestores e profissionais de saúde.

De acordo com dados do Relatório Nacional de Incidentes Relacionados à Assistência à Saúde da ANVISA, foram notificados ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) 23.722 casos de lesão por pressão, o que corresponde a 17,6% das notificações. A LP é o terceiro tipo de evento mais frequentemente notificado pelos NSP dos serviços de saúde do país (BRASIL, 2017).

Ainda segundo o relatório da ANVISA, foram notificados cerca de 3.771 *never events* (eventos que nunca deveriam ocorrer nos serviços de saúde), sendo 2.739 (72,6%) decorrentes de lesão por pressão grau 3 e 831 (22,0%) resultantes de lesão por pressão grau 4 (BRASIL, 2017).

Para a cicatrização das LP, que podem se tornar feridas crônicas, é necessário que o profissional esteja capacitado para selecionar a cobertura ou agente tópico mais adequado.

O cuidado com as lesões inicia-se com a limpeza, avaliando a necessidade de remover os tecidos desvitalizados e necróticos, ou a presença de bactérias, com o objetivo de reduzir os riscos de infecção (MALAGUTTI; KAKIHARA, 2010). O processo de limpeza da ferida inclui a aplicação de um produto atóxico para remover detritos, exsudato e resíduos metabólicos da ferida, promovendo o ambiente ideal para a cicatrização (TABARI, 2014; FERNANDES; GRIFFITHS, 2008).

Muitas tecnologias surgiram no mercado para o tratamento de feridas crônicas, porém poucos focaram na importância da limpeza do leito da lesão para combate ao biofilme e, conseqüentemente, na otimização do processo de cicatrização.

Nesse contexto, destaca-se o uso do PHMB, recomendado pelas principais *guidelines* internacionais (NPUAP, 2019; INTERNATIONAL WOUND INFECTION INSTITUTE - IWIL, 2016).

Pesquisas sobre a importância do PHMB na atuação contra o biofilme foram realizadas nos últimos anos, porém ainda é escassa a produção sobre seu impacto orçamentário, justificando a elaboração deste estudo. Em virtude da alta oferta de tecnologias no mercado para o tratamento de feridas, são necessárias pesquisas de avaliação em tecnologias de saúde, embasadas nas melhores evidências científicas, para apoio à tomada de decisão dos gestores do Sistema Único de Saúde, e para confecções e atualização de protocolos institucionais, melhora de indicadores de saúde e melhora do tratamento da lesão do paciente.

1.4 Questão de pesquisa

Diante do exposto, emerge a seguinte questão de pesquisa: o uso do PHMB para a limpeza do leito de feridas é custo-efetivo quando comparado ao soro fisiológico 0,9% para redução do tempo de cicatrização de lesões por pressão?

A questão de pesquisa, estruturada pelo acrônimo PICO, ficou assim definida:

População: pacientes adultos, ambos os sexos, que apresentem lesão por pressão;

Intervenção: uso do PHMB para limpeza da lesão e controle do biofilme;

Controle: comparação entre o PHMB e o soro fisiológico 0,9% para limpeza da lesão;

Outcome: redução do tempo de cicatrização das lesões por pressão.

A estratégia PICO representa um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcome* (desfecho). Dentro da Prática Baseada em Evidência (PBE), esses quatro

componentes são os elementos fundamentais da questão de pesquisa e da construção da pergunta para a busca bibliográfica de evidências.

Essa estratégia auxilia na definição da pergunta de pesquisa e da busca bibliográfica, possibilitando que o profissional, da área clínica e de pesquisa, localize a melhor informação científica disponibilizada (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

1.5 Objetivos

O estudo tem como objetivos analisar o custo-utilidade e calcular a razão de custo-efetividade incremental (ICER) do uso de PHMB para redução do tempo de cicatrização de lesões por pressão.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fisiopatologia da Lesão por Pressão

A lesão por pressão é uma lesão localizada da pele e/ou tecido subjacente, geralmente sobre uma proeminência óssea, resultante da pressão ou da combinação entre pressão e cisalhamento, causado pela fricção.

As LP desenvolvem-se em virtude de alterações patológicas na perfusão sanguínea da pele e tecidos subjacentes. Inicialmente, ocorre a privação circulatória nas camadas mais superficiais da pele e, à medida que a isquemia se aproxima de proeminências ósseas, focos maiores de tecidos são acometidos.

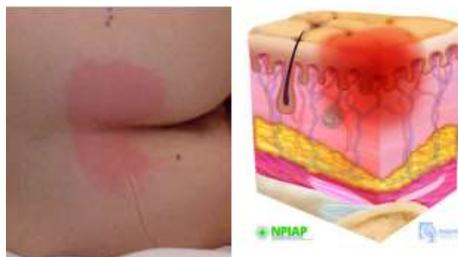
2.2 Estágios das Lesões por Pressão

Segundo a NPUAP (2019), as LP são classificadas, de acordo com as características que apresentam, em:

- Estágio 1 - Eritema não branqueável em pele intacta

Pele intacta com eritema não branqueável em uma área localizada geralmente sobre proeminência óssea. Poderá ter outro aspecto em pele com pigmentação mais escura. A presença de eritema branqueável ou alterações na sensibilidade, temperatura ou turgor podem anteceder alterações visuais.

Figura 01 - Lesão por Pressão - Estágio 1



Fonte: NPUAP (2019).

- Estágio 2 - Perda parcial da espessura da pele com exposição da derme
Há perda parcial da espessura da derme. O leito da ferida é viável, rosado ou vermelho,

úmido, e pode apresentar-se como flictena seroso. Não são visíveis tecido adiposo e/ou tecidos profundos.

Figura 02 - Lesão por Pressão - Estágio 2



Fonte: NPUAP (2019).

- Estágio 3 - Perda total da espessura da pele

Perda total de espessura da pele, na qual o tecido adiposo é visível na lesão e onde se verificam tecido de granulação e contração das bordas da ferida. Tecido de necrose pode estar presente. Podem existir cavidade e tunelização.

Figura 03 - Lesão por Pressão - Estágio 3



Fonte: NPUAP (2019).

- Estágio 4 - Perda total da espessura dos tecidos

No estágio 4, há perda total da espessura da pele e dos tecidos, como fáscia, músculo, tendão, ligamento, cartilagem ou osso visível ou palpável na lesão.

Figura 04 - Lesão por Pressão - Estágio 4



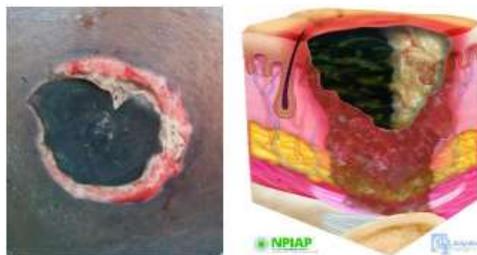
Fonte: NPUAP (2019).

- Não classificáveis

Há perda total da espessura dos tecidos, na qual a profundidade atual da lesão está bloqueada pela presença de tecido necrótico (amarelo, acastanhado, cinzento, verde ou castanho) e/ou escara (tecido necrótico amarelo escuro, castanho ou preto) no leito da ferida.

Até que seja removido tecido necrótico suficiente para expor a base da ferida, a verdadeira profundidade não pode ser determinada; é, no entanto, uma lesão de estágio 3 ou 4.

Figura 05 - Lesão por Pressão Não Classificável



Fonte: NPUAP (2019).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) traçou seis objetivos a serem alcançados através de protocolos básicos de segurança do paciente. Esses protocolos foram definidos por dois motivos: 1) pouco custo para implantação e magnitude dos erros; 2) e eventos adversos decorrentes da falta deles. Dentre esses objetivos, a prevenção de lesão por pressão consiste no segundo objetivo a ser alcançado através dos usos dos protocolos básicos para segurança do paciente.

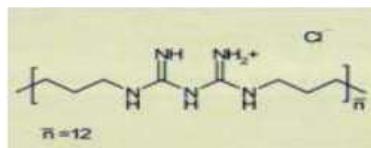
2.3 Polihexametileno-Biguanida (PHMB)

O PHMB foi inserido na medicina, no início da década de 90, pelo cirurgião suíço Willenegger, para uso como antisséptico local. Desse marco em diante, seu uso aumentou de forma constante para o tratamento de feridas, sendo demonstrado que a limpeza com produtos à base de PHMB eram capazes de reduzir a carga microbiana e as taxas de infecção de feridas crônicas, além de efeitos benéficos no tratamento de queimaduras (HÜBNER; KAEHN, 2012).

O PHMB é um antisséptico que atua na ruptura das células em bactérias gram-negativas, gram-positivas, anaeróbicas e na formação de placas de biofilmes. As moléculas do produto exercem seu efeito bactericida por meio de mecanismos de agregação, que são mediados pelos seus núcleos catiônicos de biguanida. Embora sejam letais para um largo espectro de bactérias, possuem baixa toxicidade para células humanas (KIRKER et al., 2009; HÜBNER; KRAMER, 2010).

O polihexametileno-biguanida pode ser entendido como uma base forte que interage com fosfolipídios ácidos carregados negativamente na membrana bacteriana, levando ao aumento da fluidez, da permeabilidade e à perda da integridade da membrana celular, evoluindo para a morte do microrganismo. A atividade máxima do PHMB é atingida a um valor compreendido entre os pH 5 e 6, sendo transferida para o citoplasma e ocasionando alterações no metabolismo bacteriano. Já os fosfolipídios neutros são pouco afetados ou não afetados pelo PHMB, o que é compreendido como principal motivo para a baixa toxicidade contra as células humanas e seu alto alcance terapêutico (HÜBNER; KAEHN, 2012).

Figura 06 - Representação gráfica do PHMB



Fonte: Frazin (2016).

A polihexanida influencia muito pouco os lipídios neutros presentes nas membranas celulares humanas, não afeta os tecidos, apresenta capacidade específica de ação e elimina os microorganismos de forma seletiva (FARIA, 2009).

Ao contrário de outros biocidas, a eficácia do PHMB não é afetada pelo contato com os fluídos, tecidos, albumina ou sangue, o que, para a prática clínica, é de extrema importância (HÜBNER; KRAMER, 2010).

É indicado para limpeza, descontaminação, prevenção e tratamento da camada de biofilme e umidificação de lesões. Pode ser utilizado em feridas altamente colonizadas, infectadas ou com risco de infecção, com presença de biofilme, feridas crônicas ou agudas e queimaduras de 2º e 3º graus. É contraindicado para pessoas com suspeita de alergia ou hipersensibilidade aos componentes da fórmula, não recomendado utilizar em cartilagens de hialina, queimaduras de 3º grau e em associação com tensoativos aniônicos (PREFEITURA MUNICIPAL DE CAMPINAS, 2021).

Uma das composições do PHMB mais conhecida é a de 0,1% de Betaína e 0,1% de Polihexanida com 99,8% de água purificada (BBRAUM, 2016). As formas de apresentação variam de agente tópico para irrigação (gel e solução) à cobertura de espuma, gaze e compressas de drenagem impregnadas (SANTOS, 2017). Nas feridas, esse produto é empregado para preparação do leito, redução do nível do exsudato, diminuição da dimensão da ferida, melhora da dor e, principalmente, remoção do biofilme (HORROCKS, 2006; ATIYEH et al., 2009).

2.4 Avaliação econômica de tecnologias de saúde

De acordo com as diretrizes metodológicas do manual de Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (2014), existem diferentes abordagens para a análise econômica de tecnologias em saúde. Para avaliações econômicas completas, existem 4 tipos de estudos:

- a) Estudos de custo-efetividade: os custos são medidos em unidades monetárias e os desfechos (consequências em saúde) são medidos em unidades não monetárias (ex.: mortes evitadas, número de eventos evitados, anos de vidas salvos) (CRUZ et al., 2014; BRASIL, 2014);
- b) Estudos de custo-minimização: o objetivo é identificar a forma menos dispendiosa de atingir o desfecho desejado, sendo utilizados quando existem fortes evidências de que duas ou mais intervenções da saúde têm o mesmo desfecho (CRUZ et al., 2014);
- c) Estudos de custo-benefício: para os quais tanto o consumo de recursos quanto o benefício em saúde estão medidos em unidades monetárias, sendo o valor resultante um benefício financeiro líquido (BRASIL, 2014);

d) Estudos de custo-utilidade: a unidade de medida do benefício clínico é a “utilidade”, que consiste em uma medida combinada de benefícios em tempo de vida e em qualidade de vida. São exemplos de utilidade os anos de vida ajustados à qualidade (AVAQ) ou os anos de vida ajustados por incapacidade (AVAI).

2.5 O estado da arte

Em função da natureza do objeto e dos objetivos desta pesquisa, assim como comumente ocorre nas análises econômicas em saúde, quando da ausência de estimativas acerca da efetividade das tecnologias avaliadas, a realização de uma revisão sistemática se torna essencial para que seja possível situar o estado da arte acerca do objeto de estudo. Além disso, torna-se imprescindível para que se possam encontrar, na literatura, as melhores evidências científicas em termos de confiança (validade interna) e aquelas que mais se aproximam da realidade ou do mundo real e que possam ser extrapoladas para os cenários e contextos que se pretende avaliar (validade externa), quando se realiza uma modelagem matemática para análise de impacto orçamentário.

Uma revisão sistemática rápida foi realizada em dezembro de 2021. Esse tipo de revisão da literatura, frequentemente empregada no contexto da tomada de decisões em saúde, tem ganhado legitimidade ao longo do tempo e é muito empregada tanto nos processos de incorporação, alteração e exclusão de tecnologias em saúde quanto nas decisões clínicas e no apoio à elaboração de políticas de saúde. No Brasil, embora a avaliação de tecnologias em saúde seja relativamente recente, as revisões rápidas também têm sido utilizadas para a elaboração de recomendações no processo de incorporação de tecnologias de saúde (NOVAES; ELIAS, 2013).

As buscas e a seleção dos artigos foram realizadas pela autora utilizando a estratégia de busca descrita nos quadros abaixo (quadros 1, 2, 3 e 4). A busca foi feita nos portais da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), MEDLINE, EMBASE, Google Acadêmico (literatura cinzenta) e Cochrane, para selecionar documentos que abordassem o uso do PHMB para o tratamento de lesão por pressão.

A estratégia de busca foi limitada para documentos em textos completos publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas inglês, português e espanhol.

Quadro 01 - Estratégia de busca utilizada na BVS

'poly hexamethylenebiguanide':ab,ti AND decubitus:ab,ti OR 'pressure ulcer':ab,ti) NOT animal:af AND ((cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2010-2021]/py AND ('clinical trial'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'human'/de OR 'meta analysis'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'systematic review'/de) AND 'article'/it

Fonte: Própria autora (2022).

Comentado [K1]: Verificar se foi em 2021 ou 2022, para este e os próximos três quadros.

Quadro 02 - Estratégia de busca utilizada no EMBASE

("pressure ulcer" OR "pressure ulcers" OR "ulcer, pressure" OR "ulcers, pressure" OR "bedsore OR bedsores" OR "pressure sore" OR "pressure sores" OR "sore, pressure" OR "sores, pressure" OR "bed sores" OR "bed sore" OR "sore, bed" OR "sores, bed" OR "decubitus ulcer" OR "decubitus ulcers" OR "ulcer, decubitus" OR "ulcers, decubitus") AND ("wound healing" OR "healing, wound" OR "healings, wound" OR "wound healings") AND ("polyhexamethylene biguanide")

Fonte: Própria autora (2022).

Quadro 03 - Estratégia de busca utilizada no MEDILINE

("pressure ulcer" OR "pressure ulcers" OR "ulcer, pressure" OR "ulcers, pressure" OR "bedsore OR bedsores" OR "pressure sore" OR "pressure sores" OR "sore, pressure" OR "sores, pressure" OR "bed sores" OR "bed sore" OR "sore, bed" OR "sores, bed" OR "decubitus ulcer" OR "decubitus ulcers" OR "ulcer, decubitus" OR "ulcers, decubitus") AND (and "wound healing" OR "healing, wound" OR "healings, wound" OR "wound healings") AND (la:("en" OR "es" OR "pt")) AND (year_cluster:[2015 TO 2020])

Fonte: Própria autora (2022).

Quadro 04 - Estratégia de busca utilizada na Cochrane

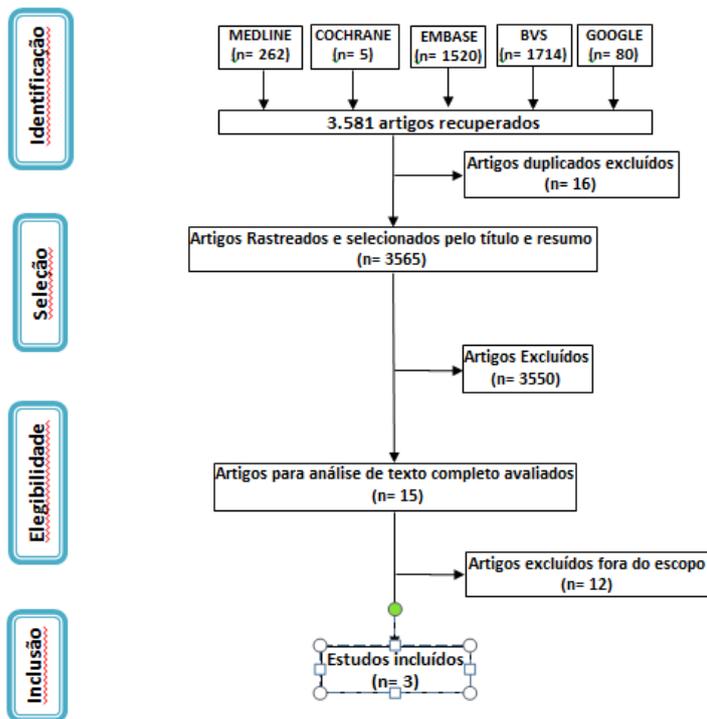
*#1- "pressure ulcer" OR "pressure ulcers" OR "ulcer, pressure" OR "ulcers, pressure" OR "bedsore OR bedsores" OR "pressure sore" OR "pressure sores" OR "sore, pressure" OR "sores, pressure" OR "bed sores" OR "bed sore" OR "sore, bed" OR "sores, bed" OR "decubitus ulcer" OR "decubitus ulcers" OR "ulcer, decubitus" OR "ulcers, decubitus"
#2- "wound healing" OR "healing, wound" OR "healings, wound" OR "wound healings"
#3- "polyhexamethylene biguanide"*

Fonte: Própria autora (2022).

2.6 Principais resultados da Revisão Sistemática

Foram recuperados 3.581 documentos, sendo 262 no MEDLINE, 5 artigos na Cochrane, 1.520 no Embase, 1.714 na BVS e 80 no Google Acadêmico. Foram excluídos 16 estudos duplicados. A partir da leitura do título e do resumo, foram eliminados 3.550 artigos. Restaram 15 documentos para leitura em texto completo. Desse total, 12 artigos foram excluídos e três foram incluídos na síntese qualitativa, conforme descrito no *Prisma Flow* da figura 07.

Figura 07 - Fluxograma da seleção dos artigos (Prisma Flow), Rio de Janeiro, 2021



Fonte: adaptada de Moher et al. (2009).

A tabela 1 apresenta as principais informações extraídas dos estudos incluídos na revisão sistemática. A partir dos 3 estudos incluídos na revisão, sendo 1 estudo desenvolvido no Brasil, 1 na Itália e 1 nos Estados Unidos da América. Foram analisados os desenhos dos estudos, número de participantes, tempo de cicatrização e sinais de infecção da ferida.

Tabela 01 - Sumário das informações extraídas dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autores/Ano	Objetivos	Delineamento/ n. de pacientes	Resultados
Bellingeri et al., 2016	Comparar o uso do PHMB com o Soro Fisiológico 0,9% no tratamento de feridas para redução da inflamação e melhora do tempo de cicatrização.	Ensaio Clínico Randomizado (ECR) – 289 participantes	Dentre os 289 pacientes, 143 estavam no braço do PHMB e 146 no soro fisiológico. Após 4 semanas de análise do estudo, os resultados mostraram uma eficácia significativamente maior na solução com PHMB em relação ao SF, com redução dos sinais de inflamação e aceleração do processo de cicatrização.
Lintzeris et al., 2018	Pesquisadores utilizaram uma matriz contendo PHMB para feridas que não responderam à terapia convencional ou adjuvante anterior.	Observação de Série de Casos (OSC) – 8 participantes com o total de 9 feridas	Das 9 feridas, 6 cicatrizaram totalmente em um tempo médio de 10 semanas desde a primeira aplicação. As 3 lesões restantes demonstraram melhora com tecido de 100% de granulação revestido no leito e uma redução média de 61,4% do tamanho da lesão.
Alves et al., 2018	Avaliar a resposta terapêutica e a cicatrização de feridas com produtos à base de PHMB.	Observação de Série de Casos (OSC) – 3 participantes	Três pacientes que apresentavam lesão por pressão foram submetidos ao tratamento da lesão com emulsão à base de PHMB com ácidos graxos essenciais (AGE). O resultado em 57 dias de tratamento foi de uma redução da área de cicatrização entre 26,94 e 92,73%.

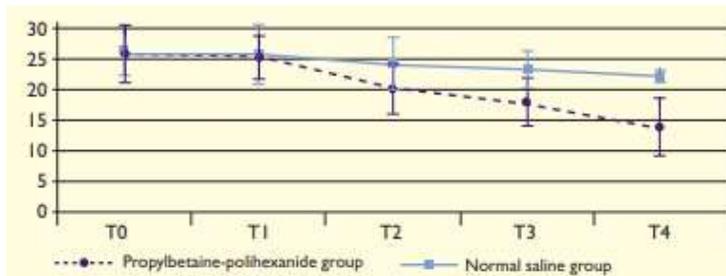
Comentado [K2]: Essa tabela parece melhor reconhecida como um quadro, tendo em vista os dados apresentados e a forma como se apresentam. É uma boa atualizar a legenda e as listas.

2.7 Síntese qualitativa

Diante da heterogeneidade dos estudos recuperados e incluídos na revisão, a partir da estratégia de busca adotada, que foi muito sensível, apenas a síntese qualitativa foi possível de ser feita. A seguir, são apresentadas as principais características e resultados dos estudos. Foram incluídos, portanto, um ensaio clínico randomizado e dois estudos observacionais do tipo séries de caso.

Bellingeri et al. (2016) avaliaram, através de um ensaio clínico randomizado (ECR) e multicêntrico, a eficácia do uso do PHMB em comparação ao soro fisiológico, para a redução da inflamação em lesões crônicas. Foram recrutados pacientes com a presença de ao menos uma categoria: lesão por pressão estágios 2 ou 3 e nos quais houvesse envolvimento do tecido subcutâneo com sinais de inflamação e/ou biofilme e/ou esfacelo no leito da lesão. Os pacientes do grupo experimental foram tratados com PHMB a cada troca de curativo. A avaliação da eficácia em relação à redução da inflamação ou infecção foi realizada através da ferramenta *Bates-Jensen Wound Assessment Tool* (BWAT). A BWAT contém 13 itens que avaliam tamanho, profundidade, bordas, deslocamento, tipo e quantidade de tecido necrótico, tipo e quantidade de exsudato, edema e endurecimento do tecido periférico, cor da pele ao redor da ferida, tecido de granulação e epitelização. A escala é medida por um score com 5 pontos, onde 1 indica melhor condição da ferida, e 5 pior condição. A avaliação foi realizada em todos os pacientes em recrutamento (T0), nos dias 7 (T1), 14 (T2), 21 (T3) e 28 (T4). A medição do tamanho da ferida foi feita por régua, e fotos também foram tiradas em cada avaliação semanal. A dor foi avaliada pela escala visual analógica (VAS). Dos 289 pacientes recrutados, 72 portavam lesões por pressão. Desses, 37 estavam no grupo com PHMB e 35 no grupo com soro fisiológico. O resultado primário (melhora da ferida) foi avaliado através da variação das pontuações do BWAT. Os resultados foram analisados de T0 *versus* os dados registrados em T1, T2, T3 e T4. Essa análise mostrou uma diferença significativa entre T0 e T4 na pontuação total do BWAT para evolução das lesões ($p = 0,0248$), indicando um progresso significativamente melhor, conforme o gráfico da figura 08.

Figura 08 - Melhoria das feridas avaliadas por uma redução média total nas pontuações em BWAT

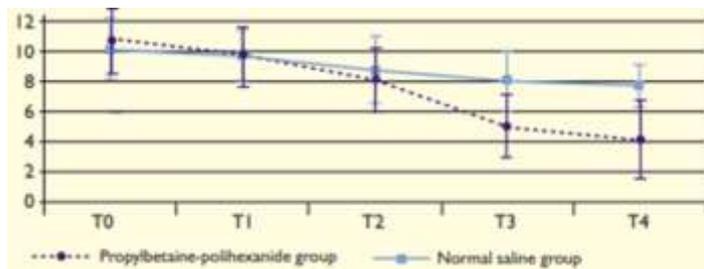


Fonte: Bellingeri et al. (2018).

Através do uso ferramenta *Web Plot Digitalizer*, no gráfico da figura 8 verifica-se a redução média de 17,45% no soro fisiológico e 43,34% no uso PHMB para melhoria da ferida, através da pontuação total do BWAT.

Já a figura 09 mostra o gráfico em relação à redução dos sinais inflamatórios ($p = 0,03$), ao avaliar e comparar o soro fisiológico e o PHMB por pontuações médias no BWAT.

Figura 09 - Redução dos sinais inflamatórios avaliados comparando as pontuações médias do BWAT por grupo



Fonte: Bellingeri et al. (2018).

Através do uso da ferramenta *Web Plot Digitalizer*, no gráfico da figura 9 verifica-se a redução dos sinais de inflamação em 61,1% no grupo PHMB e 22% no grupo em uso do soro fisiológico.

Já o estudo de Lintzeris et al. (2018), através de uma observação de série de casos, desenvolvido nos Estados Unidos da América, avaliou 8 pacientes com um total de 9 lesões e que utilizaram uma matriz de colágeno purificada com polihexametileno-biguanida. Os

pacientes, com idade entre 52 e 79 anos, foram submetidos a uma aplicação da matriz e colágeno 1 vez por semana, após desbridamento, sempre que aplicável no leito da ferida. Das 9 feridas, 6 cicatrizaram com o tempo médio de 10 semanas. As três feridas que não cicatrizaram demonstraram melhora da aparência com tecido de granulação em 100% do leito da lesão e uma redução média de 61,4% da área lesional.

O estudo de Alves et al. (2018), desenvolvido no Brasil, teve como objetivo a resposta terapêutica e a ação cicatrizante de produtos à base de PHMB (solução aquosa, gel e emulsão cremosa hidratante) no tratamento de lesões por pressão estágio 3, em três pacientes internados em um hospital público do Distrito Federal. O tratamento foi realizado em um total de 57 dias. As lesões foram fotografadas e a mensuração da área em cm² foi realizada no *software* AutoCAD® versão 2009. Os resultados do estudo demonstraram que os participantes apresentaram uma redução entre 26,94% e 92,73% no período estudado. Também foram verificados bons resultados na melhora da aparência do leito da lesão e da região perilesional, que podem estar relacionados à ação antisséptica e ao poder de regeneração celular do produto.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A proposta metodológica foi de uma avaliação econômica completa em saúde, a partir de um modelo matemático baseado em modelos de transição ou modelos de Markov, para estimar a relação de custo-efetividade incremental da utilização do polihexametileno-biguanida comparado à solução fisiológica 0,9% para cicatrização de feridas em pacientes com desenvolvimento de lesão por pressão.

O modelo analítico foi construído e analisado com auxílio do software *Treeage Pro Healthcare 2021*[®]. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos do estudo foram sumarizados conforme o checklist *CHEERS Task Force Reforce* (Quadro 5).

Quadro 05 - Características do modelo de análise de custo-utilidade

Antecedentes e objetivos	O objetivo desta análise econômica de custo-utilidade, baseada em um modelo de Markov, é avaliar se é custo-efetiva a utilização do PHMB para o tratamento de feridas por lesão por pressão no SUS, em comparação ao SF 0,9%
População-alvo	Pacientes adultos, de ambos os sexos, com 50 anos ou mais, que apresentem lesões por pressão
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Polihexametileno-Biguanida e Solução Fisiológica 0,9%
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	5% para custos e utilidades
Medidas de efetividade	Anos de vidas ajustados pela qualidade (AVAQ)
Estimativa de custos	Apenas custos médicos diretos
Moeda	Real (\$)
Modelo escolhido	Modelo de Markov
Análise de sensibilidade	Determinística (diagrama de Tornado) e probabilística (simulação de Monte Carlo)

Fonte: Própria autora (2022).

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é um processo de análise das consequências clínicas, econômicas e sociais da utilização das tecnologias em saúde. Entendem-se como tecnologias em saúde desde sistemas organizacionais a procedimentos técnicos e protocolos assistenciais. Com base nessa investigação promovida pelo método de ATS, o resultado fornece subsídios para a decisão de incorporação, monitoramento e abandono de tecnologias para uso nos sistemas de saúde (REBRATS, 2021).

A ATS tem como principal objetivo prover informações confiáveis aos tomadores de decisão, gestores ou clínicos, proporcionando uma ponte entre a pesquisa e a tomada de decisão e auxiliando na formulação de políticas da saúde, por meio de uma compreensão mais elaborada do desenvolvimento, da difusão e do uso apropriado da tecnologia em saúde (PANERAI, 2004; ALMEIDA, 2012).

Seguindo uma tendência mundial, o Brasil, desde 2009, com a publicação, pelo Ministério da Saúde, das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica e de Tecnologias em Saúde, e com o estabelecimento da Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que trata do processo de incorporação de novas tecnologias no SUS, passou também a se apropriar das ferramentas de apoio à tomada de decisão para gestão do Sistema Único de Saúde - SUS (BRASIL, 2014).

Embora os métodos epidemiológicos e econômicos utilizados nos estudos de ATS tenham sido aperfeiçoados significativamente nas últimas décadas, a análise de impacto orçamentário (AIO), comparativamente no que se refere aos conceitos fundamentais e métodos, só tomou forma muito recentemente (NEUMANN, 2007).

3.1 População-alvo

A população-alvo para povoar o modelo foi composta por pacientes adultos de ambos os sexos, com idade média de 50 anos e peso corporal médio de 70kg, apresentando diagnóstico de enfermagem de lesão por pressão, internados em leitos hospitalares de hospitais do Sistema Único de Saúde, em enfermarias de unidade de internação clínica. Esta avaliação utilizou uma coorte hipotética para povoar o modelo.

3.2 Perspectiva do estudo

A análise foi realizada na perspectiva do SUS em nível federal, razão pela qual somente os custos diretos foram estimados, a partir da técnica de microcusteio. Os itens de custo referem-se aos custos com insumos e materiais hospitalares.

3.3 As tecnologias analisadas no caso-base

Foram comparadas a solução de polihexametileno-biguanida 0,1% e a solução fisiológica 0,9%, ambas disponíveis no SUS e usadas para o tratamento e limpeza de feridas.

3.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de 5 anos. O recorte temporal leva em consideração que, embora as lesões por pressão possam se desenvolver em 24 horas ou levar até 5 dias para sua manifestação, podendo cicatrizar dentro de 44 dias em média, seus custos e consequências poderão ser de curto, médio e longo prazos (MACHADO et al., 2017; COSTA et al., 2005).

3.5 Taxa de desconto

Foi considerada uma taxa de desconto de 5%, tanto para custos quanto para utilidades. Foram feitas correções de meio-ciclo.

3.6 Desfechos de saúde

A eficácia do PHMB em relação ao SF 0,9% foi avaliada a partir das estimativas da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e do Benefício Líquido Monetário (BLM), em termos de Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ). Não foram encontrados na literatura nacional estudos que estimem medidas de utilidade para pacientes com LP. Sendo assim, foram extrapolados valores relativos à utilidade dos estágios de saúde considerados no modelo com base em outros países. Tais estimativas são apresentadas no quadro 6 a seguir.

Quadro 06 - Estimativas de utilidade para cada estado de saúde considerado no modelo

Utilidade	Por ano	Referência
Utilidade do paciente internado com pele íntegra	0,827	Padula et al., 2011
Utilidade do paciente com lesão por pressão estágios 1 e 2	0,778	Padula et al., 2011
Utilidade do paciente com lesão por pressão estágios 2 e 3	0,597	Padula et al., 2011

Fonte: Padula et al. (2011).

3.7 Estimativa de recursos e custos

3.7.1 Custos de aquisição de materiais

Foram considerados apenas os custos médicos diretos do tratamento de lesão por pressão com PHMB e SF 0,9%. Para estimar os custos, foram considerados os preços informados pelo Banco de Preços em Saúde (BPS) do Ministério da Saúde. E foi considerada uma variação de $\pm 30\%$ sobre os custos com materiais necessários para o tratamento das lesões, conforme descrito na tabela 2.

Tabela 02 - Custos em reais do material para tratamento de lesões por pressão

Código BPS	Material	Média	Mínimo	Máximo
BR0268236	Cloreto de sódio, 0,9% solução injetável, sistema fechado, 250ml.	R\$2,05	R\$1,67	R\$4,15
BR0439627	Seringa, polipropileno, capacidade: 20 ml, tipo bico, central luer lock ou slip, tipo vedação: êmbolo de borracha.	R\$0,41	R\$0,29	R\$0,78
BR0397503	Agulha hipodérmica; material: aço inoxidável siliconizado, dimensão: 21 g x 1 1/4".	R\$0,05	R\$0,015	R\$0,15
BR0389087	Polihexanida, 0,1%, solução aquosa.	R\$91,55	R\$64,00	R\$119,00

Fonte: Ministério da Saúde (2021).

Na tabela 03, é descrito o custo do tratamento com o PHMB e com o soro fisiológico 0,9% para o período de 1 mês.

Tabela 03 - Custos em reais para o tratamento com PHMB e SF0,9%

Material	Média	Mínimo	Máximo
Solução Fisiológica 0,9	R\$70,28	R\$35,14	R\$105,42
Polihexametileno Biguanida	R\$366,20	R\$183,10	R\$549,30

Fonte: Própria autora (2022).

3.7.2 Custos por estado de saúde

As estimativas dos custos por estados de saúde foram consideradas a partir do estudo de Rocha et al. (2018), de modo que foram estimados os custos em reais dos estágios de lesão por pressão em cada troca de curativo, conforme descrito no quadro 07.

Quadro 07 - Custos em reais para os diferentes estágios da lesão por pressão em cada troca de curativo diária

Lesão por pressão	Média	Mínimo	Máximo
Estágio 2	R\$28,40	R\$19,50	R\$37,20
Estágio 3	R\$169,80	R\$17,40	R\$504,10
Estágio 4	R\$345,00	R\$15,90	R\$301,70
Inclassificável	R\$162,20	R\$43,70	R\$255,50

Fonte: Rocha et al. (2018).

3.8 Eficácia

As taxas de resposta aos tratamentos de SF0,9% e de PHMB foram consideradas como medida de eficácia das intervenções, a árvore de decisão, assim como probabilidades de transição do modelo de Markov. As estimativas relativas às taxas de redução do tempo de cicatrização foram retiradas do estudo de Bellingeri et al. (2018). A tabela 4 apresenta as estimativas de resposta para a melhora do tempo de cicatrização.

Tabela 04 - Variáveis utilizadas no modelo relativas às taxas de resposta à redução do tempo de cicatrização do soro fisiológico 0,9% e do polihexametileno-biguanida

Produto	Resposta	Menor	Maior
SF 0,9%	0,22	0,154	0,286
PHMB	0,611	0,428	0,630

Fonte: Bellingeri et al. (2018).

A probabilidade para as taxas de melhora de cicatrização foi calculada pela autora utilizando a ferramenta *Web Plot Digitalizer* nos gráficos apresentados no estudo de Bellingeri et al. (2018).

Com relação à taxa de mortalidade, foi considerada a tábua de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2019), como mortalidade geral da população brasileira para cada faixa etária (tabela 05). Todos os pacientes, em qualquer estado de saúde, estavam sujeitos à tal probabilidade de morte (estado de saúde absorvedor).

O limite máximo de idade assumido no modelo para os pacientes foi de 100 anos, para o qual a probabilidade de morte foi de 100%. Como a tábua de mortalidade considera uma única probabilidade de morte para indivíduos com 80 anos ou mais, incluímos a idade de 100 anos na tábua para que, após os 79 anos, o *software* TreeAge® fizesse uma interpolação linear entre os 79 e 100 anos de idade, a partir da qual a probabilidade de morte foi considerada de 100%.

Tabela 05 - Tábua de mortalidade

Idade	Probabilidade de morte	Idade	Probabilidade de morte
40	0,002380252	61	0,010942586
41	0,002533481	62	0,01179698
42	0,002710318	63	0,012747264
43	0,002914075	64	0,013799466
44	0,003143153	65	0,014935721
45	0,00339424	66	0,016177568
46	0,003664214	67	0,017578265
47	0,00395325	68	0,01916758
48	0,004260606	69	0,020941049
49	0,004588348	70	0,022855397
50	0,004942091	71	0,024913925
51	0,005323101	72	0,027177528
52	0,005728301	73	0,029674582
53	0,006158157	74	0,032408835

54	0,006616386	75	0,035344703
55	0,007114036	76	0,03849994
56	0,007651761	77	0,041953374
57	0,008221955	78	0,04575308
58	0,008824783	79	0,049912084
59	0,009470267	100	1
60	0,010170969		

Fonte: IBGE (2019).

3.9 Probabilidade de transição entre os estados de saúde considerados no modelo

Em relação aos estados de saúde, considerou-se como remissão clínica, no modelo, a redução da inflamação da lesão ou a cicatrização. Como maior complexidade, a piora da lesão ou morte por complicação.

3.10 Pressupostos

Foi assumido no modelo que todos os pacientes internados em unidades de internação clínica têm peso corporal médio de 70kg e que entram na coorte com 50 anos.

Em relação aos curativos, foi assumido que haverá uma troca de curativo por dia, ao longo de 28 dias, com cada curativo consumindo 1 frasco de soro fisiológico 0,9% de 250 ml, 1 seringa de 20 ml e 1 agulha hipodérmica. Para o PHMB, o modelo assume que cada paciente terá 1 frasco por semana.

Também foram assumidos, no modelo, parâmetros de custos variados em 50%, para incluir as incertezas do modelo.

Para a precificação do tratamento das lesões por pressão, foram assumidos os custos conforme o estudo de Rocha et al. (2018). Já para o custo do tratamento das lesões com o PHMB e o SF0,9% foram assumidos os valores em reais do Banco de Preços da Saúde, vinculado ao Ministério da Saúde.

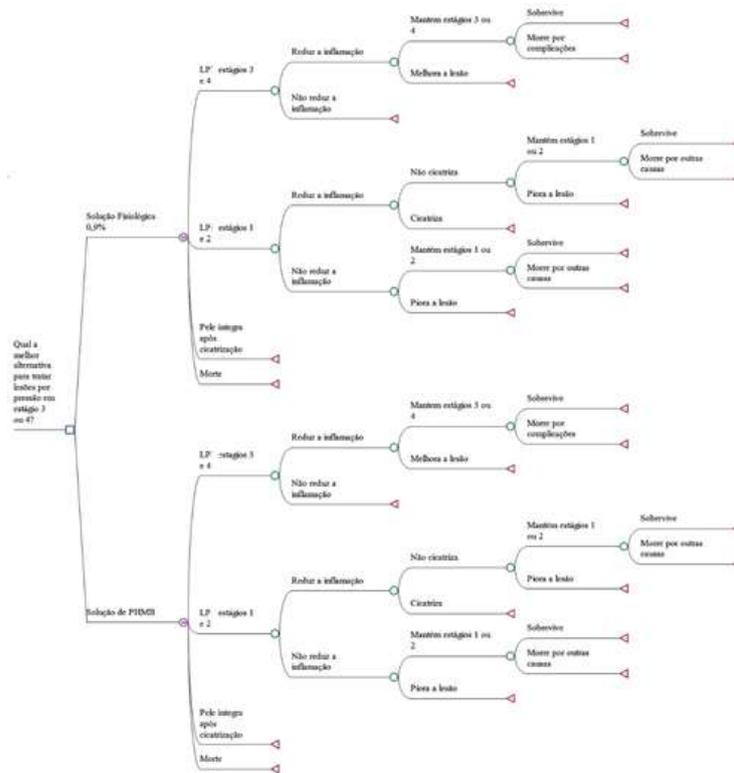
A probabilidade de morte por complicação de lesão por pressão e os estados de transição entre os estágios 1 e 2 da lesão por pressão aos estágios 3 e 4 foram assumidos de acordo com o estudo de Padula et al. (2011), assim como os valores atribuídos à utilidade.

Em relação aos dados relacionados à redução do tempo de cicatrização e à melhora dos fatores de inflamação, foram assumidos valores através da análise dos gráficos do estudo de Bellingeri et al. (2018), com a ferramenta *Web Plot Digitalizer*.

3.11 O Modelo Analítico

Os pacientes entram no modelo de árvore econômica de decisão (figura 10), com lesão por pressão, aos 50 anos de idade, e passam a fazer parte do tratamento com solução de polihexametileno-biguanida 0,1% ou soro fisiológico 0,9% para a limpeza de suas lesões.

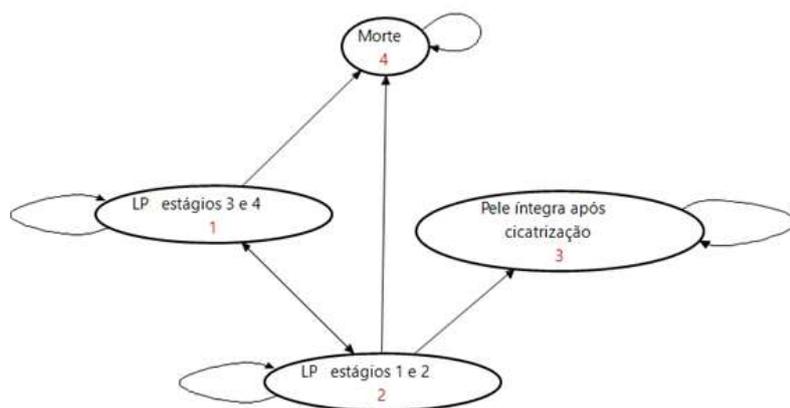
Figura 10 - Estrutura do modelo de árvore de decisão para fase de início do tratamento da lesão por pressão



Fonte: Própria autora (2022).

Após definido o tratamento entre o PHMB e o SF0,9%, os pacientes seguem para a corte de modelo de Markov (figura 11). Na estrutura do modelo, as setas representam as possíveis transições entre os estados de saúde.

Figura 11 - Diagrama de transição do modelo de Markov



Fonte: Própria autora (2022).

As variáveis imputadas no modelo, sua descrição e seus respectivos parâmetros são apresentadas na tabela 06.

Tabela 06 - Variáveis consideradas no modelo e seus respectivos parâmetros

Nome da Variável	Descrição da Variável	Média	Menor	Maior
C_LP_2	Custo Lesão por Pressão Estágio 2	R\$113,60	R\$ 78,00	R\$ 148,80
C_LP_3	Custo Lesão por Pressão Estágio 3	R\$679,20	R\$ 69,60	R\$2.016,40
C_LP_4	Custo Lesão por Pressão Estágio 4	R\$1.380,00	R\$ 63,60	R\$5.206,80
C_TRAT_SF	Custo Tratamento SF	R\$70,28	R\$ 35,14	R\$105,42
C_TRAT_PHMB	Custo Tratamento PHMB	R\$366,20	R\$ 183,10	R\$ 549,30
Idade Inicial	Idade de entrada na coorte	50 anos	35 anos	65 anos
P_RED_INFL_SF	Probabilidade da Redução dos Sinais Inflamatórios SF	0,22	0,154	0,286
P_RED_INFL_PHMB	Probabilidade da Redução dos Sinais Inflamatórios PHMB	0,611	0,428	0,794
P_CICATR_SF	Probabilidade de Cicatrização da Ferida SF	0,174	0,122	0,226
P_CICATR_PHMB	Probabilidade de Cicatrização da Ferida PHMB	0,473	0,332	0,614
P_MORTE	Probabilidade de Morte	0,026	0,022	0,029
P_MORTE_LP	Probabilidade de Morte por Lesão por Pressão	0,072	0,061	0,083
P_LP_EST_1_2	Probabilidade de Lesão por Pressão estágios 1 e 2	0,767	0,652	0,883
P_LP_EST_3_4	Probabilidade de Lesão por Pressão estágios 3 e 4	0,232	0,198	0,267
P_TRAN_LP_EST_1_2	Probabilidade de Transição entre os estágios 1 e 2	0,115	0,098	0,133

P_TRAN_LP_EST_3_4	Probabilidade de Transição entre os estágios 3 e 4	0,035	0,029	0,040
U_PAC_INT	Utilidade Paciente Internado com Pele Íntegra	0,827	0,703	0,951
U_LP_EST_1_2	Utilidade Paciente Lesão por Pressão estágios 1 e 2	0,778	0,661	0,895
U_LP_EST_3_4	Utilidade Paciente Lesão por Pressão estágios 3 e 4	0,597	0,507	0,687
U_MORTE	Utilidade morte	0	0	0

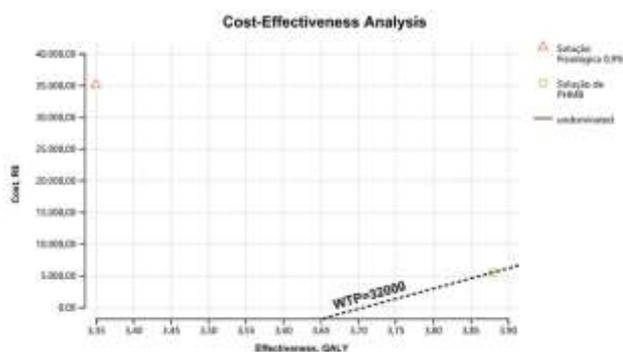
Notas: C = Custo; P = Probabilidade; U = Utilidade; TRAT = Tratamento; RED = Redução; INFL = Inflamação; CICATR = Cicatrização; LP = Lesão por Pressão; EST = Estágio; TRAN = Transição; PAC = Paciente.

Fonte: Própria autora (2022).

4. RESULTADOS

Levando-se em consideração os custos apresentados, bem como as probabilidades de transição do modelo de Markov e os efeitos clínicos decorrentes do tratamento do PHMB comparado ao soro fisiológico, os resultados da análise de custo-efetividade sugerem que o PHMB, com um custo AVAQ de R\$5.483,22, foi a opção de tratamento mais custo-efetiva, sobressaindo-se em relação à solução fisiológica 0,9%, conforme demonstrado no plano de custo-efetividade (figura 12).

Figura 12 - Gráfico da análise de custo-efetividade



Fonte: Própria autora (2022).

O uso do soro fisiológico 0,9% em relação ao PHMB resultou em um incremento de custo por AVAQ com ganho de R\$29.589,24. A tabela 07 mostra o relatório sumário das análises de custo-utilidade.

Tabela 07 - Resultado da análise determinística de custo-utilidade

Material	Custo	Custo Incremental	Efetividade (AVAQ)	Efetividade Incremental	RCEI	Benefício Líquido Monetário (BLM)
SF 0,9%	R\$35.072,22	29.589,24	3,35	0,53	R\$55.867,79	R\$72.132,32
PHMB	R\$5.483,22	-	3,88	-	-	R\$118.669,72

Fonte: Própria autora (2022).

4.1 Análise de sensibilidade

A robustez do modelo foi avaliada a partir de análises de sensibilidade. Foram realizadas análises de sensibilidade probabilísticas e análises de sensibilidade determinísticas multivariadas (representação do gráfico de Tornado), a fim de analisar os impactos da variação dos parâmetros do modelo sobre os resultados do ICER. O limiar de disposição de pagar foi considerado apenas no modelo para as análises de sensibilidade, tendo como referência o valor de três PIB per-capita em 2020, igual a R\$32.000,00.

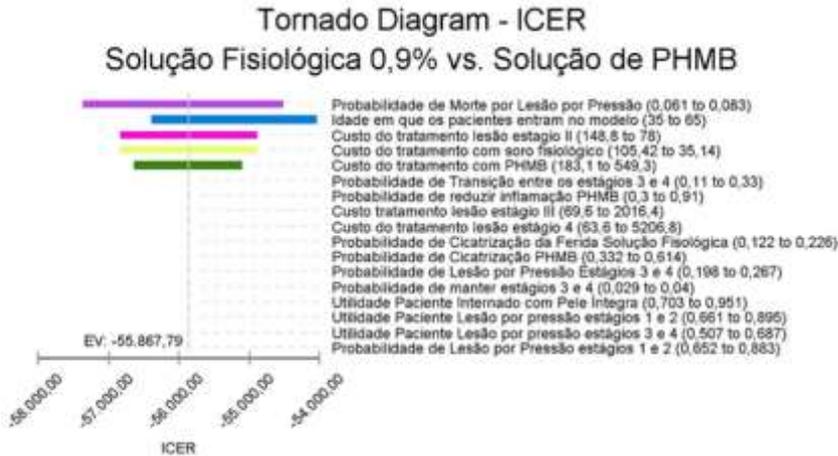
A análise de sensibilidade permitiu a avaliação das possíveis variações nos valores imputados no modelo, tanto para efetividade quanto para os custos. A análise de sensibilidade determinística permitiu avaliar a influência dos parâmetros na RCEI e, pela impossibilidade de obtenção de limites de variação na literatura, foi adotada a variação arbitrária, conforme as Diretrizes Brasileiras de Avaliação Econômica.

A análise de sensibilidade determinística foi realizada a partir de uma análise multivariada, cujo resultado foi plotado em um diagrama de tornado. Essa análise é utilizada para determinar como os parâmetros das variáveis podem impactar os resultados do modelo.

Para as análises de sensibilidade probabilísticas, foram realizadas simulações de Monte Carlo. As probabilidades de resposta aos tratamentos e de início em um dos estados de saúde e as probabilidades de transição entre os estados foram variadas, considerando a distribuição-beta. Os custos associados aos estados de saúde para os tratamentos com os materiais foram variados considerando as distribuições-gama.

Levando em consideração as incertezas quanto às estimativas de probabilidade, utilidade e valores imputados no modelo, na comparação entre o SF 0,9% e o PHMB, o parâmetro que mais pode impactar a RCEI é a probabilidade de morte por lesão por pressão (P_MORTE_LP), seguida da idade em que os pacientes entram na coorte (figura 13).

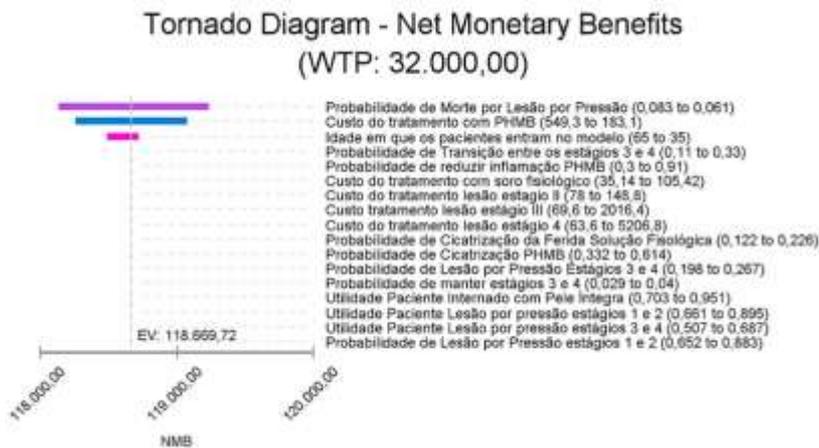
Figura 13 - Diagrama de Tornado. Análise de Sensibilidade determinística



Fonte: Própria autora (2022).

Na figura 14 é representado o Diagrama de Tornado com a comparação entre o SF09% e o PHMB para o Benefício Líquido Monetário.

Figura 14 - Diagrama de Tornado. Análise de Sensibilidade determinística do Benefício Líquido Monetário

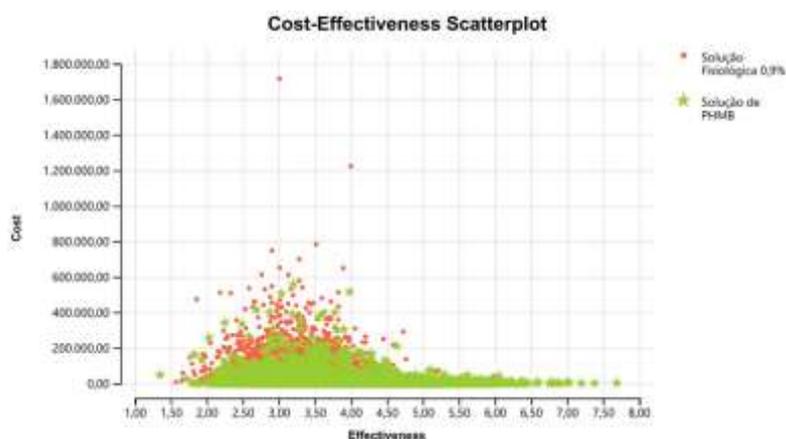


Fonte: Própria autora (2022).

A análise de sensibilidade probabilística, realizada a partir de 10 mil simulações de Monte Carlo, levou em consideração as incertezas dos valores (parâmetros) das variáveis inseridas no modelo (tabela 06). Na figura 15, é representado o gráfico de dispersão (*scatterplot*) de custo-efetividade, mostrando a dispersão tanto do custo quanto da efetividade para cada uma das tecnologias avaliadas.

É possível observar, no gráfico (figura 15), menor dispersão no caso do PHMB, representado no gráfico por estrelas verdes, diferentemente do SF0,9%, representado por pontos vermelhos, que apresentam maior dispersão.

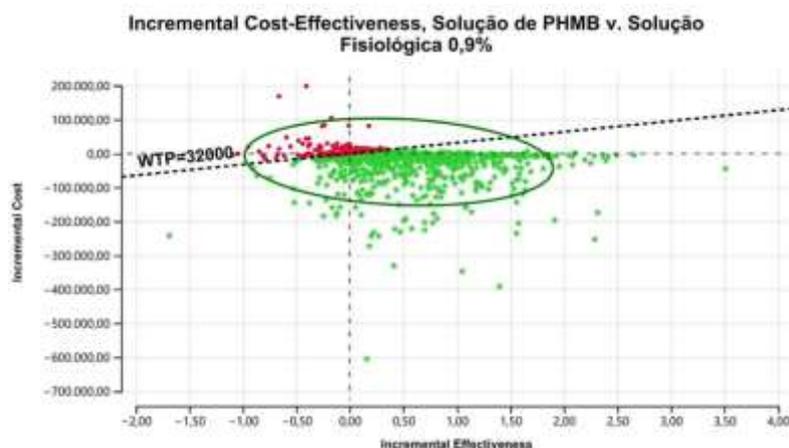
Figura 15 - Gráfico de dispersão de custo-efetividade. Resultado de 10.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem



Fonte: Própria autora (2022).

A figura 16 mostra o gráfico de dispersão (*scatterplot*) do custo-efetividade incremental, no qual o Soro Fisiológico 0,9%, por representar a alternativa de maior custo em relação ao PHMB, encontra-se na base da comparação, tendo como comprador o PHMB (alternativa de menor custo). Os círculos vermelhos representam as iterações probabilísticas nas quais a estratégia é subótima (inferior), e os verdes, a ótima (superior). A elipse em verde representa o intervalo de confiança de 95%.

Figura 16 - Gráfico de dispersão do custo-efetividade incremental



É possível constatar, na tabela 08, que a proporção de iterações que colocam o PHMB em componente superior (componente C1, quadrante IV) foi de 68% em relação à Solução Fisiológica 0,9%. Não se observa nenhuma iteração em componente inferior (C6 quadrante II) em relação ao SF0,9%.

Tabela 08 - Relatório do custo-efetividade incremental plotado no *scatterplot* da figura 11

Componente	Quadrante	Inc. Efet.	Inc. Custo	CE-incr	Frequência	Proporção
C1	IV	IE>0	IC<0	Superior	6852	0,6852
C2	I	IE>0	IC>0	ICER<32000.0	716	0,0716
C3	III	IE<0	IC<0	ICER>32000.0	955	0,0955
C4	I	IE>0	IC>0	ICER>32000.0	405	0,0405
C5	III	IE<0	IC<0	ICER<32000.0	419	0,0419
C6	II	IE<0	IC>0	Inferior	653	0,0653
Indiff	origin	IE=0	IC=0	0/0	0	0

Notas: Incr. Efet. = Efetividade Incremental; Incr. Custo = Custo Incremental; CE-Incr. = Custo-Efetividade Incremental. O valor de R\$ 32.000,00 corresponde ao limiar de disposição de pagar definido na análise. Os resultados são referentes a 10.000 simulações de Monte Carlo e, portanto, a dez mil iterações.

Fonte: Própria autora (2022).

5. DISCUSSÃO

Os resultados do modelo sugerem, considerando os custos e a efetividade das intervenções analisadas, que o polihexametileno-biguanida foi a alternativa com maior custo-efetividade, com um custo AVAQ = R\$ 5.483,22 e um BLM de R\$118.000,00, sofrendo pouca variabilidade. Ou seja, o benefício para o polihexametileno-biguanida está acima do limiar de disposição de pagar, com o valor de R\$32.000,00, enquanto o SF 0,9% apresentou um custo incremental de R\$29.584,24.

Em uma análise de custo-efetividade conduzida em 2013 do Protosan[®] (solução de PHMB + betaína) para a limpeza de feridas crônicas *versus* opções terapêuticas disponíveis no Sistema de Saúde Suplementar, como a solução fisiológica, verificou-se que o polihexametileno traz maior benefício com menor custo quando comparado ao tratamento utilizado com a solução salina em 99,3% dos casos apresentados no modelo, caracterizando um cenário de *cost-saving* (menor custo e maior efetividade) (MEHL et al., 2013).

A análise de sensibilidade determinística foi realizada a partir do diagrama de tornado e mostrou que, apesar das variações apresentadas pelo polihexametileno-biguanida, considerando o benefício líquido monetário, em todos os casos as oscilações presentes confortavelmente não ultrapassaram o limiar de R\$118.669,00 para a disposição de pagar.

A análise de sensibilidade probabilística mostrou que, considerando a disposição para pagar adotada neste estudo, de 3 PIB per-capita, as interações favoráveis ao PHMB superaram a solução fisiológica, o que pode ser justificado pela efetividade estendida dessa tecnologia, ajudando a reforçar e a diminuir as incertezas dos parâmetros imputados no modelo.

Uma revisão conduzida por Hubner e Kramer (2010) descreve o PHMB como um dos antissépticos mais modernos e que combina um amplo espectro antimicrobiano com baixa toxicidade, alta compatibilidade tecidual e boa aplicabilidade como solução; porém, destaca a escassez de estudos controlados e multicêntricos comparando o polihexametileno com outros antissépticos.

É importante ressaltar a escassez de pesquisas que analisam custos em relação à eficácia do polihexametileno na literatura nacional e internacional.

A revisão sistemática deste trabalho revelou que existe uma baixa produção de estudos robustos que permitem estimar a efetividade das tecnologias avaliadas com precisão, principalmente em trabalhos desenvolvidos no Brasil, que possibilitem uma real avaliação do uso das tecnologias estudadas em lesões por pressão, levando em consideração o sistema único de saúde e as características de seus usuários, como aspectos educacionais e socioeconômicos.

Os resultados deste estudo reforçam a recomendação das *guidelines* internacionais para o uso do PHMB como solução antisséptica para o tratamento de lesões por pressão como melhores práticas, pois, além de ser uma tecnologia mais efetiva, demonstrou ser a alternativa mais custo-efetiva em comparação à solução fisiológica.

5.1 Limitações do modelo

Por se tratar de um estudo que teve como propósito desenvolver uma análise de custo-efetividade baseada em dados secundários, portanto, uma modelagem, todas as estimativas imputadas foram extrapoladas da literatura. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, do tipo *rapid review*, que, como tal, está sujeita a vieses devido à qualidade das evidências apresentadas.

No que diz respeito aos custos de lesão por pressão e seus respectivos estadiamentos assumidos como pressupostos no modelo, há de se destacar que a perspectiva utilizada foi extraída do artigo de Rocha et al. (2011), pelo fato de não ter sido possível mensurar os custos de todos os tratamentos e estadiamentos no banco de preços do Ministério da Saúde.

6. CONCLUSÃO

Esta análise econômica concluiu que é maior a probabilidade da solução de PHMB 1% ser mais custo-efetiva em relação ao SF 0,9% para a redução do tempo de cicatrização de lesões por pressão.

Apesar das incertezas estruturais, dadas as limitações do modelo de Markov, foi possível a obtenção de resultados satisfatórios para nortear futuros pesquisadores e auxiliar gestores em sua tomada de decisão.

Os objetivos deste estudo foram alcançados e os resultados obtidos sugerem que o polihexametileno-biguanida pode ser a melhor alternativa disponível para uso no Sistema Único de Saúde, no tratamento de lesões por pressão, dependendo da disposição de pagar dos gestores locais.

Porém, os resultados desta análise devem ser utilizados com cautela diante das incertezas inerentes aos modelos matemáticos para análise de custo-efetividade.

No que diz respeito ao Brasil, faz-se prioritariamente necessária a realização de tais estudos, pois a taxa de incidência e prevalência de lesões por pressão no SUS é maior em comparação aos outros países e, conseqüentemente, os custos com o tratamento de lesão por pressão também o são.

O enfermeiro, como profissional responsável pela prevenção, prescrição de cuidados e tratamento de lesões, deverá assumir protagonismo na confecção de estudos robustos e na divulgação desse conhecimento científico, para que sua prática possa ser apoiada nas melhores evidências, inclusive no que se refere ao custo-efetividade das intervenções.

REFERÊNCIAS

AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY - AHRQ. **Are we ready for this change?** 2014. Disponível em: <https://www.ahrq.gov/professionals/systems/hospital/pressureulcertoolkit/putool1.html>. Acesso em: 28 jul. 2019.

ALVES, I. L. M.; SANTANA, L. A.; NEVES, R. S.; GUADAGNIN, R. V. A efetividade da Polihexanida (PHMB) na cicatrização de lesões por pressão: um estudo preliminar. **Revista Feridas** [online], v. 30, n. 06, p. 1008-1014, 2018. Disponível em: <http://www.revistaferidas.com.br/revistas/ed30/pg36.pdf>. Acesso em: 24 out. 2021.

ARON, S.; GAMA, M. A. Preparo do leito da ferida e história do TIME. **Revista Estima** [online], v. 7, n. 4, p. 20-24, 2009. Disponível em: <https://www.revistaestima.com.br/index.php/estima/article/view/264>. Acesso em: 14 ago. 2020.

ATIYEH, B. S.; DIBO, S. A.; HAYEK, S. N. Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing. **International Wound Journal** [online], v. 6, n. 6, p. 420-429, 2009. Disponível em: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-481X.2009.00639.x/epdf?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referrer=www.ncbi.nlm.nih.gov&purchase_site_license=LICENSE_DENIED. Acesso em: 04 fev. 2022.

BELLINGERI, A.; FALCIANI, F.; TRASPEDINI, P.; MOSCATELLI, A.; RUSSO, A.; TINO, G.; CHIARI, P. Effect of a wound cleansing solution on wound bed preparation and inflammation in chronic wounds: a single-blind RCT. **Journal of Wound Care** [online], v. 23, n. 3, p. 160-68, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26947697/>. Acesso em: 25 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária-Executiva. Área da Economia da saúde e Desenvolvimento. **Avaliação econômica em saúde: desafios para a gestão no Sistema Único de Saúde**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância; Fundação Oswaldo Cruz. **Anexo 2 - Protocolo de Prevenção de úlcera de pressão**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA, FIOCRUZ. **Protocolo para prevenção de úlcera por pressão** [recurso eletrônico]. 2014. Disponível em: <https://proqualis.net/sites/proqualis.net/files/13%20Incid%C3%Aancia%20de%20%C3%BAI%20cer%C3%A7a%20por%20press%C3%A3o.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Entendendo a Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS: como se envolver**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Nota Técnica GVIMS/GGTES nº 3**. Brasília: ANVISA, 2017.

BUCK, D. W.; GOUCHER, H.; LEWIS, J. R. The incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pressure ulcers. **Advances in Skin & Wound Care** [online], v. 25, p. 509-512, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23080238/>. Acesso em: 23 mar. 2021.

CATANIA, K.; HUANG, C.; JAMES, P.; MADISON, M.; MORAN, M.; OHR, M. Wound wise: PUPPI: the pressure ulcer prevention protocol interventions. **Am J Nurs.** [online], v. 107, n. 4, p. 44-52, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17413732/>. Acesso em: 23 mar. 2021.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM - COFEN. **Resolução Cofen nº 581/2018** [recurso eletrônico]. 2018. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/resolucaocofen-no-581-2018_64383.html. Acesso em: 02 fev. 2022.

CONSENSO INTERNACIONAL – CI. Función de las proteasas em el diagnóstico de heridas. Revisión de um grupo de trabajos de expertos. **Wounds International**, 2011.

COSTA, A. M.; MATOZINHOS, A. C. S.; TRIGUEIRO, P. S.; CUNHA, R. C. G.; MOREIRA, L. R. Custos do tratamento de úlceras por pressão em uma unidade de cuidados prolongados em uma instituição hospitalar de Minas Gerais. **Rev. Enfermagem Revista** [online], v. 18, n. 1, 2015. Disponível em: <http://periodicos.pucminas.br/index.php/enfermagemrevista/article/view/9378>. Acesso em: 23 out. 2021.

ELLIOTT, R.; MCKINLEY, S.; FOX, V. Quality Improvement Program to Reduce the Prevalence of Pressure Ulcers in an Intensive Care Unit. **American Journal of Critical Care** [online], v. 17, n. 4, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18593831/>. Acesso em: 15 fev. 2021.

FARIA, L. Limpeza de feridas: reflexão para mudança de práticas. **Sinais Vitais** [online], n. 86, p. 48-53, 2009. Disponível em: <http://journalofagingandinnovation.org/tag/limpeza-de-feridas/>. Acesso em: 04 fev. 2022.

FERNANDEZ, R.; GRIFFITHS, R. Agua para la limpieza de heridas (Revisión Cochrane traducida). **La Biblioteca Cochrane Plus** [online], n. 2. Oxford: update software, 2008. Disponível em: https://www.cochrane.org/es/CD003861/WOUNDS_agua-para-la-limpieza-de-heridas. Acesso em: 02 fev. 2021.

FRANZIN, M. Biguanida polimérica versatilidade e diversificação em um só produto. São Paulo: Arch Química Brasil LTDA, 2016. *E-book*. Disponível em: <http://www.generalclean.com.br/portal/wpcontent/uploads/2014/05/BiguanidaArch.pdf>. Acesso em: 04 fev. 2022.

GONÇALVES, M. B. B.; RABEH, S. A. N.; NOGUEIRA, P. C. Revisão - Terapia Tópica para Ferida Crônica: Recomendações para a Prática Baseada e Evidências. **Revista Estima** [online],

v. 12, n. 1, 2012. Disponível em: <https://www.revistaestima.com.br/estima/article/view/337>. Acesso em: 24 mai. 2020.

GOODMAN, C. S. **HTA 101: introduction to health technology assessment**. Bethesda: National Library of Medicine, 2004.

HORROCKS, A. Prontosan wound irrigation and gel: management of chronic wounds. **British Journal of Nursing** [online], v. 15, n. 22, p. 1122-1128, 2006. Disponível em: <http://www.prontosan.co.uk/docs/Clinical%20Evidence/BJN%20Prontosan%20Ann%20Horrocks.pdf>. Acesso em: 04 fev. 2022.

HÜBNER, N-O.; KRAMER, A. Review on the Efficacy, Safety and Clinical Applications of Polihexanide, a Modern Wound Antiseptic. **Skin Pharmacology Physiology** [online], v. 23, n. 1, p. 17-27, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20829658/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

INTERNATIONAL WOUND INFECTION INSTITUTE (IWII). Wound infection in clinical practice. **Wounds Internacional**, 2016.

KEYS, K. A.; DANIALI, L. N.; WARNER, K. J.; MATHES, D. W. Multivariate predictors of failure after flap coverage of pressure ulcers. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery** [online], v. 125, n. 6, p. 1725-1734, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5293292/>. Acesso em: 25 mai. 2021.

KIRKER, K. R.; FISHER, S. T.; JAMES, G. A.; MCGHEE, D.; SHAH, C. B. Efficacy of polyhexamethylene biguanide containing antimicrobial foam dressing against MRSA relative to standard foam dressing. **Wounds** [online], v. 9, n. 3, p. 229-233, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25903814/>. Acesso em: 23 fev. 2022.

LAWALL, H. Treatment of chronic wounds. **Vasa** [online], v. 41, n. 6, p. 396-409, 2012. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/3240/324032212008.pdf>. Acesso em: 13 fev. 2021.

LINTZERIS, D.; VERNON, K.; PERCISE, H.; STRICKLAND, A.; YARROW, K.; WHITE, A.; GURGANUS, M.; SHERROD, S.; VERGIN, K.; JOHNSON, L. Effect of a new purified collagen matrix with Polyhexamethylene Biguanide on recalcitrant wounds of various etiologies: a case series. **Wounds** [online], v. 30, n. 3, p. 72-78, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29584602/>. Acesso em: 23 out. 2021.

MADIGAN, M. T.; MARTINKO, J. M.; DUNLAP, P. V.; CLARK, D. P. **Microbiologia de Brock**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

MALAGUTTI, W.; KAKIHARA, C. T. **Curativo, estomias e dermatologia: uma abordagem multiprofissional**. São Paulo: Martinari, 2010.

MEHL, A. A.; MENSOR, L. L.; BASTOS, D. F.; PEPE, C.; BRUNELI, M. J. Custo-efetividade da solução de polihexametileno biguanida e betaina (Protosan®) *versus* solução fisiológica para limpeza de feridas crônicas sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar do Brasil. **J Bras. Econ. Saúde** [online], v. 5, n. 3, p. 135-146, 2013. Disponível em:

<https://docplayer.com.br/76652649-Artigo-original-original-article-resumo-abstract.html>. Acesso em: 22 jan. 2022.

MORAES, J. T.; BORGES, E. L.; LISBOA, C. R.; CORDEIRO, D. C. O.; ROSA, E. G.; ROCHA, N. A. Conceito e classificação de lesão por pressão: atualização do National Pressure Ulcer Advisory Panel. **Enferm. Cent. O. Min** [online], v. 6, n. 2, p. 2292-2306, 2016. Disponível em: <http://www.seer.ufsj.edu.br/index.php/recom/article/view/1423/0>. Acesso em: 20 mai. 2021.

MOREIRA, R. C.; SILVA, M. A.; FREITAS, J. L. C.; OLIVEIRA, M. M.; ANDRADE, S. N.; RODRIGUES, R. N. Enfermagem e a prevenção de lesão por pressão na atenção primária: revisão integrativa da literatura. **Rev Enferm Atual In Derme** [online], v. 95, n. 33, 2021. Disponível em: <https://revistaenfermagematual.com/index.php/revista/article/view/784>. Acesso em: 02 abr. 2021.

NATIONAL PRESSURE ULCER ADVISORY PANEL, EUROPEAN PRESSURE ULCER ADVISORY PANEL, PAN PACIFIC PRESSURE INJURY ALLIANCE. **Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Quick Reference Guide**. Cambridge: Cambridge Media, 2014.

PADULA, W. V.; MISHRA, M. K.; MAKIC, M. B. F.; SULLIVAN, P. W. Improving the Quality of Pressure Ulcer Care With Prevention. **Medical Care**, v. 49, 4. ed., 2011.

NOVAES, H. M. D.; ELIAS, F. T. S. Uso da avaliação de tecnologias em saúde em processos de análise para incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde no Ministério da Saúde. **Caderno de Saúde Pública** [online], 29 (Sup): S7-S16, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/esp/v29s1/a02.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2021.

PADULA, W. V.; MISHRA, M. K.; MAKIC, M. B. F.; SULLIVAN, P. W. Improving the quality of pressure ulcer care with prevention. **Medical Care** [online], v. 49, n. 4, p. 385-392, 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocn.14691>. Acesso em: 05 out. 2021.

PADULA, W. V.; PRONOVOST, P. J.; MAKIC, M. B. F.; WALD, H. L.; MORAN, D.; MISHRA, M. K.; MELTZER, D. O. Value of hospital resources for effective pressure prevention: a cost-effectiveness analysis. **BMJ Qual Saf** [online], v. 1, p. 1-10, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30097490/>. Acesso em: 05 out. 2021.

PHILLIPS, P.; SAMPSON, E.; YANG, Q.; ANTONELLI, P.; FOX, A. N.; SHULTZ, G. Bacterial biofilms in wounds. **Wound Healing Southern Africa** [online], v. 1, n. 2, p.10-12 2008. Disponível em: <http://www.woundhealingsa.co.za/index.php/WHSA/article/view/17>. Acesso em: 04 mai. 2021.

PRAZERES, S. J. **Tratamento de feridas: teoria e prática**. Porto Alegre: Moriá Editora; 2009.

PREFEITURA MUNICIPAL DE CAMPINAS. **Manual de Curativos** [recurso eletrônico]. Campinas: Secretaria Municipal de Saúde, 2021. Disponível em: https://saude.campinas.sp.gov.br/enfermagem/Manual_Curativos.pdf. Acesso em 05 de fev. de 2022.

REDE BRASILEIRA DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - REBRATS. A **Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde – REBRATS** [recurso eletrônico]. 2022. Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/quem-somos>. Acesso em: 20 nov. 2021.

ROCHA, D. M.; BEZERRA, S. M. G.; OLIVEIRA, A. C.; SILVA, J. S.; RIBEIRO, I. A. P.; NOGUEIRA, L. P. Custo da terapia tópica em pacientes com lesão por pressão. **Rev enferm UFPE** [online], v. 12, p. 2555-63, 2018. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/237569>. Acesso em: 05 out. 2021.

ROGENSKI, N. M. B.; KURCGANT, P. Avaliação da concordância na aplicação da escala de Braden interobservadores. **Acta Paul Enferm** [online], v. 25, p. 24-28, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/PJHBnDPwMQ9Xw69NZNXyQwH/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 04 mai. 2021.

ROGENSKI, N. M. B.; KURCGANT, P. Incidência de úlceras por pressão após implementação de um protocolo de prevenção. **Rev. Latino-Am. Enfermagem** [online], v. 2, p. 20-22, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/4skz7KyrKSN4TzVXH7xkbSd/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 02 fev. 2021.

SANDERS, L. S. C.; PINTO, F. J. M. Ocorrência de úlcera por pressão em pacientes internados em um hospital público de Fortaleza - CE. **Rev. Min. Enferm** [online], v. 2, n. 16, p. 166-170, 2012. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/download/39/446/>. Acesso em: 02 fev. 2021.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Rev. Latino-Am. Enfermagem** [online], Ribeirão Preto, v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/CfKNnz8mvSqVjZ37Z77pFsy/?lang=pt>. Acesso em: 05 out. 2020.

SILVA, D. R. A.; BEZERRA, S. M. G.; COSTA, J. P.; LUZ, M. H. B. A.; LOPES, V. C. A.; NOGUEIRA, L. T. Curativos de lesões por pressão em pacientes críticos: análise de custos. **Rev Esc Enferm USP** [online], n. 51, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reusp/a/XDnfpDdcf46wqjNzvCfcHgj/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 05 out. 2021.

SMITH, D. M.; SNOW, D. E.; REES, E.; ZISCHKAU, A. M.; HANSON, J. D.; WOLCOTT, R. D.; SUN, Y.; WHITE, J.; KUMAR, S.; DOWD, S. E. Evaluation of the bacterial diversity of pressure ulcers using bTEFAP pyrosequencing. **BMC Medical Genomics** [online], v. 3, n. 41, 2010. Disponível em: <https://bmcmmedgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1755-8794-3-41>. Acesso em: 05 mai. 2021.

SANTOS, M. C. **Efetividade do polihexametileno-biguanida (PHMB) na redução do biofilme em feridas crônicas**: revisão sistemática. 85f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Programa de Pós-Graduação em Enfermagem. Universidade Federal do Paraná. 2018.

TABARI, L. **Preparo do leito da ferida antes do tratamento cirúrgico de úlcera por pressão em indivíduos com lesão medular**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências de Saúde. 2014.

VASCONCELOS, J. M. B.; CALIRI, M. H. L. Ações de enfermagem antes e após um protocolo de prevenção de lesão por pressão em terapia intensiva. **Esc. Anna Nery**. [online], v. 21, n. 1, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ean/a/f66m674NhqxSCMhrFwy6DDR/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 23 mar. 2021.

VIANA, A. L. D.; IOZZI, F. L.; ALBUQUERQUE, M. V.; BOUSQUAT, A. Saúde, desenvolvimento e inovação tecnológica: nova perspectiva de abordagem e de investigação. **Lua nova** [online], v. 3, p. 41-77, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/ln/a/pXbPYsxHJtx9RqD7ZskYp7b/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 23 nov. 2020.

WADA, A.; NETO, N. T.; FERREIRA, M. C. Úlceras por pressão. **Rev. Med.** [online], São Paulo, p. 170-7, 2010. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/46293>. Acesso em: 25 jul. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Conceptual framework for the international classification for patient safety**. Final Technical Report. Geneva, 2009.