

Prontosan®

Mantenha a ferida limpa e cicatrize!

Resumo Executivo

Tecnologia: Prontosan®

Solicitação de incorporação na indicação de limpeza, descontaminação e umidificação do leito de feridas crônicas.

Descrição do Produto: Prontosan é uma solução limpeza, descontaminação, umidificação e tratamento de feridas composto de 0,1% de undecilaminopropil betaina, 0,1% de Polihexanida e 99,8 % de água purificada. Indicado para feridas de espessura parcial a total, úlceras por pressão de estágios I a IV, úlceras arteriais, venosas e mistas, úlceras pós cirúrgicas, queimaduras de primeiro e segundo grau, áreas de doação de enxerto, úlceras infectadas ou não. Indicado para uso contínuo e repetido. Embalagem transparente, produzido em sistema fechado, estéril e livre de endotoxinas. Apresentação em frasco de 350 ml.

Registrado na ANVISA como Produto para saúde, classe III. Portanto, adequado para o uso em seres humanos de acordo com RDC 185/2001

Caracterização da tecnologia: Prontosan® é uma solução para feridas composta por água purificada (99,8%), undecilaminopropil betaína (0,1%) e polihexanida (0,1%). A polihexanida tem um largo espectro de ação contra bactérias, vírus e fungos. A betaína é um agente surfactante que age reduzindo a tensão superficial entre o biofilme e o leito da ferida e repelindo os detritos presentes na ferida, fazendo com que eles flutuem no fluido irrigante e sejam, assim, removidos pelo processo de limpeza.

Pergunta: O uso da solução de polihexanida 0,1% + betaína 0,1% é eficaz e seguro para a limpeza, descontaminação e umidificação do leito de feridas crônicas ?

Resumo dos resultados de estudos selecionados:

Apesar de algumas diretrizes para tratamento das feridas crônicas, como a do grupo espanhol GENAUPP, apontarem o uso do soro fisiológico como a melhor alternativa para o preparo do leito das feridas, evidências recentes têm mostrado que a combinação de **Polihexanida** e de **Betaína** (Prontosan®) possui capacidade aumentada de penetrar em feridas com superfícies de difícil remoção, promovendo a retirada de detritos, bactérias e do biofilme instalados nas lesões. Além disso, a utilização da combinação de polihexanida mais betaína é simples, não necessitando de procedimentos técnicos complicados semelhantes àqueles exigidos para a utilização de água potável e de soro fisiológico, por exemplo.

Ainda em 2004, Möller e colaboradores conduziram um estudo retrospectivo que avaliou o tratamento de 953 pacientes (62% deles portadores de pé diabético). Os efeitos da limpeza das feridas com o uso da solução de irrigação contendo uma associação de polihexanida e betaína (Prontosan® solução) e da remoção de tecidos não vitais promovida pelo Prontosan® gel foram avaliados. A taxa de infecção caiu de 40% para 3% e 80% das feridas cicatrizaram. O grande número de pacientes analisado confere relevância ao trabalho dos pesquisadores, uma vez que dados do mundo real são importantes para que se possa avaliar a eficácia e segurança de um produto fora do ambiente de rígido controle dos estudos clínicos prospectivos controlados. Estudos retrospectivos têm como pontos positivos a capacidade de reunir grande número de pacientes e, por vezes, melhor representar as situações da vida real. Do ponto de vista terapêutico, estudos controlados e randomizados e estudos observacionais se complementam na formação do conhecimento médico baseado em evidências.

Em 2006, o estudo observacional de Horrocks mostrou que o uso do Prontosan® é uma alternativa apropriada para o manejo de pacientes com feridas crônicas (e.g., úlceras venosas crônicas e úlceras por pressão) com mais de um ano de evolução. Adicionalmente, Adriessen e colaboradores (2008) mostraram que, após seis meses de tratamento, 97% dos pacientes com úlceras venosas crônicas tratadas com Prontosan® tiveram as suas feridas totalmente cicatrizadas em comparação com 89% dos pacientes tratados com solução salina ou de Ringer, sendo significativa a diferença de eficácia entre os dois grupos de tratamento ($p < 0,0001$). Além disso, o tempo médio para a cicatrização foi significativamente menor no grupo tratado com Prontosan® (3,31 meses) do que no grupo tratado com solução salina ou de Ringer (4,42

meses), sendo $p < 0,0001$. Desta forma, a irrigação das feridas com Prontosan® mostrou-se eficaz e segura, prevenindo infecções secundárias, o que pode reduzir complicações e, conseqüentemente, diminuir o tempo total de duração do tratamento.

Em 2010, Romanelli e colaboradores demonstraram uma melhora da superfície das feridas dos pacientes que foram tratados com Prontosan®, associada à diminuição do pH medido no leito das feridas, que diminuiu de forma significativa ($p < 0,05$) de 8,9 no início do tratamento para 7,0 ao final de quatro semanas de tratamento. A acidificação do pH do leito da ferida é considerado um marcador indireto de melhora clínica, corroborando assim os efeitos benéficos da associação de polihexanida com betaína.

Santos e da Silva, em 2011, através de uma revisão sistemática da literatura, mostraram que a associação da polihexanida com a betaína é eficaz no tratamento de feridas colonizadas/infectadas, verificando-se redução significativa do tempo de cicatrização, dos sinais inflamatórios, da infecção/colonização e da dor quando da sua utilização.

Ainda, o editorial escrito por Roth e Brill e publicado em 2010 na prestigiosa revista *Skin Pharmacology and Physiology* provê informações de que mais de 10 mil pacientes receberam tratamento profilático ou curativo para feridas crônicas ao longo de mais de 20 anos e confirma o alto grau de eficácia e mínima taxa de eventos adversos da polihexanida. Além das taxas reduzidas de infecção comparadas com iodo povidona e com água oxigenada, esta enorme experiência clínica também mostra um excelente perfil de tolerabilidade da polihexanida. A tolerância ao uso da polihexanida é excelente, mesmo em pacientes com feridas dolorosas, o que pode influenciar positivamente o processo de recuperação dos pacientes.

Todas as evidências avaliadas neste relatório permitem que se conclua que a utilização da **Polihexanida associada à Betaína** confere uma prática segura no tratamento de feridas colonizadas/infectadas. A irrigação das feridas com Prontosan® em solução mostrou-se eficaz e segura, mesmo quando usado de maneira contínua e no longo prazo, prevenindo infecções secundárias, o que pode reduzir complicações e, conseqüentemente, diminuir o tempo total de duração do tratamento. A prevenção de complicações das feridas crônicas, como as

infecções, aumenta a taxa de cicatrização das feridas crônicas, como mostraram, por exemplo, Möeller e colaboradores com os seus dados de mundo real de tratamento.

Tendo como base todas as informações científicas hoje disponíveis, a associação da **Polihexanida com a Betaína** é claramente reconhecida como eficaz e segura para o tratamento de feridas crônicas.

1 Descrição da condição de saúde relacionada à utilização da tecnologia

1.1 Aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos

As feridas crônicas são aquelas que não são reparadas em tempo esperado e apresentam complicações. As lesões crônicas podem causar dor, depressão, redução da movimentação, incapacidade para o trabalho, perda da autoestima e isolamento social, ou seja, graves transtornos, tanto individuais quanto coletivos. O tratamento é de longa duração, com custos elevados e com grande chance de recidivas o que pode trazer insatisfação para pacientes e familiares¹.

A presença de biofilmes em feridas crônicas como uma causa do atraso do processo cicatricial tem ganhado aceitação crescente^{2,3,4}. Biofilmes são complexas comunidades de micro-organismos (e.g., bactérias) vivendo em uma matriz extracelular tridimensional de polissacarídeo incrustada numa viscosa mistura de açúcares e proteínas. A matriz atua como uma barreira, protegendo os micro-organismos do ataque químico e celular⁵.

1.1.1 Tipos mais comuns de feridas crônicas

1.1.1.1 Úlceras por pressão

A úlcera por pressão é uma área de necrose celular localizada, que resulta da compressão do tecido mole entre uma proeminência óssea e uma superfície dura por um período prolongado de tempo, geralmente em função de imobilidade (e.g., permanência prolongada no leito, uso de cadeiras de rodas). Os locais mais comuns de aparecimento dessa ferida são: região sacral, calcaneares, cotovelos, maléolos laterais, trocânter maior e região isquiática^{1,6,7}.

A úlcera por pressão aumenta o tempo de internação hospitalar, a morbidade e a mortalidade, além de reduzir a qualidade de vida dos pacientes. A possibilidade de se desenvolver uma úlcera por pressão aumenta com o tempo de internação hospitalar, com a idade mais

avançada e com os anos após uma lesão da medula espinhal. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a prevalência de pacientes portadores de úlcera por pressão recebendo tratamento domiciliar nos EUA varia de 3% a 10%. No Reino Unido, a prevalência anual de úlcera por pressão em pacientes com no mínimo 65 anos de idade varia de 0,31% a 0,70%, com essa prevalência aumentando fortemente para pacientes com mais de 85 anos e atingindo 3,3% entre pacientes com mais de 95 anos de idade. A prevalência, a incidência e os métodos de avaliação de custo da úlcera por pressão variam amplamente, assim como variam os componentes de custos entre os diferentes sistemas de saúde, tornando difícil se estimar o ônus global provocado pela úlcera por pressão⁸.

No Brasil, Ferreira e colaboradores⁹ observaram prevalência de 5% de úlceras por pressão em pacientes internados no Instituto Central do HC-FMUSP.

1.1.1.2 Úlceras vasculares

As úlceras vasculares, mais conhecidas como úlceras de perna, podem ser definidas como sendo a perda da continuidade da pele nos membros inferiores, abaixo dos joelhos, e cujo processo de cicatrização se prolonga por mais de seis semanas, sendo em sua maioria de origem venosa. Elas são altamente recidivantes, acometem principalmente pessoas idosas e estão frequentemente associadas a outras doenças, tais como *Diabetes mellitus*, artrite, hipertensão arterial, hanseníase, entre outras. Estas feridas são uma das principais causas pelas quais as pessoas procuram as unidades de saúde, pois cerca de 80% delas podem ser tratadas ambulatorialmente. Elas podem causar dor, depressão, redução da movimentação, incapacidade para o trabalho, perda da autoestima e isolamento social, ou seja, graves transtornos tanto individuais quanto coletivos¹⁷.

A Organização Mundial de Saúde estima que as úlceras venosas acometam entre 0,2% e 1% da população total e entre 1% e 3% da população com 60 ou mais anos de idade, sendo responsáveis por 60% a 70% das úlceras de membros inferiores, com a prevalência aumentando nos países ocidentais com o envelhecimento da população⁸. Um estudo brasileiro mostrou ocorrência de úlceras venosas de 67,6% em pessoas a partir de 60 anos de idade¹⁰.

1.1.1.3 Úlceras neuropáticas

Estas úlceras são causadas por neuropatia periférica, em decorrência de algumas doenças de base, p.ex, a hanseníase, o *Diabetes mellitus* e o alcoolismo. As pessoas com essas doenças que acometem os nervos periféricos têm maior risco de desenvolver lesões das fibras autonômicas, sensitivas e motoras, podendo resultar em lesões primárias (p.ex, mão em garra, pé caído e anquilose) e secundárias (p.ex, paralisias musculares, fissuras, úlceras plantares e lesões traumáticas). As fibras autonômicas responsáveis pela manutenção das glândulas sebáceas e sudoríparas, quando acometidas, acarretam uma diminuição da produção de suas secreções. A pele torna-se seca, inelástica, podendo ocasionar facilmente as fissuras que, se não tratadas, irão comprometer as estruturas das mãos e dos pés, favorecendo o risco de infecção^{1,7}.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a incidência anual de úlcera neuropática entre pacientes diabéticos varia de 5% a mais de 7%, sendo provável que a incidência acumulada ao longo da vida seja tão elevada como 25%⁸.

Se levarmos em consideração os dados de incidência da Organização Mundial de Saúde, o número de pacientes que desenvolveriam úlceras crônicas em 2012 seria de mais de 917 mil, apenas entre a **população com cobertura privada de saúde** (Tabela 1).

Tabela 1. Novos casos estimados de úlceras crônicas no Brasil

Faixa etária	População Brasileira 2012 ⁱ	População com plano de saúde privado 2012 ⁱⁱ	% da população com plano de saúde	% de ferida crônica ⁱⁱⁱ	População com plano de saúde e com ferida crônica
Até 1 ano	2.762.262	486.563	17,6%		
1 a 4 anos	11.282.294	2.760.511	24,5%		
5 a 9 anos	15.233.132	3.146.321	20,7%		
10 a 14 anos	17.463.157	2.951.513	16,9%		
15 a 19 anos	17.282.071	2.991.082	17,3%		
20 a 29 anos	34.955.799	9.400.107	26,9%	2,50%	235.003
30 a 39 anos	30.147.083	9.579.203	31,8%	2,50%	239.480
40 a 49 anos	25.253.910	6.905.104	27,3%	2,50%	172.628
50 a 59 anos	18.706.936	5.053.483	27,0%	2,50%	126.337
60 a 69 anos	11.519.233	2.837.036	24,6%	2,50%	70.926
70 a 79 anos	6.394.682	1.616.637	25,3%	2,50%	40.416
80 anos ou mais	2.975.971	923.004	31,0%	3,50%	32.305
Total	193.976.530	48.650.564	25,1%		917.094

ⁱ Ministério de Saúde – DATASUS. Disponível em:

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popuf.def> - acessado 06/11/2012

ⁱⁱ Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS. Disponível em:

http://www.ans.gov.br/anstabnet/anstabnet/deftohtm.exe?anstabnet/dados/TABNET_BR.DEF - acessado 06/11/2012

ⁱⁱⁱ World Health Organization. Wound and lymphoedema management. 2010.

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599139_eng.pdf - acessado 06/11/2012

1.2 Abordagem terapêutica

Embora a reparação tecidual seja um processo sistêmico, é necessário favorecer condições locais através de terapia tópica adequada para viabilizar o processo fisiológico. A terapia tópica de feridas é fundamentada em estudos científicos sobre a fisiologia de reparação tecidual e norteada pelos seguintes princípios: remover tecidos necróticos e corpos estranhos do leito da ferida, identificar e eliminar processos infecciosos, obliterar espaços mortos, absorver o excesso de exsudato, manter o leito da ferida úmido, promover o isolamento térmico e proteger a ferida de traumas e da invasão bacteriana. A limpeza e a cobertura da ferida caracterizam as etapas da terapia tópica^{11,12}.

1.2.1 Preparação do leito das feridas

A preparação do leito da ferida não é um conceito estático, mas um conceito dinâmico e rapidamente evolutivo que engloba quatro componentes principais: **gestão do tecido (T)**, **controle da inflamação e infecção (I)**, **gestão do exsudato (M)** e **margens que não avançam ou bordas debilitadas (E)**. As quatro letras, **T, I, M e E**, formam o acrônimo inglês **TIME**, que significa *Tissue, Infection, Moisture e Edge*. Cada um desses componentes identifica um fator que determina o processo de cicatrização de uma ferida, sendo que para cada um deles é necessário definir objetivos específicos, recorrendo para tal a intervenções terapêuticas diferenciadas. Para se atingir um bom resultado em termos de cicatrização é necessária a observância destes quatro componentes, sendo crucial que cada um deles apresente um processo de evolução adequado para que seja possível a progressão do processo cicatricial. No entanto, cada tipo de ferida pode implicar em uma atenção mais apurada sobre um determinado componente do modelo. Achados indesejáveis em cada um dos quatro

componentes necessitam de medidas corretivas no intuito de se alcançar um novo estado compatível com a cicatrização^{13,14,15}.

Assim, para o componente **Tissue**, zonas de tecido não viável ou necrótico exigem a sua remoção no sentido de restaurar a função normal da matriz extracelular e proteica para que se obtenha um leito limpo e viável^{13,14,15}.

Infection indica a necessidade de se diminuir a contagem bacteriana (inferior a 1.000.000 de microorganismos por grama de tecido) e, conseqüentemente, a reação inflamatória que cursa com um incremento da atividade das proteases e de outras substâncias que impedem a progressão de uma cicatrização viável. A remoção de patógenos e a diminuição da ação destrutiva das proteases são fundamentais para que se atinja um equilíbrio bacteriológico ao nível da ferida, permitindo o aumento da atividade dos fatores de crescimento¹³⁻¹⁵.

Moisture refere-se à necessidade de manter uma hidratação/balanço de fluidos adequados, prevenindo a secura excessiva da ferida ou eliminando o excesso de exsudado. Neste sentido, a diminuição do edema, a hidratação da ferida e a eliminação de drenagens excessivas, especialmente em feridas crônicas devido à ação nefasta das MMP (*Matrix Metalloproteinases*, enzimas ligadas ao processo de cicatrização e remodelação dos tecidos e também ao processo de metástase celular no câncer), permite restaurar a migração epitelial, por exemplo¹³⁻¹⁵.

Edges refere-se ao estado conveniente dos bordos da ferida que permita a migração dos queratinócitos a partir das margens através da matriz, permitindo a sua epitelização. O debridamento de tecido não viável pode ser suficiente, por vezes, para restaurar a migração celular, mas em outros casos é necessário usar outros produtos. A hipóxia prolongada nos tecidos é também um entrave à proliferação fibroblástica¹³⁻¹⁵.

A limpeza criteriosa permite uma adequada preparação do leito da ferida para que possa receber a cobertura, outro importante componente do tratamento^{1,16,11}. Embora a água potável de torneira possa ser utilizada para a limpeza de feridas e não aumente o risco de infecção ou o tempo de cicatrização, o uso de agentes especificamente desenvolvidos para a limpeza de feridas pode ter o potencial de melhorar a evolução clínica do tratamento^{1,16,11}. Além disso, a decisão de se utilizar a água de torneira com a finalidade de limpeza das feridas deve levar em consideração a qualidade da água da torneira, a natureza da ferida e as condições gerais do paciente¹⁷.

De acordo com Yamada, a força hidráulica empregada na irrigação deve estar abaixo de 15 psi (libra/polegada), sendo que 8 psi é a pressão adequada para remoção, que pode ser obtida com o uso de seringa de 35 ml e agulha de calibre 19, segundo padrão norte-americano. Uma pressão superior a 15 psi pode provocar trauma no tecido viável, e com pressão inferior a 8 psi corre-se o risco de não realizar uma limpeza efetiva. Por não serem encontradas seringas de 35 ml no mercado brasileiro, faz-se a irrigação do leito da ferida de forma diferente, utilizando seringa de 20 ml conectada a agulha de calibre 12 ou frasco de solução salina isotônica (0,9%) de 250 ou 125 ml perfurados com agulhas de diversos calibres. Desconhece-se a pressão atingida por tais mecanismos e não se dispõe de publicações que façam referência ao fato¹⁸.

Para Oliveira e colaboradores, a limpeza da ferida deve ser realizada com solução fisiológica em jato, usando um frasco de soro fisiológico de 250 ml furado com uma agulha 25/8, a fim de promover pressão suficiente para remover o exsudato da ferida e eventuais corpos estranhos¹⁹.

A irrigação da ferida com soro fisiológico deve ser exaustiva até a retirada dos debris e do exsudato presentes no leito da ferida. O volume de solução salina isotônica (0,9%) necessário vai depender da extensão, profundidade da ferida e quantidade de debris presente no seu leito. A pressão do jato da solução salina deve ser eficiente para alcançar os objetivos sem provocar traumas no leito da ferida. Deve-se atentar que todo o processo vise ao controle da concentração bacteriana²⁰.

Evidências recentes têm mostrado que a combinação de polihexametileno (polihexanida), um agente antimicrobiano, e de betaína, um surfactante, tem uma capacidade aumentada de penetrar em feridas com superfícies de difícil remoção, promovendo a retirada de detritos, bactérias e do biofilme instalados nas feridas²¹. Além disso, a utilização da combinação de polihexanida mais betaína é simples, **não necessitando de procedimentos técnicos complicados semelhantes àqueles exigidos para a utilização de água potável e de soro fisiológico, por exemplo**¹⁸⁻²⁰.

1.3 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais

O Manual de Condutas para Úlceras Neurotróficas e Traumáticas do Ministério da Saúde recomenda que a limpeza das feridas seja realizada com soro fisiológico (solução de cloreto de

sódio a 0,9%), uma solução que não prejudica os tecidos e limpa adequadamente as lesões sem traumatizar o leito da ferida, acelerando o processo de cicatrização. A limpeza pode ser realizada com pressão variada, várias vezes, até a completa retirada de detritos e microorganismos¹. Deve-se lembrar que a força hidráulica empregada na irrigação deve estar abaixo de 15 psi (libra/polegada), sendo que 8 psi é a pressão adequada para remoção, que pode ser obtida com o uso de seringa de 35 ml e agulha de calibre 19, segundo padrão norte-americano. Uma pressão superior a 15 psi pode provocar trauma no tecido viável, e com pressão inferior a 8 psi corre-se o risco de não realizar uma limpeza efetiva. Por não serem encontradas seringas de 35 ml no mercado brasileiro, faz-se a irrigação do leito da ferida de formas diferentes, utilizando seringa de 20 ml conectada a agulha de calibre 12 ou frasco de solução salina isotônica (0,9%) de 250 ou 125 ml perfurados com agulhas de diversos calibres. Desconhece-se a pressão atingida por tais mecanismos e não se dispõe de publicações que façam referência ao fato¹⁸.

Guimarães Barbosa e Nogueira Campos em suas “Diretrizes para o Tratamento da Úlcera Venosa”, recomendam o uso da solução salina (cloreto de sódio a 0,9%) como a mais indicada para a limpeza da superfície de feridas por ser uma solução isotônica, ter o mesmo pH do plasma e não interferir com o processo de cicatrização normal. Além disso, a solução salina não provoca reações de hipersensibilidade e também não altera a microbiota da pele. Outra opção de solução para limpeza de feridas é a água de torneira, comumente usada pela comunidade com essa finalidade e que se mostra facilmente acessível, eficiente e de baixo custo. Um problema em relação à utilização da água de torneira para a limpeza de feridas é a incerteza a respeito da qualidade da água dita potável²².

As diretrizes irlandesas para o manejo de feridas recomendam o uso de água de torneira potável para a limpeza de feridas crônicas e de lacerações agudas em adultos²³.

As diretrizes internacionais para o tratamento do pé diabético elaboradas pelo *International Working Group on the Diabetic Foot* recomendam que as úlceras crônicas sejam regularmente limpas com água limpa ou solução salina (soro fisiológico a 0,9%)²⁴.

Dois reuniões europeias de consenso sobre o tratamento de feridas (realizadas em 2004 [Consensus paper on wound antisepsis²⁵] e em 2008 [Practice-oriented expert recommendation for the treatment of critically colonised and local infected wounds using polihexanide²⁶]) recomendaram que, em virtude da sua boa tolerabilidade e do seu efeito

benéfico sobre o processo de cicatrização tecidual, a polihexanida (polihexametileno biguanida/PHMB) deva ser considerada como o tratamento de escolha para o tratamento de feridas crônicas de difícil cicatrização²⁷.

As diretrizes espanholas do *Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Ulceras por Presión y Heridas Crónicas* (GENAUPP) recomendam que as lesões sejam inicialmente criteriosamente limpas antes de cada troca de curativo, devendo-se utilizar para a limpeza, como regra, o soro fisiológico. Deve-se atentar para o uso de mínima força física durante o processo de limpeza, assim como na etapa de secagem das feridas. Deve-se utilizar uma pressão de lavagem efetiva que possibilite a remoção de detritos, bactérias e restos de curativos anteriores sem, no entanto, produzir traumatismos no tecido são. A pressão de lavagem mais eficaz é aquela proporcionada pela força da gravidade ou, por exemplo, aquela que se consegue através do uso de uma seringa de 35 ml com uma agulha ou cateter de 0,9 mm que projeta o soro fisiológico sobre a ferida a uma pressão de 2 kg/cm². As pressões de lavagem das feridas mais eficazes e seguras variam entre 1 kg/cm² e 4 kg/cm². As diretrizes do GENAUPP não recomendam a utilização de antissépticos locais (e.g., iodo povidona, clorhexidina, água oxigenada, ácido acético e solução de hipoclorito) ou limpadores cutâneos, uma vez que esses produtos químicos são citotóxicos para o tecido novo em formação e, em alguns casos, o seu uso continuado pode provocar problemas sistêmicos causados pela sua absorção pelo organismo²⁸. O GENAUPP define antisséptico **“um produto químico que aplicado sobre os tecidos vivos tem como finalidade a eliminação dos micro-organismos patogênicos ou a inativação dos vírus. Não têm atividade seletiva uma vez que eliminam todo tipo de gérmenes. A alta concentração pode ser tóxica para os tecidos vivos. Alguns podem interferir sobre a ação de outros produtos tópicos utilizados no cuidado de feridas (colagenase, lidocaína, etc). O seu espectro de atuação, tempo de início da ação, tempo de atividade, efeito residual, toxicidade, capacidade de penetração e possíveis materiais ou circunstâncias que os ativem podem variar de um produto a outro²⁹.”**

1.4 Descrição do produto avaliado

Prontosan® solução para irrigação de feridas é um produto composto por água purificada (99,8%), undecilaminopropil betaína (0,1%) e polihexanida (0,1%) usado para limpeza de feridas crônicas com segurança e eficácia comprovada em uso contínuo e repetido^{21,30}.

Prontosan® é classificado como *medical device* no país de origem e produto para saúde classe III no Brasil. Prontosan® não é um medicamento antisséptico.

Mecanismo de ação

A polihexanida (ou polihexametileno biguanida/PHMB) é estruturalmente semelhante aos peptídeos antimicrobianos naturais que são produzidos por muitos seres vivos e tem um largo espectro de ação contra bactérias, vírus e fungos. Essas moléculas positivamente carregadas se ligam à membrana celular bacteriana e induzem a lise da célula através da destruição da integridade da membrana celular provocada pela quebra da camada lipopolissacarídea, o que leva à morte do micro-organismo^{31,32,33}.

A betaína é um agente surfactante cuja porção hidrofílica da molécula repele a sujeira e os detritos presentes na ferida, fazendo com que eles flutuem no fluido irrigante e sejam, assim, removidos pelo processo de limpeza²¹. A betaína também interfere com a produção de homosserina lactona, uma molécula de sinalização utilizada para a comunicação célula-célula dos biofilmes que desempenha um importante papel na patogenicidade dos biofilmes. A habilidade da betaína de romper os biofilmes é especialmente benéfica, já que os biofilmes são sabidamente resistentes à limpeza efetuada com a solução salina isotônica (soro fisiológico a 0,9%), dessa forma permanecendo no leito das feridas após o processo de limpeza³⁴.

Ao contrário dos antissépticos, a polihexanida estimula a proliferação dos queratinócitos (i.e. tecido de granulação e cicatrização da ferida). Os antissépticos são contraindicados no tratamento de feridas crônicas, pois suprimem a proliferação celular³⁵.

Posologia

Uso contínuo e repetido³⁰.

Prontosan® é usado para limpeza eficaz de feridas crônicas com segurança e eficácia comprovada em uso contínuo e repetido²¹.

Reações adversas

A polihexanida não tem efeitos tóxicos conhecidos³¹, além de apresentar baixo risco de indução de hipersensibilidade ao contato^{36,37}.

1.5 Estudos pré-clínicos

Kramer 2004³⁸

O objetivo do estudo foi comparar a eficácia da octenidina, polihexanida e placebo (solução de Ringer) na cicatrização de feridas cutâneas assépticas superficiais em modelo animal. Os pesquisadores observaram que, nos estágios precoces do processo de cicatrização, a octenidina retardava a contração da ferida, enquanto no estágio final do processo, a polihexanida promovia o fechamento da ferida. O completo fechamento da ferida foi atingido em 22,9 dias no grupo da polihexanida, 24,1 dias no grupo placebo e em 28,3 dias no grupo da octenidina ($p < 0,05$ versus octenidina; não houve diferença significativa versus o placebo).

Seipp 2005³⁹

O estudo comparou a eficácia de Prontosan®, solução salina e solução de Ringer contra biofilmes de *Pseudomonas aeruginosa* cultivados em placas de silicone. Apenas Prontosan® reduziu o biofilme (redução de 87%) após 24 horas de irrigação.

Kaehn e Eberlein 2009³⁴

O objetivo do estudo foi comparar a eficácia da solução de octenidina mais fenoxietanol com a solução de polihexanida mais polietilenoglicol em solução de Ringer e com o placebo (solução de Ringer) para solubilizar e remover crostas de feridas usando um modelo animal. A

solução contendo polihexanida foi a única a remover as crostas e a solubilizar as proteínas desnaturadas.

Hirsch 2010⁴⁰

O estudo comparou *in vitro* cinco soluções usadas na prática clínica (Prontosan[®], Lavasept[®], Braunol[®], Octenisept[®] e Betaisodona[®]). A concentração inibitória mínima foi determinada contra *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* e *E. coli*. Os efeitos citotóxicos sobre queratinócitos, fibroblastos e uma linhagem de células HaCaT em uma ampla variedade de concentrações também foram avaliados. Lavasept[®] e Prontosan[®] mostraram os melhores resultados em termos de eficácia antibacteriana e menor toxicidade celular.

Perez 2010⁴¹

A solução de irrigação composta pela combinação de polihexanida e betaína foi comparada com a solução de Ringer e com a solução salina em termos de eficácia na remoção de um biofilme *S.aureus* resistente à penicilina em modelo porcino. A remoção do biofilme só foi demonstrada com o uso da solução contendo polihexanida e betaína. As soluções salina e de Ringer falharam na redução da contagem de bactérias *S.aureus* resistente à penicilina.

Hübner 2010⁴²

O objetivo do estudo foi comparar a eficácia da clorexidina, da polihexanida e do TTP (plasma tolerado pelo tecido) contra biofilmes de *Pseudomonas aeruginosa* crescendo em materiais de poliestireno e de silicone. Os autores concluíram que a atividade antimicrobiana da polihexanida é comparável àquela da clorexidina. O TTP também levou a uma redução significativa no número de colônias, o que poderia torná-lo uma alternativa física interessante ao uso de antissépticos químicos no futuro.

Goertz 2011⁴³

O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos de agentes antimicrobianos sobre a microcirculação num modelo de músculo cremaster de ratos (n=60). O diâmetro arteriolar e a densidade funcional capilar foram investigados após a aplicação dos seguintes agentes antimicrobianos: álcool, água oxigenada, imipenem, octenidina, polihexanida e etacridina. Os autores observaram que a polihexanida tem um efeito positivo sobre o diâmetro dos vasos e sobre a densidade capilar, enquanto o álcool reduz esses dois parâmetros.

Minnich 2012⁴⁴

Um estudo in vitro foi conduzido para avaliar a atividade antimicrobiana de uma solução contendo 0,1% de polihexanida e 0,1% do surfactante betaína. Os resultados de cultura de 13 microorganismos (*S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *C. albicans*, *S. aureus*, *E. faecalis* resistente à vancomicina, *P. mirabilis*, *E. coli*, *S. aureus* resistente à metilicina, *A. baumannii*, *E. cloacae* e *A. brasiliensis*) foram avaliados após 7, 14 e 28 dias de uso do produto. Os resultados mostraram a inibição da atividade de 12 dos 13 microorganismos (exceto *A. brasiliensis*) expostos à solução de polihexanida 0,1% mais betaína 0,1%. Os autores afirmam que as implicações clínicas dessas observações necessitam ser pesquisadas.

2 Discussão

De todas as úlceras de membros inferiores, aproximadamente 70 a 80% são causadas por insuficiência venosa crônica^{45,46,47}. O primeiro episódio de úlcera de estase venosa ocorre em média após cinco anos do diagnóstico de insuficiência venosa crônica⁴⁸ e, nos pacientes com úlcera venosa, 47% já tiveram dois ou mais episódios de ulceração, enquanto 21% deles já tiveram seis ou mais episódios⁴⁷.

As ulcerações venosas de membros inferiores representam importante parcela dos gastos públicos com a saúde, comprometendo 1% de todos os gastos com saúde pública em países desenvolvidos⁴⁹. Estima-se que o custo absoluto dos cuidados de um paciente portador de úlcera venosa seja de US\$ 40.000, 00, totalizando gastos anuais da ordem de US\$ 3 bilhões nos Estados Unidos⁵⁰ e de £ 400 milhões a £ 600 milhões no Reino Unido^{51,52}, sendo £ 100 milhões apenas em curativos⁵³, o que expõe o fato de que os curativos e os serviços de enfermagem

são os principais componentes desses valores⁵⁴. Esses números são ainda maiores quando nos referimos a úlceras de longa duração (> 6 meses), de tamanhos maiores (> 10 cm²) e com complicações, como infecções profundas na pele, osteomielite e amputações⁵⁵.

No Brasil a prevalência de insuficiência venosa crônica é estimada em 47,6%⁵⁶, sendo a 14ª causa de afastamento do trabalho⁵⁷ e causa frequente de internação – no ano 2011, apenas as internações no SUS para o procedimento 0303060301 (TRATAMENTO DE VARIZES DOS MEMBROS INFERIORES C/ ULCERA) totalizaram 8.719, correspondendo a 80.913 dias de internação a um custo de R\$ 3.722.400,31⁵⁸. No caso do procedimento 0415040035 (DEBRIDAMENTO DE ULCERA/DE TECIDOS DESVITALIZADOS), foram realizadas 65.509 internações no SUS em 2011, totalizando 465.048 dias de internação a um custo de R\$ 61.657.346,68⁵⁸.

Embora a reparação tecidual seja um processo sistêmico, é necessário favorecer condições locais através de terapia tópica adequada para viabilizar o processo fisiológico. A terapia tópica de feridas é fundamentada em estudos científicos sobre a fisiologia de reparação tecidual e norteada pelos seguintes princípios: remover tecidos necróticos e corpos estranhos do leito da ferida, identificar e eliminar processos infecciosos, obliterar espaços mortos, absorver o excesso de exsudato, manter o leito da ferida úmido, promover isolamento térmico e proteger a ferida de traumas e invasão bacteriana.¹¹.

A presença de biofilmes em feridas crônicas como uma causa do atraso do processo cicatricial tem ganhado aceitação crescente^{2,3,4}. Biofilmes são complexas comunidades de micro-organismos (e.g., bactérias) vivendo em uma matriz extracelular tridimensional de polissacarídeo incrustada numa viscosa mistura de açúcares e proteínas. A matriz extracelular atua como uma barreira, protegendo os micro-organismos do ataque químico e celular⁵. Muitas bactérias apenas crescem num ambiente com uma estreita variação de pH, mas, quando estão presentes como uma comunidade no ambiente do biofilme da ferida, estas bactérias são capazes de sobreviver enfrentando uma variação de pH que seria inibitória para as células crescendo em uma cultura pura⁵⁹. O pH do ambiente das feridas crônicas varia dentro de uma faixa de 7,15 a 8,9. Esta variabilidade é representativa tanto do processo de cicatrização quanto de não cicatrização das feridas. As feridas agudas e crônicas com um

elevado pH alcalino mostraram taxas de cicatrização mais baixas do que aquelas feridas cujo pH está mais próximo de neutro⁶⁰.

Várias diretrizes, nacionais e internacionais, apontam para soluções como a fisiológica ou Ringer como padrões-ouro para limpeza de feridas crônicas. A limpeza da ferida com soro fisiológico, por exemplo, deve ser exaustiva até a retirada dos debris e do exsudato presentes no leito da ferida. O volume de solução necessário vai depender da extensão, profundidade da ferida e quantidade de debris presente no seu leito. Além disso, a pressão do jato da solução salina deve ser eficiente para alcançar os objetivos sem provocar traumas no leito da ferida. Deve-se atentar que todo o processo vise ao controle da concentração bacteriana²⁰.

Por exemplo, as diretrizes espanholas do *Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Ulceras por Presión y Heridas Crónicas* (GENAUPP) recomendam que as lesões sejam criteriosamente limpas antes de cada troca de curativo, devendo-se utilizar para a limpeza, como regra, o soro fisiológico. Indicam que a pressão de lavagem mais eficaz é aquela proporcionada pela força da gravidade ou, por exemplo, aquela que se consegue através do uso de uma seringa de 35 ml com uma agulha ou cateter de 0,9 mm que projeta o soro fisiológico sobre a ferida a uma pressão de 2 kg/cm². As pressões de lavagem das feridas mais eficazes e seguras variam entre 1 kg/cm² e 4 kg/cm². Além disso, não recomendam a utilização de antissépticos locais, como iodo povidona, clorexidina, água oxigenada, ácido acético e solução de hipoclorito, já que esses produtos químicos são citotóxicos para o tecido novo em formação e, em alguns casos, o seu uso continuado pode provocar problemas sistêmicos causados pela sua absorção pelo organismo²⁸.

Apesar de várias diretrizes de tratamento das feridas crônicas, como a do grupo espanhol GENAUPP²⁸, apontarem o uso do soro fisiológico como a melhor alternativa para o preparo do leito das feridas, evidências recentes têm mostrado que a combinação de polihexanida e de betaína (Prontosan[®]) possui capacidade aumentada de penetrar em feridas com coberturas de difícil remoção, promovendo a retirada de detritos, bactérias e do biofilme instalados nas lesões. **Erro! Indicador não definido.** Além disso, a utilização da combinação de polihexanida mais betaína é simples, não necessitando de procedimentos técnicos complicados semelhantes àqueles exigidos para a utilização de água potável e de soro fisiológico, por exemplo^{18,19,20}. Vale ainda lembrar que, por não serem encontradas seringas de 35 ml no

mercado brasileiro, faz-se a irrigação do leito da ferida com seringa de 20 ml conectada a agulha de calibre 12 ou frasco de soro de 250 ou 125 ml perfurados com agulhas de diversos calibres. Desconhece-se a pressão atingida por tais mecanismos e não se dispõe de publicações que façam referência ao fato¹⁸.

Uma série de publicações vêm evidenciando, ao longo dos anos, a segurança e eficácia da combinação da polihexanida com a betaína na limpeza e irrigação de feridas crônicas, prevenindo complicações decorrentes de infecções secundárias.

Em 2004, Möller e colaboradores conduziram um estudo retrospectivo que avaliou o tratamento de 953 pacientes (62% deles portadores de pé diabético). Os efeitos da limpeza das feridas com o uso da solução de irrigação contendo polihexanida + betaína (Prontosan® solução de irrigação de feridas) e da remoção de tecidos não vitais promovida pelo Prontosan® gel foram avaliados. A taxa de infecção caiu de 40% para 3% e 80% das feridas cicatrizaram. O grande número de pacientes analisado confere relevância ao trabalho dos pesquisadores, uma vez que dados do mundo real são importantes para que se possa avaliar a eficácia e segurança de um produto fora do ambiente de rígido controle dos estudos clínicos prospectivos controlados. Estudos retrospectivos têm como pontos positivos a capacidade de reunir grande número de pacientes e, por vezes, melhor representar as situações da vida real. Do ponto de vista terapêutico, estudos controlados e randomizados e estudos observacionais se complementam na formação do conhecimento médico baseado em evidências **Erro! Indicador não definido..**

O estudo observacional de Horrocks em 2006, mostrou que o uso do Prontosan® é uma alternativa apropriada para o manejo de pacientes com feridas crônicas (e.g., úlceras venosas crônicas e úlceras por pressão) com mais de um ano de evolução.

Ainda, Adriessen e colaboradores²¹, em 2008, mostraram que, após seis meses de tratamento, 97% dos pacientes com úlceras venosas crônicas tratadas com Prontosan® tiveram as suas feridas totalmente cicatrizadas em comparação com 89% dos pacientes tratados com solução salina ou de Ringer, sendo significativa a diferença de eficácia entre os dois grupos de tratamento ($p < 0,0001$). Além disso, o tempo médio para a cicatrização foi significativamente menor no grupo tratado com Prontosan® (3,31 meses) do que no grupo tratado com solução

salina ou de Ringer (4,42 meses), sendo $p < 0,0001$. A irrigação das feridas com Prontosan® mostrou-se dessa forma um método eficaz e seguro, prevenindo infecções secundárias, o que pode reduzir complicações e, conseqüentemente, diminuir o tempo total de duração do tratamento.

Romanelli e colaboradores **Erro! Indicador não definido.**, em 2010, demonstraram uma melhora da superfície das feridas dos pacientes que foram tratados com Prontosan® associada à diminuição significativa ($p < 0,05$) do pH medido no leito das feridas, de 8,9 no início do tratamento para 7,0 ao final de quatro semanas de tratamento. A acidificação do pH do leito da ferida é considerada um marcador indireto de melhora clínica.

O editorial escrito por Roth e Brill e publicado também em 2010 na revista *Skin Pharmacology and Physiology* provê informações de mais de 10 mil pacientes que receberam tratamento profilático ou curativo para feridas crônicas ao longo de mais de 20 anos e confirma o alto grau de eficácia e mínima taxa de eventos adversos da polihexanida. Além das taxas reduzidas de infecção comparadas com iodo povidona e com água oxigenada, esta enorme experiência clínica também mostra um excelente perfil de tolerabilidade da substância. A tolerância ao uso da polihexanida é excelente, mesmo em pacientes com feridas dolorosas, o que pode influenciar positivamente o processo de recuperação dos mesmos.

Em 2011, Santos e da Silva, através de uma revisão sistemática da literatura, mostraram que a polihexanida é eficaz no tratamento de feridas colonizadas/infetadas, verificando-se redução significativa do tempo de cicatrização, dos sinais inflamatórios, da infecção/colonização e da dor quando da sua utilização. Estas evidências permitem que se conclua que a utilização da polihexanida é uma prática segura no tratamento de feridas colonizadas/infetadas.

Assim, a irrigação das feridas crônicas com Prontosan® vem mostrando-se eficaz e segura, mesmo com uso contínuo e de longo prazo, inclusive prevenindo infecções secundárias, o que pode reduzir complicações e, conseqüentemente, diminuir o tempo total de duração do tratamento.

3 Conclusão

O Prontosan® Solução, produto para saúde à base de polihexanida 0,1% e betaína 0,1%, está devidamente registrado no país como produto para saúde classe III desde 2008. Vem mostrando ao longo dos anos benefícios diferenciais no manejo das feridas crônicas, especialmente na prevenção de complicações, como infecções secundárias, haja vista a melhor limpeza e debridamento das mesmas, quando comparado à limpeza promovida pelos soros como o fisiológico e Ringer, por exemplo.

A solução de polihexanida e betaína pode ser usada entre a troca de curativos e ainda ser combinada com os curativos, fazendo um melhor preparo do leito da ferida para receber os curativos tecnológicos, compondo, dessa maneira, uma das etapas primordiais do tratamento tópico das feridas crônicas.

Tendo como base todas as informações científicas hoje disponíveis, Prontosan® Solução é claramente reconhecido como um produto para a saúde eficaz e seguro para o tratamento de feridas crônicas.

Os resultados de eficácia foram levantados de um estudo de cohort não concorrente sobre o tratamento de pacientes com quadro de feridas crônicas comparado a um grupo controle, recebendo tratamento com solução salina ou de Ringer, com o objetivo de determinar o quanto o tratamento impacta no percentual de feridas completamente cicatrizadas e seu tempo de cicatrização. O tratamento com Prontosan® Solução mostrou reduzir de forma significativa o tempo de cicatrização e aumentar o percentual de feridas completamente cicatrizadas no período de 6 meses. Houve resultado favorável também para redução de infecções decorrentes das feridas não cicatrizadas.

4 Referências bibliográficas

1. Ministério da Saúde 2002. Manual de Condutas para Úlceras Neurotróficas e Traumáticas http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_feridas_final.pdf - acessado 06/11/2012
2. Phillips PL, Wolcott RD, Fletcher J, Schultz GS. Biofilms Made Easy. *Wounds International* 2010; 1(3). http://www.woundsinternational.com/pdf/content_8851.pdf - acessado 15/10/2012
3. Cooper R, Okhiria O. Biofilms, infection and the issue of control. *Wounds UK* 2006;2:48-57.
4. Schierle CF, De la Garza M, Mustoe TA, Galiano RD. Staphylococcal biofilms impair wound healing by delayed reepithelialisation in a murine cutaneous wound model. *Wound Rep Regen* 2009; 17:354-9.
5. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284(5418):1318-22.
6. Rocha JA et al. Abordagem terapêutica das úlceras de pressão - Intervenções baseadas na evidência. *Acta Med Port* 2006; 19:29-38.
7. Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Jun;117(7 Suppl):35S-41S.
8. World Health Organization. Wound and lymphoedema management. 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599139_eng.pdf - acessado 06/11/2012
9. Ferreira MC, Tuma P Jr, Carvalho VF. Complex wounds. *Clinics*. 2006;61(6):571-8.
10. SANT'ANA SMSC. ÚLCERAS VENOSAS: CARACTERIZAÇÃO E TRATAMENTO EM USUÁRIOS ATENDIDOS NAS SALAS DE CURATIVOS DA REDE MUNICIPAL DE SAÚDE DE GOÂNIA/GO. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.2011. http://mestrado.fen.ufg.br/uploads/127/original_silvia-santana.pdf - acessado 15/10/2012
11. Yamada BFA. Terapia tópica de feridas: limpeza e desbridamento. *Rev Esc Enf USP* 1999;33:133-40.
12. Hess CT, Kirsner RS. Orchestrating wound healing: assessing and preparing the wound bed. *Adv Skin Wound Care*. 2003 Sep-Oct;16(5):246-57; quiz 258-9.

-
13. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Wound Bed Preparation in Practice. London: MEP Ltd, 2004.
http://www.woundsinternational.com/pdf/content_49.pdf - acessado 29/10/2012
 14. Sibbald RG et al. Best Practice Recommendations for Preparing the Wound Bed: Update 2006. <http://cawc.net/images/uploads/wcc/4-1-vol4no1-BP-WBP.pdf> - acessado 29/10/2012
 15. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen.* 2003 Mar;11 Suppl 1:S1-28.
 16. Cutting KF. Addressing the challenge of wound cleansing in the modern era. *Br J Nurs*, 2010; 19(11Suppl) S24-S29.
 17. Fernandez R, Griffiths R, Ussia C. Water for wound cleansing. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;2:CD003861.
 18. Yamada BFA. Úlceras Venosas. In: Jorge AS, Dantas SRPE. *Abordagem Multiprofissional do tratamento de Feridas.* São Paulo: Atheneu; 2003. p 247-59.
 19. Oliveira AC, Martinho GH, Nunes AA. Feridas e Curativos. In: Martins AP. *Manual de Infecção Hospitalar. Epidemiologia, Prevenção, Controle.* 2a ed. CCIH-Hospital das Clínicas-UFMG. Belo Horizonte: MDSI; 2001. p. 325-35.
 20. Borges EL. Limpeza e Desbridamento. In: Borges EL. *Feridas; como tratar.* Belo Horizonte: COOPMED, 2001. 130p.
 21. Andriessen AE, Eberlein T. Assessment of a wound cleansing solution in the treatment of problem wounds. *Wounds* 2008; 20(6):171-5.
 22. Guimarães Barbosa JA, Nogueira Campos LM. Diretrizes para o Tratamento da Úlcera Venosa. *Enfermería Global*,2010;9(3):1-13. <http://revistas.um.es/eglobal/article/view/111001> - acessado 17/10/2012
 23. Health Service Executive. National best practice and evidence based guidelines for wound management. Ireland. 2009.
<http://www.hse.ie/eng/services/Publications/services/Primary/woundguidelines.pdf> - acessado 17/10/2012
 24. International Working Group on the Diabetic Foot. Specific guidelines on wound and wound bed management 2007.
http://www.iwgdf.org/index.php?option=com_content&task=view&id=80&Itemid=125 - acessado 17/10/2012

-
25. Kramer, A., Daeschlein, G., Kammerlander, G. et al. Consensus paper on wound antiseptics. JOURNAL OF WOUND CARE;13(4), APRIL 2004. <http://www.werner-sellmer.de/Downloads/Leitlinien/Konsensusempfehlung%20Wundantiseptik%202004%20Englisch.pdf> - acessado 30/10/2012.
26. Dissemond, J., Gerber, V., Kramer, A. et al. Practice-oriented expert recommendation for the treatment of critically colonised and local infected wounds using polihexanide. Zeitschrift für Wundheilung 2009;14: 1, 20-26.
27. Gilliver S. PHMB: a well-tolerated antiseptic with no reported toxic effects. 2009; J Wound Care;9-14. <http://www.activahealthcare.co.uk/casestudies-files/SXP025-S-Gilliver-PHMB-a-well-tolerated-antiseptic-with-.pdf> - acessado 06/11/2012
28. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP). Directrices Generales sobre Tratamiento de las Úlceras por Presión. Logroño. 2003 http://www.gneaupp.es/app/adm/documentos-guias/archivos/5_pdf.pdf - acessado 26/11/2012
29. Documento GNEAUPP Nº VIII - Recomendações sobre a utilização de antissépticos no cuidado de feridas crônicas - http://www.gneaupp.es/app/adm/documentos-guias/archivos/80_pdf.pdf - acessado 26/11/2012
30. Prontosan Solução. <http://www.bbraun.com.br/cps/rde/xchg/cw-bbraun-pt-br/hs.xsl/products.html?id=00020741690000000671&prid=PRID00001922> - acessado 17/10/2012
31. Moore K, Gray D. Using PHMB antimicrobial to prevent wound infection. Wounds UK 2007; 3(2):96-102.
32. Gray D, Barrett S, Battacharyya M et al. PHMB and its potential contribution to wound management. Wounds UK 2010;6(2):40-46.
33. Yasuda K, Ohmizo C, Katsu T. Potassium and tetraphenylphosphonium ion-selective electrodes for monitoring changes in the permeability of bacterial outer and cytoplasmic membranes. J Microbiol Methods 2003;54(1):111-15.
34. Kaehn K, Eberlein T. In-vitro test for comparing the efficacy of wound rinsing solutions. Br J Nurs 2009;18(11):S4-S10.
35. Thomas GW, Rael LT, Bar-Or R, et al. Mechanisms of Delayed Wound Healing by Commonly Used Antiseptics. J TRAUMA 2009;66:82-91.

-
36. Schnuch A, Geier J, Uter W, et al. Polyhexamethylene biguanide: a relevant contact allergen? *Contact Dermatitis* 2000; 42(5):302-3.
37. Schnuch A, Geier J, Uter W, et al. The biocide polyhexamethylene biguanide remains an uncommon contact allergen. *Contact Dermatitis* 2007; 56(4):235-59.
38. Kramer A, Roth B, Müller G, Rudolph P, Klöcker N. Influence of the Antiseptic Agents Polyhexanide and Octenidine on FL Cells and on Healing of Experimental Superficial Aseptic Wounds in Piglets - A Double-Blind, Randomised, Stratified, Controlled, Parallel-Group Study. *Skin Pharmacol Physiol*. 2004 May-Jun;17(3):141-6.
39. Seipp HM et al. Wirksamkeit verschiedener wundspüllösungen gegenüber Biofilmen [Efficacy of various wound irrigation solutions against biofilm]. *Zeitschrift für Wundheilung*; 4(5):160-4, 2005.
40. Hirsch T, Koerber A, Jacobsen F, Dissemond J, Steinau HU, Gatermann S, Al-Benna S, Kesting M, Seipp HM, Steinstraesser L. Evaluation of toxic side effects of clinically used skin antiseptics in vitro. *J Surg Res*. 2010 Dec;164(2):344-50.
41. Perez R, Davies SC, Kaehn K. Effect of different wound rinsing solutions on MRSA biofilm in a porcine wound model. *Wund Management* 2010;4(2);44-8.
42. Hübner NO, Matthes R, Koban I, Rändler C, Müller G, Bender C, Kindel E, Kocher T, Kramer A. Efficacy of chlorhexidine, polyhexanide and tissue-tolerable plasma against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms grown on polystyrene and silicone materials. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23 Suppl:28-34.
43. Goertz O, Hirsch T, Ring A, Steinau HU, Daigeler A, Lehnhardt M, Homann HH. Influence of topically applied antimicrobial agents on muscular microcirculation. *Ann Plast Surg*. 2011 Oct;67(4):407-12.
44. Minnich KE, Stolarick R, Wilkins RG, Chilson G, Pritt SL, Unverdorben M. The Effect of a Wound Care Solution Containing Polyhexanide and Betaine on Bacterial Counts: Results of an In vitro Study . *Ostomy Wound Manage*. 2012 Oct;58(10):32-6.
45. de Araujo T, Valencia IC, Federman DG, Kirsner RS. Managing the patient with venous ulcers. *Ann Intern Med*. 2003;138(4):326-34.
46. Baptista CM, Castilho V. Cost survey of procedure with Unna boot in patients with venous ulcer. *Rev Latinoam Enferm*. 2006;14(6):944-9.
47. Collier M. Tissue viability. Leg ulceration: a review of causes and treatment. *Nurs Stand*. 1996;10(31):49-51.

-
48. Heit JA, Rooke TW, Silverstein MD, Mohr DN, Lohse CM, Petterson TM, et al. Trends in the incidence of venous stasis syndrome and venous ulcer: a 25-year population-based study. *J Vasc Surg.* 2001;33(5):1022-7.
49. Nelzén O. Leg ulcers: economic aspects. *Phlebology.* 2000;15:110-4.
50. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006;355(5):488-98.
51. Ruckley CV. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiology.* 1997;48(1):67-9.
52. Simon DA, Freak L, Kinsella A, Walsh J, Lane C, Groarke L, et al. Community leg ulcer clinics: a comprehensive study in two health authorities. *BMJ.* 1996;312(7047):1648-51.
53. National Prescribing Centre. Modern wound dressings: the absence of evidence. In: National Prescribing Centre. MeReC Extra Issue No. 31. NHS: Liverpool, 2008. p. 2. - http://www.npc.nhs.uk/merec/infect/commonresp/resources/merec_extra_no31.pdf - acessado 06/12/2012
54. Sultan MJ, McCollum C. Don't waste money when dressing leg ulcers. *Br J Surg.* 2009;96(10):1099-100.
55. Ragnarson Tennvall G, Hjelmgren J. Annual costs of treatment for venous leg ulcers in Sweden and the United Kingdom. *Wound Repair Regen.* 2005 Jan-Feb;13(1):13-8.
56. Maffei FH, Magaldi C, Pinho SZ, Lastoria S, Pinho W, Yoshida WB, et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1,755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol.* 1986;15(2):210-7.
57. Silva MdeC. Chronic venous insufficiency of the lower limbs and its socio-economic significance. *Int Angiol.* 1991;10(3):152-7.
58. Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def> - acessado 06/12/2012
59. Bradshaw DJ, Marsh PD, Allison C, Schilling KM. Effect of oxygen, inoculum composition and flow rate on development of mixed culture oral biofilms. *Microbiology* 1996; 142: 623-629.
60. Gethin G. The significance of surface pH in chronic wounds. *Wounds UK,* 2007;(3):52-56. http://www.woundsinternational.com/pdf/content_124.pdf - acessado 18/10/2012

Prontosan® Solução

Produtos para Tratamento de Feridas

Para limpeza, descontaminação, tratamento e hidratação de feridas contaminadas agudas e crônicas. Para a prevenção e tratamento do biofilme.

1. Comentário prévio: As feridas cutâneas encontram-se, de regra geral, cobertas com restos residuais de exsudado, com camadas espessas de fibrina, ou com tecido necrosado, ou seja, com os denominados detritos celulares. Esta crosta constitui um ambiente favorável para o desenvolvimento da flora patogênica, da flora transitória, ou a flora residente, prejudicando substancialmente o processo de cicatrização natural da ferida. É aconselhável uma limpeza protetora da ferida e, simultaneamente, uma hidratação permanente do leito da mesma com Prontosan® Solução. Prontosan® Solução possui uma capacidade de limpeza tecidual muito boa, mesmo em locais de difícil acesso, como fissuras e feridas cavitárias. A utilização do Prontosan® Solução é indicada para a remoção do Biofilme.

2. Perfil do produto e áreas de aplicação: o Prontosan® Solução pode ser aplicado, nos seguintes casos:

- Prevenção e tratamento da camada de biofilme na ferida;
- Limpeza, descontaminação e umidificação de feridas cutâneas agudas (traumáticas ou de pós-operatório) e crônicas (inclusive as feridas profundas);
- Queimaduras grau I, II e químicas: adultos e pediátrica;
- Preservação da umidade dos curativos, tais como: compressas, gazes, curativos secundários, esponjas, géis, hidrofibras, alginatos, hidrocolóides, entre outros; em caso de curativos aderidos à

crosta da ferida, o Prontosan Solução pode ser aplicado para auxiliar a troca dos curativos prevenindo a destruição do tecido em formação e conseqüentemente diminuindo a dor durante a retirada dos mesmos; A aplicação do produto Prontosan® Solução é indolor e igualmente bem tolerada por indivíduos alérgicos. Os odores desagradáveis da ferida são rapidamente eliminados.

3. Utilização em geral: As feridas devem ser irrigadas e limpas com Prontosan® Solução de forma a retirar as crostas de difícil remoção. Para efeito de limpeza pode-se utilizar, conforme a necessidade, como por exemplo, compressas, embebidas em Prontosan® Solução. Para que a ferida fique devidamente hidratada, deve-se efetuar a troca das gazes pelo menos diariamente.

A aplicação deve ser freqüente, até que todo tecido necrosado possa ser removido com facilidade, e a ferida esteja aparentemente limpa. Trata-se de um bom princípio para a reconstrução natural da ferida. Deve-se usar a solução não diluída

3.1 Limpeza da região circundante: Aconselha-se uma boa e cuidadosa limpeza de todo o campo que rodeia a ferida, com Prontosan® Solução, a fim de minimizar o risco de disseminação de microorganismos.

4. Limpeza de Feridas:

Os indivíduos com feridas crônicas são freqüentemente sensíveis à temperatura. O Prontosan® Solução pode ser aquecido à temperatura corporal imediatamente antes da utilização.

Tipos de feridas	Características das feridas	Objetivo	Como usar
Feridas agudas - Cicatrização por primeira ou segunda intenção.	Pouco ou nenhum exsudato. Ausência de esfacelo Atenção: Paciente de alto risco- Imunodeprimido, associação de comorbidades, desnutrido, dentre outros.	Limpeza, descontaminação, hidratação das feridas. Prevenção do Biofilme. Prevenção de complicações.	Irrigar a ferida na hora da troca do curativo.
Feridas Agudas e Traumas	Debris Hematomas	Limpeza, descontaminação, hidratação das feridas. Prevenção do Biofilme. Prevenção de complicações	Irrigar a ferida e manter a gaze umedecida com Prontosan solução até 5 minutos
Feridas Crônicas em fase de granulação	Pouco Exsudato Atenção: Paciente de alto risco - Imunodeprimido, associação de comorbidades desnutrido, eventualmente, com histórico de ferida infectada, com presença de esfacelo e biofilme,	Limpeza, descontaminação, hidratação das feridas. Prevenção e / ou tratamento do Biofilme. Prevenção de complicações	Irrigar a ferida e manter a gaze umedecida com Prontosan solução até 5 minutos. É desejável a aplicação do Prontosan Gel, que deverá permanecer por 24 horas na ferida.
Feridas Crônicas	Pouco Exsudato Esfacelo Moderado. Presença moderada de tecidos desvitalizados	Limpeza, descontaminação, hidratação das feridas. Prevenção e tratamento do Biofilme. Remoção do esfacelo / tecido desvitalizado	Irrigar a ferida e manter a gaze umedecida com Prontosan solução 5 e 10 minutos. É desejável a aplicação do Prontosan Gel, que deverá permanecer por 24 horas na ferida.
Feridas Crônicas - Criticamente Colonizadas ou Infectadas	Ferida estagnada Exsudato moderado a alto. Presença de esfacelo. Presença de tecidos desvitalizados	Limpeza, descontaminação, hidratação das feridas. Prevenção e tratamento do Biofilme. Remoção do esfacelo / tecido desvitalizado	Irrigar a ferida e manter a gaze umedecida com Prontosan solução 10 e 15 minutos. É desejável a aplicação do Prontosan Gel, que deverá permanecer por 24 horas na ferida.

5. Utilização em curativos sobre zonas necrosadas ou em curativos difíceis de mudar: É freqüente haver curativos sobre crostas e também curativos colados à superfície da ferida. Caso estes curativos sejam retirados secos da superfície da ferida, frequentemente novas lesões, são originadas, as quais vão, por sua vez, atrasar o processo de cicatrização.

Nos casos de curativos difíceis de remover, aconselha-se umedecer as compressas com Prontosan® Solução até que seja possível remover suavemente o curativo, sem traumatizar a superfície da ferida.

As crostas grosseiras e difíceis de remover devem-se impregnar muito bem, toda a área afetada com Prontosan® Solução até que seja fácil proceder à remoção do curativo.

6. Tolerância dos tecidos e biocompatibilidade: Não citotóxico; não irritante, não sensibilizador; indolor; não provoca a inibição da granulação e à epitelização; dermatologicamente inofensivo. Da sua utilização prática há vários anos pôde ser comprovada a boa tolerância dos tecidos à polihexanida e à undecilenamidopropilbetaina, mesmo em indivíduos com feridas crônicas extremamente desenvolvidas.

Da sua utilização prática há vários anos pôde ser comprovada a boa tolerância apresentada pelos tecidos a polihexanida e à undecilenamidopropilbetaina, mesmo em indivíduos com feridas crônicas extremamente desenvolvidas.

7. Reações adversas: Prontosan Solução pode causar reações alérgicas como urticária e exantema. Em raros casos (menos que 1 em 10.000), choque anafilático tem sido reportado.

8. Contra-indicações: Uma vez que não pode ser excluída a possibilidade de alergia, não se deve utilizar Prontosan® Solução em caso de alergias conhecidas, ou de suspeita de alergia, a qualquer um dos seus componentes.

Não utilizar em cartilagem hialina.

Não utilizar em associação com tensoativos aniônicos, por estes poderem afetar a conservação.

Prontosan® Solução não deve também ser misturado com outros produtos de limpeza de feridas, tais como: sabonetes, pomadas, óleos ou enzimas, entre outros. Deve-se assegurar a completa remoção dessas substâncias do leito da ferida com Prontosan® Solução.

9. Indicações gerais de segurança: Não serve para perfusão ou injeção! Não deglutir. Utilizar exclusivamente produtos íntegros e não danificados. Não expor os frascos à luz solar direta. Dispositivo médico - Manter fora do alcance das crianças! Proibido reprocessar.

10. Composição / Dados técnicos: Prontosan® Solução: Água purificada, Hidróxido de Sódio, 0,1% undecilenamidopropilbetaina, 0,1% poliaminopropil biguanida (polihexanida).

Aspecto e odor: solução aquosa, límpida, incolor e quase inodora.

Conservação: À temperatura ambiente, de acordo com o prazo de validade.

Características: A - Esterilizado (Esterilizado usando Técnicas assépticas de processamento), selado de origem.

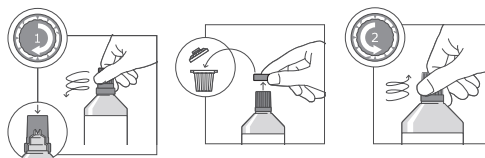
Prazo de validade: 8 semanas após a abertura do frasco.

Ampolas: de uso único!

Conservação e prazo de validade: Prontosan® Solução é acondicionada para que se encontre consideravelmente reduzido o risco de contaminação microbiana em redor da área de aplicação.

Prontosan® Solução, se empregue de acordo com a sua finalidade, oferece uma barreira antibacteriana eficaz entre a ferida e o indivíduo em causa.

Apesar da esterilidade terminar com a abertura da embalagem, mantém-se - condicionada pela conservação - um prazo de consumo de 8 semanas após a abertura para os frascos desde que o frasco seja fechado imediatamente após cada utilização, e o bico do frasco seja protegido de contaminação, isto é, de contato direto. Os frascos que tenham tocado na ferida devem ser descartados dos após a utilização.



Fabricado por:
B.Braun Medical AG
Seesatz 17
CH-6204 Sempach
Suíça

Detentor do Registro:
Laboratórios B.Braun S.A.
Av. Eugênio Borges,
1092 e Av. Jequitibá, 09
Arsenal - CEP: 24751-000.
Registro ANVISA nº.: 8.01369.90551
CNPJ: 31.673.254/0001-02
Indústria Brasileira
SAC: 0800-0227286

Data de Emissão: 10/04/2024 14:25

Dados do Solicitante	
Cliente: Laboratórios B Braun SA	CNPJ/CPF: 31.673.254/0001-02
Contato: Andressa Camargo	Telefone: 21 2602-3555
Endereço: Avenida Eugênio Borges, 1092 - Arsenal - São Gonçalo - Rio de Janeiro - CEP: 24751-000 - Brazil	

Dados de Amostra Fornecidos pelo Solicitante 5504-1/2024.0 - PRONTOSAN SOLUÇÃO 350	
Lote: 22253M09	Data de Fabricação: 05/2022
Data de Validade: 05/2025	

Informações de Recebimento da Amostra	
Data de Recebimento: 15/03/2024 13:35	
Quantidade de Amostra: 350 ML	Quantidade de Embalagens Recebidas: 1
Responsabilidade da Amostragem: Contratante	

Análises Terceirizadas

Resultados Analíticos					
BCQ					
Análise	Resultado	USP NF 2022 - Esterilidade	Método de Análise	Data Início	Data de Término
Esterilidade Filtração em Membrana - THIO*	Estéril	Ausência de Crescimento em 14 Dias	USP NF 2022 <71> Sterility Tests	20/03/2024	10/04/2024
Esterilidade Filtração em Membrana - TSB*	Estéril	Ausência de Crescimento em 14 Dias	USP NF 2022 <71> Sterility Tests	20/03/2024	10/04/2024

Valores de Referência
USP NF 2022 - Esterilidade: The United States Pharmacopeia

Conclusões
O resultado foi considerado ESTÉRIL , pois não houve crescimento de micro-organismos durante todo o período de avaliação (14 dias de incubação), portanto conclui-se que os padrões estabelecidos no método selecionado da USP NF 2022 <71> Sterility Tests para avaliação de esterilidade foram atendidos.

Notas
Os resultados referem-se única e exclusivamente aos itens ensaiados. É proibida a reprodução parcial deste relatório e a reprodução em partes requer aprovação por escrito da Ecolyzer. A autenticidade deste relatório pode ser validada acessando o site: https://portal.mylimsweb.com . Ao clicar na opção "Validar documento", serão solicitados: número da amostra, ano e os 6 últimos dígitos da chave de validação encontrada no final do relatório. F-GL 140.01 Relatório de Análises 1/Aprov. 11/12/2023.
Legendas: NA: Não se aplica LQ: Limite de Quantificação % : Porcentagem :

Tuany Miranda
Gerente Técnico
CRF – SP: 72264

Chave de Validação: ceb3449ba08b4afe806a51193819c8c5