



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia Plástica e Reconstructiva

Desbridamento enzimático como uma nova abordagem ao doente queimado: Revisão Sistemática

Tiago Miguel do Ó Águas Tomás Ribeiro

Orientado por:

Professor Doutor José Guimarães Ferreira

Coorientado por:

Dr. Bruno Rosa

JULHO'2023

Resumo:

O tratamento cirúrgico sob a forma de desbridamento cirúrgico corresponde ao padrão de abordagem das queimaduras. Nas queimaduras circunferenciais, além do desbridamento, é necessária a realização de escarotomias cirúrgicas para o tratamento de síndromes compartimentais. No entanto, apesar da eficácia, estes procedimentos estão associados a complicações como hemorragias, infeções e cicatrização hipertrófica. Neste sentido, a utilização de métodos menos invasivos, como o desbridamento enzimático, têm sido estudados.

Esta revisão tem como objetivo estudar a eficácia da utilização de Nexobrid™ para o desbridamento de queimaduras de espessura parcial e total como uma alternativa ao desbridamento cirúrgico, bem como na prevenção e tratamento da Síndrome Compartimental Induzida por Queimaduras (SCIQ).

Para tal, foram pesquisadas em 3 bases de dados estudos randomizados e não-randomizados, publicados em Português, Espanhol ou Inglês, que investigassem: 1. a eficácia do desbridamento enzimático utilizando Nexobrid™ e 2. a eficácia da sua utilização na prevenção e tratamento da SCIQ. Os estudos selecionados foram submetidos à avaliação do risco de viés utilizando as ferramentas Cochrane Risk of Bias 2 e Cochrane ROBINS-I e as informações retiradas dos mesmos foram resumidas sob a forma de tabelas.

Foram incluídos na revisão 19 artigos, totalizando 664 aplicações de Nexobrid™ em queimaduras e uma coorte comparativa de doentes submetidos a desbridamento cirúrgico e não cirúrgico num total de 494 intervenções. Na avaliação da eficácia de desbridamento, todos os subgrupos de avaliação apresentaram reduções na necessidade de excisão cirúrgica e enxertos de pele. Adicionalmente, todos os estudos incluídos na avaliação da eficácia na abordagem da SCIQ mostraram resultados positivos, permitindo a resolução do quadro sem necessidade cirúrgica em 285 das 291 queimaduras estudadas.

Os resultados desta revisão permitiram demonstrar a eficácia do desbridamento enzimático com Nexobrid™ no desbridamento de queimaduras, bem como na prevenção e tratamento de SCIQ, reduzindo a necessidade de procedimentos cirúrgicos e complicações associadas aos mesmos.

Palavras-Chave: Queimaduras; Desbridamento enzimático; SCIQ; Bromelaina; Nexobrid™

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract:

Surgical debridement is the standard approach for treating burns. In circumferential burns, surgical escharotomies are also necessary to treat compartment syndromes. While effective, these procedures can lead to complications such as bleeding, infection, and hypertrophic scarring. Therefore, less invasive methods such as enzymatic debridement have been studied.

This review aims to study the efficacy of using Nexobrid™ for debridement of partial and full-thickness burns as an alternative to surgical debridement, as well as in the prevention and treatment of Burn-Induced Compartment Syndrome (BICS).

To this end, randomized and non-randomized studies published in Portuguese, Spanish, or English were searched in 3 databases, investigating: 1. the efficacy of enzymatic debridement using Nexobrid™ and 2. the efficacy of its use in the prevention and treatment of BICS. The selected studies were evaluated for risk of bias using the Cochrane Risk of Bias 2 and Cochrane ROBINS-I tools, and the information extracted from them was summarized in tables.

The review included 19 articles, totaling 664 applications of Nexobrid™ in burns and a comparative cohort of patients undergoing surgical and non-surgical debridement with a total of 494 interventions. In the evaluation of debridement efficacy, all subgroups showed reductions in the need for surgical excision and skin grafts. Additionally, all studies included in the evaluation of efficacy in BICS management showed positive results, allowing resolution of this condition without surgical intervention in 285 of the 291 burns studied.

The results of this review demonstrate the efficacy of enzymatic debridement with Nexobrid™ in the debridement of burns, as well as in the prevention and treatment of BICS, reducing the need for surgical procedures and associated complications.

Key-words: Burns; Enzymatic debridement; BICS; Bromelain; Nexobrid™

The Final Work is the sole responsibility of its author, and FMUL is not responsible for the contents presented in it.

Índice

1. Introdução	6
1.1 Queimaduras: Definição e Etiologias	6
1.1.1 Definição	6
1.1.2 Etiologias	6
Queimaduras Térmicas	6
Queimaduras Elétricas	7
Queimaduras Químicas	8
Queimaduras por Radiação	9
1.2 Fisiopatologia das Queimaduras	10
1.2.1 Resposta local	10
1.2.2 Resposta Sistémica	11
Choque Térmico	11
Hipermetabolismo	12
Disfunção imunológica	13
1.3 Profundidade da Queimadura	14
1.3.1 Avaliação da profundidade	15
1.4 Extensão da Queimadura	17
1.5 Abordagem ao doente queimado	18
1.5.1 Desbridamento Cirúrgico	18
1.5.2 Escarotomia	19
1.6 Desbridamento Enzimático	21
1.6.1 Ácidos	21
1.6.2 Enzimas de origem Bacteriana	22
Colagenase Clostridial	22
Sutilainas (Travase®)	23
Estreptoquinase-Estreptodornase	23
1.6.3 Enzimas de origem Vegetal	23
Papaína	23
Ficina (Debricina®)	24
Bromelaina	24
1.7 NexoBrid™	26
1.7.1 Modo de Utilização (20)	26
Preparação da Ferida	26
Preparação e Aplicação do NexoBrid	27
Remoção	27
2. Objetivos	29

3. Métodos	29
4. Resultados	32
4.1 Eficácia do Desbridamento	34
4.1.1 Geral	34
4.1.2 Mãos	36
4.1.3 Face	37
4.1.4 Pediatria	38
4.2 Eficácia na prevenção e tratamento de SCIQ	40
5. Discussão	42
5.1 Eficácia do Desbridamento utilizando NXB	43
5.1.1 Particularidades: Mãos	47
5.1.2 Particularidades: Face	47
5.1.3 Utilização Off-Label	48
Utilização na População Pediátrica	48
Utilização em Grandes Queimaduras (>15%TBSA)	49
5.2 Prevenção e Tratamento de SCIQ	50
5.3 Limitações e Estudos Futuros	52
6. Conclusão	53
8. Bibliografia	54

Glossário de Siglas e Acrónimos

NXB - Nexobrid™

MI - Membro Inferior

MS - Membro Superior

RCT - Estudo Controlado Randomizado (*Randomized Controlled Trial*)

SCIQ - Síndrome Compartimental Induzida por Queimadura

SCT - Superfície Corporal Total

SOC - Abordagem Padrão (*Standard of Care*)

TBSA - Área Total de Superfície Corporal (*Total Body Surface Area*)

%TBSA - Percentagem de Área Total de Superfície Corporal

1. Introdução

1.1 Queimaduras: Definição e Etiologias

1.1.1 Definição

As queimaduras correspondem a lesões agudas da pele ou outros tecidos orgânicos, causadas pelo contacto com agentes térmicos (sólidos, líquidos, gases a altas temperaturas ou chamas), produtos químicos (ácidos e bases), eletricidade ou radiação (1) e que culminam na desnaturação proteica e perda de viabilidade dos tecidos envolvidos, associados a respostas fisiopatológicas locais e sistémicas (2).

1.1.2 Etiologias

Queimaduras Térmicas

As queimaduras térmicas correspondem à grande maioria das queimaduras (2) e podem ser subdivididas em 4 grupos etiológicos:

- **Queimaduras por líquidos quentes (escaldões)** - correspondem ao subtipo mais comum de queimaduras térmicas em crianças e idosos (2,3). Resultam do contacto dos tecidos com líquidos quentes e a sua gravidade varia de acordo com o tipo de líquido, a temperatura a que este se encontra, a duração do contacto e a área exposta (4). Queimaduras com água quente ($\approx 60^{\circ}\text{C}$) tendem a provocar lesões dérmicas superficiais, ao passo que queimaduras com água fervente ($\approx 100^{\circ}\text{C}$), óleos e gorduras quentes provocam mais frequentemente lesões dérmicas profundas e lesões de espessura total (2,4).
- **Queimaduras por calor seco** - são causadas pelo contacto direto dos tecidos com chamas ou fontes de calor radiante (2) e correspondem a 50% das queimaduras em adultos (3). Provocam na sua maioria lesões dérmicas profundas e lesões de espessura total e estão muitas vezes associadas a queimaduras respiratórias concomitantes (2-4).

- **Queimaduras por contacto** - resultam do contacto direto dos tecidos com objetos quentes como metais quentes, plásticos, vidro, brasas, entre outros (4). Para que este tipo de queimadura se estabeleça é necessário que o contacto ocorra com um objeto extremamente quente ou que este contacto se estabeleça por um período anormalmente prolongado, motivo pelo qual estas queimaduras estão mormente associadas a quadros sincopais ou outros episódios que curse com perda de consciência, existindo um risco aumentado para estas queimaduras em doentes epiléticos, no pós-abuso de substâncias, em idosos, em status intra e pós-cirúrgico, em politraumatizados, entre outros (2,3). Tendem a ser queimaduras de pequenas dimensões (4), mas de maior profundidade, chegando a apresentar-se como lesões dérmicas profundas ou lesões de espessura total (3).
- **Queimaduras por frio** - são provocadas pela exposição dos tecidos a baixas temperaturas (<0°C) e cursam com congelamento da pele e tecidos moles. Afetam predominantemente as regiões periféricas dos membros e algumas áreas do rosto como o nariz, as bochechas e as orelhas (5).

Queimaduras Eléctricas

As queimaduras eléctricas correspondem a uma pequena percentagem da totalidade das queimaduras (4-5%), sendo mais frequentes em crianças e trabalhadores do sexo masculino (2,5).

A maioria dos tecidos orgânicos, como os nervos, os músculos e os vasos, são bons condutores eléctricos. Desta maneira, a corrente eléctrica percorre o organismo, através de uma corrente que atravessa os diversos tecidos entre um ponto de entrada e um ponto de saída, ambos localizados normalmente na pele. À medida que a corrente eléctrica atravessa o nosso organismo, esta vai encontrando tecidos com menor condutividade eléctrica, como a pele e o osso (2), onde, devido à resistência dos mesmos, é convertida em calor, o que leva à necrose tecidual e lesão dos órgãos circundantes (2,4).

A gravidade destas lesões é determinada pelo tipo de corrente, a voltagem e amperagem, a duração do contacto e os órgãos atravessados pela mesma (2). A voltagem é o principal determinante do grau de lesão tecidual (3) e, quanto à sua intensidade, podemos dividi-la em dois grupos:

- **Corrente de baixa voltagem (<1000V)** - estas correntes, que são normalmente encontradas em ambientes domésticos, provocam queimaduras profundas nos pontos de entrada e saída de corrente (2,3), cursando raramente com danos mais significativos (4). No entanto, por se tratar de correntes alternadas podem alterar o normal ciclo cardíaco, originando arritmias (2,3).
- **Corrente de alta voltagem (>1000V)** - as lesões por correntes de alta voltagem, podem, por sua vez, ser divididas em 2 categorias:
 - Lesões de alta tensão - correspondem a lesões causadas pela passagem de corrente de alta voltagem pelo corpo, com extenso dano tecidual, estando frequentemente associadas à perda de membros, arritmias e assistolias, rabdomiólise e insuficiência renal. Lesões com correntes de voltagem superior a 70.000V são normalmente fatais (2-4).
 - Lesões “flash” - são causadas pelo contacto com um arco tangencial de corrente de alta voltagem, sem que exista passagem de corrente pelo organismo. Estas lesões afetam preferencialmente as zonas expostas do corpo, como a face, as mãos e os braços, e provocam sobretudo queimaduras de espessura parcial (2,3).

Queimaduras Químicas

Ocorrem maioritariamente em trabalhadores do sexo masculino como resultado de acidentes em ambientes industriais, escolares ou domésticos (2,3,5).

Estas lesões são provocadas por agentes corrosivos, como produtos ácidos e alcalinos que, em contacto com a pele e mucosas, levam à desnaturação de proteínas com conseqüente necrose e liquefação dos tecidos envolvidos (2,5).

As queimaduras com agentes **ácidos**, como os ácidos sulfúrico, nítrico, fluorídrico, clorídrico, acético, fórmico, fosfórico, fenólico e cloroacéticos, tendem a formar um dano tecidual necrosante geralmente mais localizado e menos profundo quando comparado com os agentes alcalinos (2,3).

Já as queimaduras por agentes **alcalinos**, como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio e hidróxido de lítio, hipoclorito de sódio e cálcio, amônia, fosfato, silicato, carbonato de sódio, provocam necrose liquefativa progressiva, com penetração em profundidade nos tecidos, cursando com quadros clínicos de maior gravidade (2,3).

Outros agentes potencialmente envolvidos neste tipo de queimaduras são os peróxidos, cromatos, fósforo branco, produtos de coloração de cabelo e gás mostarda (2).

Queimaduras por Radiação

As queimaduras por radiação resultam da exposição dos tecidos orgânicos a radiação ionizante (UV, Raios-X, Raios- γ , Partículas α , Partículas β , neutrões), que pode ser decorrente de exposição prolongada ao sol, durante procedimentos de radiologia de intervenção e radioterapia, manipulação ou exposição a radioisótopos, exposição a transmissores de alta potência, entre outros (2,6).

Os efeitos da radiação no organismo estão dependentes do tipo de radiação, da sua energia e da capacidade de penetração nos tecidos, da dose total cumulativa e do tempo de exposição (6).

As queimaduras com Partículas α e β tendem a ser superficiais, uma vez que, apesar da sua elevada energia, estas partículas não apresentam grande capacidade de penetração nos tecidos devido às suas dimensões (2).

Já os raios-x e γ apresentam grande capacidade de penetração nos tecidos, levando a lesões mais profundas envolvendo os vários níveis de tecidos orgânicos (2,6).

1.2 Fisiopatologia das Queimaduras

1.2.1 Resposta local

A pele, enquanto barreira fisiológica do nosso organismo, desempenha um papel fundamental na contenção da lesão por queimadura, limitando a propagação do dano para as camadas mais profundas através da dissipação da energia produzida pelos agentes causadores. Desta maneira, acaba por ser o tecido mais frequente e gravemente afetado por estas lesões (2,5).

A lesão por queimadura leva à desnaturação de proteínas, perda de integridade da membrana plasmática e necrose das várias camadas de pele e tecidos com os quais entra em contacto (2,4). Este dano é mais evidente no centro da lesão e torna-se progressivamente menos grave na periferia (4), sendo possível delimitar 3 zonas de queimadura, descritas classicamente por Jackson em 1947 (3):

- **Zona de Coagulação** - localizada no centro da ferida, representa o ponto onde ocorreu o dano máximo. Nesta zona há perda irreversível do tecido por necrose coagulativa (2-4);
- **Zona de Estase** - corresponde à zona que circunda a zona de coagulação e é caracterizada por uma diminuição da perfusão tecidual por vasoconstrição capilar, lesão endotelial e reação inflamatória local. O tecido desta zona é potencialmente recuperável, estando dependente do ambiente da ferida para esta recuperação. Insultos adicionais como a hipoperfusão, desidratação, infeção ou edema podem condicionar a progressão para necrose com perda completa do tecido (2-4);
- **Zona de Hiperémia** - é a zona mais externa da lesão e caracteriza-se por uma vasodilatação mediada por fatores inflamatórios locais. Esta zona contém tecidos viáveis, com pouco risco de necrose (a não ser que se instale um quadro de sepsis grave ou uma hipoperfusão prolongada), a partir dos quais se vai iniciar o processo de cicatrização da ferida (2-5).

Resultante da lesão local, é acionada uma cascata dinâmica de mediadores pró-inflamatórios que aumentam ainda mais a permeabilidade celular, ativam o sistema do complemento e medeiam a quimiotaxia intravascular de neutrófilos e monócitos, resultando, conseqüentemente, numa resposta inflamatória alargada com produção de radicais livres de oxigênio. Esta lesão cutânea condiciona uma perda da normal função de barreira da pele, culminando na perda de calor corporal e de água e no risco aumentado de infecção dos tecidos (4,7).

Os mediadores inflamatórios vão, em última instância, estimular a diferenciação de queratinócitos e fibroblastos, por meio de citocinas e fatores de crescimento, promovendo a reparação do dano vascular e a cicatrização da ferida (7).

1.2.2 Resposta Sistémica

Queimaduras que envolvam mais de 20% da superfície corporal total (SCT) resultam numa intensa cascata de mediadores inflamatórios com efeitos sistémicos alargados, originando um tipo de choque distributivo denominado **choque térmico**. Este tipo de choque tem como principais intervenientes fatores como a histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos e o fator ativador das plaquetas. Concomitantemente, instala-se um **estado hipermetabólico** mediado por catecolaminas, glucagina e, particularmente, cortisol (2,4).

Choque Térmico

Este tipo de choque apresenta um complexo comprometimento da macro- e micro-circulação, com fuga capilar plasmática para o espaço intersticial e conseqüente edema dos tecidos queimados e não queimados. Destarte, teremos uma inadequada perfusão dos tecidos orgânicos com subsequente hipóxia, retenção de resíduos metabólicos e aumento do stress oxidativo, caracterizado pelo aumento nos níveis de óxido nítrico e mediadores inflamatórios que, por sua vez, danificam o endotélio vascular, perpetuando a lesão (2,7).

A perda de volume circulante vai incrementar as resistências vasculares pulmonar e sistêmica e reduzir o fluxo sanguíneo periférico que, aliado à depressão da função miocárdica, vai agravar a resposta inflamatória sistêmica perpetuando um ciclo de disfunção multiorgânica (2,4,7).

Hipermetabolismo

Após a lesão por queimadura, existe um aumento marcado e sustentado na secreção de catecolaminas, glicocorticóides, glucagina e dopamina, que levam a uma resposta hipermetabólica do organismo (5).

Esta resposta hipermetabólica metabólica por ser dividida em duas fases:

- **Fase precoce ("ebb")** - ocorre nas primeiras 48h-72h após a lesão e caracteriza-se por uma circulação hipodinâmica, redução do consumo de oxigênio e tolerância aumentada à glicose associada a um estado hiperglicêmico (2,5);
- **Fase Tardia ("flow")** - as alterações metabólicas desta fase instalam-se progressivamente nos primeiros 5 dias após a lesão e caracterizam-se por um estado hiperdinâmico e hipermetabólico que pode permanecer até 3 anos após a lesão. As catecolaminas, glicocorticóides e glucagina induzem um aumento da pressão sanguínea, uma resistência periférica à insulina e promovem o consumo de glicogênio, proteínas e lípidos. Como resultado, teremos um aumento significativo do dispêndio energético basal, aumento da temperatura corporal e perda de massa gorda e muscular, culminando em última fase no catabolismo de órgãos e disfunção multiorgânica (2,5,7).

A resposta hipermetabólica do organismo leva conseqüentemente à disfunção de órgãos vitais como o coração, fígado e músculo esquelético, associados a disfunção imunológica importante e à diminuição da capacidade de cicatrização da ferida, aumentando o risco de infecção (2,5,7).

Disfunção imunológica

Além das respostas hipovolêmicas e hipermetabólicas, a lesão por queimadura tem um efeito profundo no sistema imune (7), sendo a depressão imunológica diretamente proporcional à dimensão da queimadura (5).

Pensa-se que esta depressão seja causada pela expressão anormal de recetores do fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF) na medula óssea (2), afetando tanto as vias mediadas por células quanto as vias humorais (3).

Desta maneira, o comprometimento da barreira cutânea aliada à disfunção imunológica levam a que a lesão de queimadura apresente a uma maior suscetibilidade à infeção (predominantemente bacteriana, mas também fúngica e viral), ao aumento da virulência de organismos patogénicos específicos e ao risco aumentado de choque séptico e falência multiorgânica (7).

1.3 Profundidade da Queimadura

A profundidade da queimadura constitui um fator determinante da gravidade da lesão e do impacto fisiológico que esta terá no organismo (1,5), sendo a mesma determinada pelo tempo de exposição, a temperatura a que ocorreu a lesão e o equivalente calórico do meio da queimadura (5).

Esta é classificada de acordo com o grau de lesão produzida na epiderme, derme, tecido adiposo subcutâneo e estruturas subjacentes (5):

- **Queimaduras de 1º Grau (epidérmicas/superficiais)** - estas queimaduras envolvem apenas a epiderme e apresentam-se como lesões eritematosas e dolorosas que branqueiam à digitopressão, sem que exista a formação de bolhas ou ocorra disrupção da barreira epidérmica (8,9). A sua cicatrização dura, em média, 2-4 dias, com diminuição progressiva do eritema e dor, e posterior descolamento epidérmico e re-epitelização, sem que ocorra a formação de uma cicatriz (1,5).
- **Queimaduras de 2º Grau (espessura parcial)** - envolvem a epiderme e porções da derme, podendo ser subdivididas em queimaduras de espessura parcial superficial ou queimaduras de espessura parcial profunda (5):
 - Grau 2a (espessura parcial superficial) - acometem a epiderme e derme superficial (derme papilar) e estão associadas à formação de bolhas entre estas duas camadas. São lesões dolorosas, eritematosas (menos que as lesões epidérmicas), exsudativas e que branqueiam a digitopressão (9). Estas lesões apresentam uma cicatrização espontânea até 3 semanas, geralmente sem compromisso funcional ou cicatrização hipertrófica (1), podendo, no entanto, apresentar uma ligeira descoloração da pele a longo prazo (5). A acumulação de exsudado fibrinoso e detritos necróticos na superfície da ferida podem predispor à colonização bacteriana e dificultar os normais processos de cicatrização (9).

- Grau 2b (espessura parcial profunda) - estendem-se até às camadas profundas da derme (derme reticular) e podem variar na sua forma de apresentação, desde lesões esbranquiçadas “tipo queijo” a lesões cor “vermelho cereja” que não branqueiam à digitopressão (coloração capilar fixa). Além disso, apresentam-se comumente como feridas húmidas ou cerosas com bolhas facilmente destacáveis da superfície (9). Por haver destruição das terminações nervosas dérmicas, estas lesões são menos dolorosas. Se não existir infecção do local da ferida, estas lesões podem cicatrizar espontaneamente entre 3-9 semanas, levando à formação de cicatrizes hipertróficas ou acometendo algum comprometimento funcional (1,5).
- **Queimaduras de 3º Grau (espessura total)** - envolvem todas as camadas da derme, lesando frequentemente o tecido adiposo subcutâneo (1). São caracterizadas por uma ferida indolor e seca, com aparência de couro ou cera, dura e que não branqueia à digitopressão (8). Como não existem remanescentes de tecido epidérmico e dérmico viáveis, a cicatrização ocorre por epitelização dos bordo da ferida com contratura da mesma (1,5).
- **Queimaduras de 4º Grau (espessura total profunda)** - afetam todas as camadas dérmicas, tecido subcutâneo, fáscia, músculos e ossos, podendo mesmo envolver órgãos (5).

1.3.1 Avaliação da profundidade

A determinação da profundidade de uma queimadura é fundamental para a sua abordagem terapêutica. Atualmente, esta avaliação é feita através da observação direta da ferida por um cirurgião experiente em queimaduras, que avalia 4 elementos: 1. Aspetto da lesão; 2. Sangramento; 3. Sensação (Dor); e 4. Branqueamento à digitopressão (5,8).

No entanto, esta avaliação é correta em apenas 60-75% do casos (9), pelo que, ao longo das últimas décadas, têm sido desenvolvidas novas tecnologias que auxiliam na

avaliação inicial das queimaduras como a avaliação por Laser Doppler, Sensores Termográficos, Dermatoscopia, Tomografia de Coerência Ótica e Imagem Hiperespectral (5,9).

Além disso, outro fator importante a considerar consiste no facto de que as queimaduras são feridas dinâmicas e que a sua profundidade poderá alterar-se dependendo da eficácia da ressuscitação volémica dos doentes. Deste modo, a avaliação seriada destas lesões é fundamental para uma adequada orientação e prestação dos cuidados (8).

1.4 Extensão da Queimadura

A estimativa precisa da extensão da queimadura é essencial para uma correta orientação e abordagem do doente. Foram descritos 3 métodos para estimar a extensão das lesões por queimadura, todos eles expressos em percentagem de área total de superfície corporal (%TBSA). As lesões superficiais (de 1º grau) não devem ser consideradas na estimativa de extensão da queimadura (8,9).

- **Método da superfície palmar** - neste método a superfície palmar incluindo os dedos é considerada como correspondendo a 1%TBSA e a lesão por queimadura é estimada por comparação (5). É mais preciso em queimaduras de pequenas dimensões (<15%TBSA) ou muito grandes (>85%TBSA)(8) e eficaz para avaliar queimaduras de distribuição mista (5).
- **Regra dos 9 de Wallace** - é um bom método para estimar a extensão de queimaduras de dimensões médias a grandes em adultos. Neste método, as diferentes regiões anatómicas são divididas em áreas de 9%TBSA: Cabeça - 9%; Cada Membro Superior - 9%; Cada Membro Inferior - 18%; Tronco anterior - 18%; Tronco posterior - 18%; Períneo - 1. Este método não é aconselhado para estimar a extensão de queimaduras na população pediátrica (5,8,9).
- **Gráfico de Lund e Browder** - é o método mais preciso para a avaliação da extensão de queimaduras tanto em adultos como em crianças, uma vez que considera a percentagem relativa da área total da superfície corporal afetada pelo crescimento (8,9).

1.5 Abordagem ao doente queimado

A abordagem ao doente queimado requer uma atenção redobrada às alterações sistémicas provocadas por estas lesões, através de uma avaliação meticulosa e consequente correção das mesmas através do arrefecimento local, ressuscitação (hemodinâmica) com fluidos, suporte ventilatório, controlo infeccioso e de sepsis, controlo da dor, regulação da temperatura corporal, regulação hormonal e nutricional (1,2,10).

No entanto, a abordagem local da lesão é um fator chave para a redução da incidência e gravidade das complicações associadas à queimadura e um elemento fundamental na abordagem inicial do doente queimado (2,11).

1.5.1 Desbridamento Cirúrgico

O desbridamento consiste na remoção do tecido necrótico, não viável e contaminado e de outros detritos existentes no leito de uma ferida, permitindo assim alcançar um ambiente mais favorável à correta cicatrização e à diminuição do risco de infeção da mesma (1).

A técnica “gold-standard” para o desbridamento de feridas por queimadura corresponde à excisão cirúrgica dos tecidos não viáveis (11). Dependente da profundidade da lesão, este procedimento pode ser realizado por duas técnicas:

- **Excisão tangencial** - envolve a remoção cirúrgica de camadas sucessivas da ferida até ser encontrada uma camada de tecido viável e vascularizado, sendo maioritariamente realizada em lesões de espessura parcial (1,11).
- **Excisão total** - envolve a remoção completa de toda a área da ferida até ao tecido subcutâneo viável ou até a fáscia, sendo necessária em feridas de espessura total (1).

Após estes procedimentos é criada uma nova superfície de ferida totalmente vascularizada, pronta a ser recoberta por coberturas temporárias biológicas ou

sintéticas, enxertos de pele imediatos ou diferidos ou ao encerramento com retalhos e outros procedimentos reconstrutivos (1,11).

No entanto, este tipo de desbridamento traz algumas desvantagens importantes como o enorme trauma que provoca nos tecidos com perdas de sangue significativas, a necessidade de submeter os doentes a anestesia geral para a realização do procedimento e a excisão não seletiva dos tecidos, levando à remoção inadvertida de tecido viável fundamental para a cicatrização da ferida (12,13).

Desta maneira, ao longo das últimas décadas têm sido desenvolvidas novas técnicas de desbridamento com vista à preservação do tecido dérmico viável, que leva por sua vez a maiores taxas de reepitelização espontânea e, conseqüentemente, uma melhor cicatrização da ferida. Entre estas técnicas encontra-se o desbridamento enzimático (13).

1.5.2 Escarotomia

A escara de uma queimadura (tecido necrótico) apresenta uma consistência rígida e inflexível, semelhante a couro (1). Quando a escara está presente numa queimadura circunferencial, ou seja, que circunda mais de $\frac{2}{3}$ da circunferência de uma qualquer estrutura orgânica, estes tecidos vão estar sujeitos a crescentes pressões intersticiais exacerbadas pelo edema tecidual que se desenvolve durante a fase aguda da ressuscitação de queimaduras (primeiras 48 horas após a lesão). Este aumento de pressões vai comprometer o normal fluxo vascular, levando à formação de síndromes compartimentais que, se forem mantidos, levam à disfunção, isquemia ou necrose dos tecidos acometidos e/ou das estruturas que se encontram distais aos mesmos (1,11).

Para prevenir esta sequência de eventos, são muitas vezes realizadas escarotomias cirúrgicas. Este procedimento corresponde à incisão cirúrgica da escara até aos tecidos subcutâneos de modo a aliviar a pressão exercida pelos tecidos (1) podendo, por vezes, ser acompanhada de fasciotomia pela incisão acrescida da fáscia subjacente.

No entanto, apesar de rápido e efetivo, este procedimento está associado a diversas complicações como hemorragias e aumento das perdas de fluidos, incrementando assim o comprometimento hemodinâmico já existente, aumento do risco de infecção e lesão iatrogénica de complexos neuro-vasculares e musculares (11).

1.6 Desbridamento Enzimático

O desbridamento enzimático é um método altamente seletivo de desbridamento de feridas que utiliza enzimas proteolíticas exógenas para degradar o tecido necrótico e não viável da ferida, preservando o máximo de tecido vital e células precursoras dérmicas (12-14). Ao utilizar este método de desbridamento, conseguimos obter uma identificação imediata e mais fidedigna da real profundidade da queimadura, permitindo assim uma melhor gestão terapêutica (12), com taxas mais elevadas de reepitelização espontânea e melhor cicatrização e qualidade da cicatriz (13).

A implementação desta técnica apresenta particular relevo em áreas anatómicas de grande complexidade de desbridamento como as mãos, face e genitais, onde os acidentes anatómicos e a exposição à superfície da ferida de estruturas sensíveis e de grande impacto funcional dificulta a excisão cirúrgica dos tecidos queimados (15).

Embora a aplicação de agentes à base de plantas, como a resina e o mel de cana, para o tratamento de feridas esteja descrita desde o antigo Egito (1600 a.C.) (15), foi apenas desde a Segunda Guerra Mundial que a necessidade de encontrar métodos de desbridamento eficazes, rápidos e que não necessitassem de intervenção cirúrgica, levou a uma intensa investigação por agentes químicos e biológicos para o desbridamento de feridas por queimaduras (12,16).

1.6.1 Ácidos

Uma das investigações iniciais nesta área foi a utilização de ácidos para efeitos de desbridamento, como o ácido acético, ácido pirúvico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido benzílico, entre outros (12). Estes agentes eram aplicados sobre os tecidos necrosados sob a forma de gel ou pasta, resultando num desbridamento da ferida até 5 dias após a sua utilização (16). Além de não requererem uma abordagem cirúrgica da ferida, estes agentes apresentavam propriedades anti-bacterianas importantes, reduzindo o risco de infeção local e sepsis (16). No entanto, este tipo de desbridamento mostrou-se bastante desconfortável, doloroso, de longa duração e

associado ao desenvolvimento de acidose sistémica, pelo que a sua utilização acabou por ser descontinuada na década de 1970 (12,13).

1.6.2 Enzimas de origem Bacteriana

Colagenase Clostridial

A colagenase é uma enzima proteolítica da família das metaloproteinases, derivada de *Clostridium histolyticum*, indicada para o desbridamento enzimático dos tecidos necróticos queimaduras graves e úlceras dérmicas (14). Os primeiros estudos sobre esta enzima foram publicados em 1951 por Altemeier et al (16*).

Esta enzima é um agente desbridante seletivo que hidrolisa as ligações peptídicas existentes entre as cadeias de colagénio desnaturado, decompondo o tecido necrótico da ferida, sem afetar o tecido de granulação e as estruturas envolventes (14,17).

A ação desta enzima ocorre a partir da região mais inferior da escara, clivando as fibras de colagénio que “ancoram” o tecido necrótico ao leito preservado da ferida (17), atuando mais lentamente que outras enzimas (14). Além disso, esta enzima parece promover a angiogénese, a re-epitelização e a remoção dos substratos inerentes à proliferação bacteriana (14).

Esta enzima apresenta uma atividade “ótima” em ambientes com um pH entre 6,0-8,0 (18) e é inativada em pH < 5 ou >8,5 (14). Além disso, é destruída a temperaturas superiores a 56°C e pode ser inativada quando em contacto com detergentes, iões de metais pesados (como mercúrio, zinco ou prata) e soluções antissépticas de iodopovidona (14).

As vantagens clínicas da sua utilização incluem a remoção seletiva de tecido não viável, aplicação indolor, promoção da proliferação e migração de queratinócitos e reduzidas perdas hemáticas (14).

Sutilainas (Travase®)

As sutilainas (Travase®) são proteases derivadas de *Bacillus subtilis*, estudadas pela primeira vez em 1969 por Garret *et al.* (16). Estas enzimas apresentam uma atividade proteolítica pouco seletiva, clivando diversos componentes do tecido necrótico no substrato da ferida com a exceção do colagénio (16), dentro de uma faixa de pH “ótimo” entre 6,0-7,5 (18).

Este composto mostrou-se inicialmente eficaz e rápido para o desbridamento não cirúrgico de queimaduras (12), sendo amplamente utilizado por diversas unidades de queimados nas décadas de 70 e 80 (13). No entanto, apesar de proporcionar um desbridamento eficaz, este agente estava associado a um considerável número de infeções no local da ferida, sepsis e desequilíbrios hidroeletrólíticos, acabando por ser retirado do mercado na década de 1990 (12, 13, 16).

Estreptoquinase-Estreptodornase

A estreptoquinase e a estreptodornase são enzimas derivadas de *Streptococcus* hemolíticos com ações líticas sobre proteínas e ácidos nucleicos (18). A sua utilização como agente desbridante foi proposta no início da década de 1950 por Teitelman *et al.*, e mais tarde por Connell *et al.* (16), mas a sua utilização foi rapidamente abandonada pela necessidade continuada de drenagem da ferida e pelos maus resultados no desbridamento de queimaduras de espessura total, quando comparada com outras enzimas em estudo, como a Colagenase (13, 16, 18).

1.6.3 Enzimas de origem Vegetal

Papaína

A papaína é uma proteína do látex com ação proteolítica não seletiva obtida através dos frutos e folhas da *Carica papaya* (18). Esta enzima cliva proteínas que contenham o aminoácido cisteína e, nas suas formulações, aparece combinada com outras substâncias como a ureia (que atua como um potenciador da atividade proteolítica

desta enzima ao ser capaz de expor as moléculas de cisteína, facilitando assim a sua clivagem) e a clorofilina (adicionada para evitar a irritação ou inflamação do tecido não lesado que circunda a ferida, bem como pelo seu efeito neutralizador de odores) (16,17).

É considerada um agente de desbridamento em massa, uma vez que tem uma ação proteolítica alargada, digerindo tanto as proteínas do tecido necrosado, como fatores de crescimento, recetores locais aos quais estes se ligam e o próprio tecido de granulação do leito da ferida. No entanto, uma vez que as cadeias de colagénio não apresentam cisteína, este não é digerido por este agente. Desta forma, a remoção do tecido necrótico ocorre pela digestão dos tecidos viáveis nos quais ocorre a ancoragem da escara e não das fibras de ancoragem propriamente ditas (17).

Foram descritos diversos efeitos adversos da utilização deste produto como reações de hipersensibilidade potencialmente fatais associadas a quadros de anafilaxia e choque anafilático, bem como eventos cardiovasculares como taquicardia e hipotensão. Destarte, pela falta de estudos que comprovassem a segurança na utilização deste composto, em 2008, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, ordenou a proibição de comercialização de artigos contendo papaína. (18)

Ficina (Debricina®)

A Ficina é uma enzima derivada do látex da figueira (*Ficus carica*), com uma ação proteolítica de efeito rápido e extensivo no desbridamento de queimaduras de segundo grau. No entanto, devido à ampla disparidade de resultados de atividade proteolítica que esta enzima demonstrou, aliada à falta de padronização dos estudos desenvolvidos para estudar a sua eficácia, este agente rapidamente foi descontinuado (13,16).

Bromelaina

A Bromelaina consiste numa mistura de enzimas proteolíticas de origem vegetal obtidas a partir do caule da planta do ananás (*Ananas comosus*) e foi pela primeira vez

descrita em 1957 por Heinicke e Gortner (12). Estes autores propuseram que, para evitar a criação de novos nomes, qualquer protease obtida de qualquer membro da família Bromeliaceae deveria ser chamada de "bromelaína" (16).

Após a sua descoberta, a ideia de utilizar estas enzimas como método de desbridamento foi inicialmente proposta por Klein, que estudou as suas propriedades em modelos *in vitro* (16). No entanto, foi apenas na década de 1970 que Levine *et al.* e Levenson *et al.*, através de estudos *in vitro* e em modelos animais, demonstraram a eficácia desta mistura como agente desbridante (12), levando a que, em 1958, Klein publicasse o primeiro estudo sobre tratamento de doentes queimados com Bromelina (13).

Ao contrário do que seria de esperar, este estudo demonstrou uma ampla variedade nos efeitos desbridantes obtidos. Tal deveu-se ao facto da bromelina comercialmente disponível na altura ser um produto não padronizado, sem uma composição enzimática mensurável, e com componentes enzimáticos distintos (ananaína 1, ananaína 2, bromelina estaminal e comosaina), os quais possuíam diferentes efeitos desbridantes, e pelo facto deste agente ser inativado pela Sulfadiazina de Prata, um agente bacteriostático bastante utilizado na abordagem terapêutica de queimaduras (13, 16). Deste modo, a reprodutibilidade de sua formulação e a padronização dos estudos que comprovassem a sua eficácia eram uma problemática (13).

Diferentes substâncias foram posteriormente adicionadas à mistura enzimática para potenciar o efeito desbridante da bromelina, entre as quais se destacam os mercaptanos (como a N-acetilcisteína e penicilamina) (12, 13).

Trabalhos de investigação posteriores levaram ao desenvolvimento de uma mistura de composição padronizada de bromelina apelidada de "Debridase®" que, por meio de estudos comparativos randomizados e retrospectivos desenvolvidos por Rosenberg *et al.* e Krieger *et al.*, levaram à sua aprovação em 2012, pela Agência Europeia do Medicamento, sob o nome comercial Nexobrid™ (12,13).

1.7 Nexobrid™

Nexobrid™ (Mediwound Ltd, Yavne, Israel) corresponde a uma mistura concentrada de enzimas proteolíticas enriquecida com Bromelaína, cuja substância ativa é a Anacaulase-bcdb (19).

Este produto foi aprovado em 2012 pela Agência Europeia do Medicamento como um desbridante enzimático indicado para a remoção de escaras em adultos com queimaduras térmicas de espessura parcial profunda e/ou espessura total até 15% TBSA (19,20).

Este produto consiste num pó liofilizado estéril, que deve ser misturado num veículo em gel antes da sua aplicação, e está disponível em duas formulações (20):

- 2g de pó liofilizado (contendo 1,94 gramas de anacaulase-bcdb) misturados em 20g de veículo em gel para aplicação tópica em 1%TBSA;
- 5g de pó liofilizado (contendo 4,85 gramas de anacaulase-bcdb) misturados em 50g de veículo em gel para aplicação tópica em 2,5%TBSA.

1.7.1 Modo de Utilização (20)

Antes da realização do procedimento, deve existir um correto controlo anestésico por meio de analgesia local/regional ou sedação, com pelo menos 15 minutos de antecedência.

Preparação da Ferida

Precedente à aplicação de Nexobrid™ é necessário assegurar uma boa limpeza do leito da ferida através da remoção de qualquer vestígio de tecido carbonizado solto, bolhas ou produtos tópicos que tenham sido previamente aplicados, como soluções antissépticas de iodopovidona ou sulfadiazina de prata.

Após esta limpeza inicial, é aplicado sobre a área de tratamento um curativo embebido numa solução antisséptica que deve permanecer por, pelo menos, 2 horas de modo a humedecer a escara e assim facilitar a penetração do desbridante.

Em redor de toda a área de tratamento deve ser aplicado um protetor de pele em pomada (ex: vaselina) a fim de criar uma barreira que impeça o contacto do Nexobrid com pele saudável, devendo também ser protegidas outras feridas abertas que não sejam tratadas com NXB ou estruturas anatómicas sensíveis, de forma a minimizar possíveis contactos inadvertidos do produto com as mesmas.

Preparação e Aplicação do NexoBrid

Após a preparação da ferida, é necessário proceder à preparação do Nexobrid através da mistura do pó liofilizado com o veículo em gel utilizando um instrumento estéril (como um depressor de língua ou espátula) até que a mistura esteja uniforme. Esta mistura deve ser aplicada até 15 minutos após a preparação.

De seguida, deve-se remover o curativo de solução antisséptica previamente colocado e irrigar a área com solução cloreto de sódio estéril a 0,9%. Utilizando um depressor de língua estéril procede-se à aplicação do Nexobrid numa camada de 3 mm de espessura até que cubra completamente toda área de tratamento.

Terminado o procedimento é aplicado um filme oclusivo estéril que cubra toda a ferida bem como a barreira criada na fronteira da zona de tratamento e deixar o curativo atuar por 4 horas.

Remoção

Após 4 horas da aplicação, o filme oclusivo deve ser removido assepticamente e os detritos de escara desbridada raspados e removidos utilizando um instrumento de ponta romba estéril. A ferida deve ser limpa inicialmente com uma gaze estéril seca e posteriormente com uma gaze embebida em solução de cloreto de sódio a 0,9%. A área tratada deve ser esfregada até que seja visível derme viável ou que os tecidos

subcutâneos apresentem um sangramento pontilhado, indicando a presença de tecido viável.

Para a remoção de quaisquer remanescentes de escara dissolvida deve ser aplicado um novo curativo embebido em uma solução antibacteriana por pelo menos 2 horas e repetido o processo de limpeza e raspagem da ferida.

Caso exista a necessidade de uma segunda aplicação de Nexobrid, esta pode ser realizada 24 horas após a primeira aplicação.

2. Objetivos

Este trabalho tem como objetivo estudar a eficácia da utilização de enzimas proteolíticas enriquecidas com bromelaína (Nexobrid™) para o desbridamento de feridas por queimadura de espessura parcial e de espessura total como uma alternativa ao desbridamento cirúrgico, nomeadamente em queimaduras das mãos, faciais e na população pediátrica, bem como na prevenção e tratamento da síndrome compartimental induzida por queimaduras (SCIQ).

3. Métodos

A presente revisão sistemática foi realizada segundo o Protocolo de Investigação registado e aprovado pela PROSPERO (CRD 42023427168), acessível através do link: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42023427168. A elaboração do protocolo de pesquisa e a condução da revisão tiveram por base o protocolo PRISMA 2020 (21).

Para a presente revisão foram pesquisados para inclusão estudos realizados em doentes humanos, randomizados e não randomizados, comparativos e não comparativos, que investigassem: 1. a eficácia do desbridamento enzimático utilizando Nexobrid™, avaliada pelo número de feridas com uma área desbridada >90%, pela necessidade de desbridamento cirúrgico posterior e pela necessidade de enxerto de pele; e 2. a eficácia da utilização de Nexobrid™ na prevenção e tratamento da Síndrome Compartimental Induzida por Queimadura (SCIQ), avaliada pela necessidade de realizar escarotomia cirúrgica.

Para tal, foram utilizadas 3 bases de dados (Pubmed, Cochrane library e Google Scholar) para pesquisar artigos utilizando a palavra-chave “Nexobrid” e selecionados para avaliação os artigos publicados entre janeiro de 2013 e abril de 2023 que estivessem disponíveis em Inglês, Português ou Espanhol. Artigos de revisão, apresentação de casos clínicos, cartas a editores, artigos redigidos noutras línguas ou publicados antes de 2013 foram automaticamente excluídos.

Os títulos e resumos dos artigos foram inicialmente avaliados de modo a identificar os estudos que atendessem aos critérios de inclusão. Os estudos elegíveis foram analisados e avaliados para inclusão na revisão, verificando a presença de, pelo menos, um dos principais elementos em estudo.

Os estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram incluídos na revisão. A Figura 1 resume a estratégia de pesquisa e seleção de artigos para revisão segundo o protocolo PRISMA 2020 (21).

Os estudos selecionados foram avaliados quanto ao risco de viés utilizando a ferramenta Cochrane Risk of Bias 2 (22) para ensaios controlados randomizados e a ferramenta Cochrane ROBINS-I (23) para estudos não randomizados.

Os dados relativos à idade média dos doentes, área queimada (%TBSA), área queimada tratada, efetividade do desbridamento, necessidade de excisão cirúrgica, necessidade de enxerto e tempo até re-epitelização da ferida foram recolhidos individualmente de cada estudo e sintetizados utilizando uma folha de cálculo do Microsoft Excel (Microsoft Corporation, 2019) e apresentados sob a forma de duas tabelas.

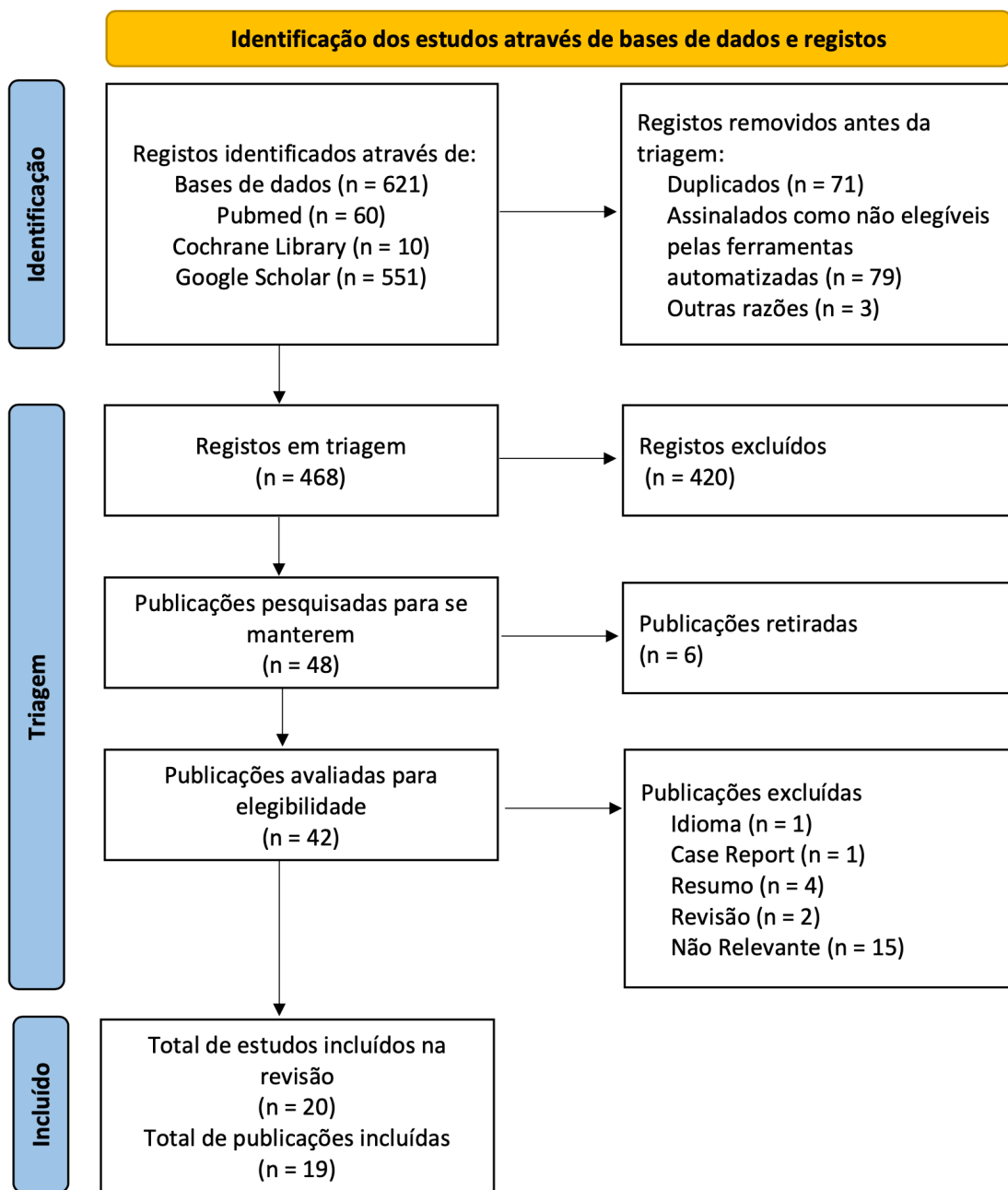


Figura 1: Fluxograma da estratégia de pesquisa e seleção de artigos para a revisão segundo a protocolo PRISMA 2020 (21)

4. Resultados

A estratégia de pesquisa supradescrita permitiu a obtenção de um total de 621 entradas as quais, por remoção de elementos duplicados e de protocolos de investigação e pela aplicação de filtros de pesquisa que excluíssem publicações anteriores a janeiro de 2013 e revisões sistemáticas, resultaram num total de 468 artigos para avaliação.

Os títulos e resumos dos 468 artigos foram analisados e destes foram selecionados, para avaliação completa, 48 artigos, dos quais 6 não foram passíveis de obter, totalizando 42 artigos submetidos a leitura e avaliação integral. Destes artigos, 19 atenderam aos critérios de inclusão supra descritos e foram incluídos na revisão, ao passo que os restantes estudos foram excluídos por diversos motivos: (1) Não correspondiam à tipologia de artigo pretendido; (2) Apenas se encontrava disponível o resumo do artigo; (3) o estudo não apresentava uma avaliação direta de, pelo menos, um dos elementos em estudo; (5) o processo de desbridamento não ocorreu nos tipos de lesões ou nas condições em estudo; entre outros.

Estes 19 artigos descrevem 20 estudos e totalizam no seu conjunto 664 aplicações de Nexobrid™ (NXB) em queimaduras, os quais incluem: 2 estudos randomizados multicêntricos (RCT) que comparam a utilização de NXB (num total de 194 utilizações) com a abordagem padrão (SOC) cirúrgica e não cirúrgica (num total de 211 utilizações); 7 estudos comparativos não randomizados (5 retrospectivos e 2 prospetivos) que comparam, da mesma forma, a utilização de NXB (num total de 129 utilizações) com o SOC cirúrgico e não cirúrgico (num total de 283 utilizações); e ainda 11 estudos não comparativos (6 retrospectivos e 5 prospetivos) que avaliam a eficácia do desbridamento enzimático com NXB bem como a sua eficácia na prevenção e tratamento de SCIQ.

Todos estes artigos foram avaliados quanto ao risco de viés utilizando as Ferramentas Cochrane Risk of Bias 2 (22) e Cochrane ROBINS-I (23) e as informações relativas ao

tipo de estudo, tamanho da amostra, intervenções e risco de viés global foram resumidas e apresentadas na Tabela 1.

De modo a avaliar cada um dos elementos em estudo, os artigos foram analisados de forma individualizada para cada resultado e divididos em 2 grupos de acordo com o tipo de informação contida em cada um.

Tabela 1: Quadro resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática e respetiva avaliação do risco de viés

Estudo	Tipo de Estudo	População	Intervenção	Controlo	Risco de Viés Global
Estudos Randomizados (RCT)					
Rosenberg 2014 (24)	RCT Multicêntrico	n=333	n=163 Nexobrid™	n=170 Excisão cirúrgica, Dermabrasão, Hidrocirurgia	Alguns Problemas*
Krieger 2017 (25)	RCT Multicêntrico	n=72	n=31 Nexobrid™	n=41 Excisão Cirúrgica, Avulsão Fascial, Dermabrasão, Vesarjet™	Alguns Problemas*
Estudos Não Randomizados					
Comparativos					
Pertea 2021 (26)	Prospetivo	n=30	n=15 Nexobrid™	n=15 Excisão Cirúrgica	Baixo°
Schulz & Shoham 2017 (27)	Prospetivo	n=40	n=20 Nexobrid™	n=20 Excisão Cirúrgica	Baixo°
Schulz & Fuchs 2017 (28)	Prospetivo	n=26	n=13 Nexobrid™	n=13 Excisão Cirúrgica	Baixo°
Korzeniowski 2022 (29)	Retrospectivo	n=24	n=12 Nexobrid™	n=12 Excisão Cirúrgica	Baixo°
Grünherz 2023 (30)	Retrospectivo	n=62	n=29 Nexobrid™	n=33 Escarotomia Cirúrgica	Moderado°
Pérez del Caz 2018 (31)	Retrospectivo	n=33	n=8 Nexobrid™	n=25 Excisão Cirúrgica	Moderado°
Martinez-mendez 2020 (32)	Retrospectivo	n=197	n=32 Nexobrid™	n=165 Excisão Cirúrgica	Moderado°
Não Comparativos					
Corrales-Benítez 2016 (33)	Retrospectivo	n=36	n=36 Nexobrid™	-	Baixo°
Arkoulis 2021 (34)	Retrospectivo	n=20	n=20 Nexobrid™	-	Baixo°
Alekseev 2023 (35)	Prospetivo	n=15	n=15 Nexobrid™	-	Moderado°
Krieger 2017 (25)	Retrospectivo	n=99	n=99 Nexobrid™	-	Moderado°
Cordts 2016 (36)	Prospetivo	n=16	n=16 Nexobrid™	-	Moderado°
Schulz & Perbix 2017 (37)	Prospetivo	n=20	n=20 Nexobrid™	-	Baixo°
Cherubino 2021 (38)	Retrospectivo	n=18	n=18 Nexobrid™	-	Moderado°
Sampietro-De-Luis 2016 (39)	Retrospectivo	n=10	n=10 Nexobrid™	-	Moderado°
Shoham 2020 (40)	Prospetivo	n=71	n=71 Nexobrid™	-	Moderado°
Mataro 2020 (41)	Prospetivo	n=23	n=23 Nexobrid™	-	Moderado°
Fischer 2019 (42)	Retrospectivo	n=13	n=13 Nexobrid™	-	Moderado°

(*) Risco de viés avaliado com a ferramenta Cochrane RoB2; (°) Risco de viés avaliado com a ferramenta Cochrane ROBINS-I

4.1 Eficácia do Desbridamento

Para a avaliação da eficácia do desbridamento enzimático utilizando NXB, foram utilizados 15 dos 20 estudos selecionados, entre os quais 2 RCT, 4 estudos comparativos não randomizados e 9 estudos não comparativos, num total de 524 aplicações de NXB.

Para uma avaliação mais detalhada das diferentes populações/aplicações em estudo, estes artigos foram distribuídos de forma não exclusiva por 4 categorias: Geral, Mãos, Face e Pediatria; e avaliados de forma independente de acordo com as informações que apresentassem sobre cada uma.

Os dados extraídos de cada estudo encontram-se resumidos na Tabela 2.

4.1.1 Geral

Este subgrupo inclui os estudos que avaliam a eficácia do desbridamento enzimático com NXB e cujos resultados foram descritos de forma generalista e agrupada para toda a população em estudo, não especificando resultados em função da área anatómica ou idade dos participantes, e compreende: 1 RCT (24); 1 estudo comparativo não randomizado (26); e 3 estudos não comparativos (33,34,35).

Estes estudos compreendem uma utilização de NXB num total de 249 queimaduras em doentes com uma média de idades entre 32,4 e 43,8 anos, um %TBSA médio entre 7,5% e 20,4% e um total de %TBSA desbridado entre 2,0% e 8,2%. Por comparação, a componente SOC, que englobou métodos de desbridamento cirúrgico e não cirúrgico, apresentou uma média de idades estabelecida em 29,3 anos, uma média de %TBSA total de 11,0% e uma média de %TBSA desbridado de 5,2%. Somente o estudo Petrea 2021 (26) não apresentou informações relativas à média de idade dos seus participantes, indicando apenas a dispersão dos seus valores (20-56 anos), à %TBSA total das queimaduras ou à %TBSA desbridada tanto para o grupo NXB como SOC.

Tabela 2: Avaliação da Eficácia de Desbridamento

Estudo	Tratamento	Nº queimaduras tratadas	Idade Média (anos)	% TBSA Total	% TBSA Desbridado	Desbridamento Eficaz (>90%)	Necessidade de Excisão Cirúrgica	Necessidade de Enxerto	Tempo até re-epitelização Pós-Desbridamento (dias)
Geral									
Rosenberg 2014 (24)	NXB	163	32,4	11,3 ± 4,9%	5,1 ± 3,5%	96,3%	24,1%	17,9%	32,8 ± 17,0
	SOC	170	29,3	11,0 ± 5,4%	5,2 ± 3,4%	93,5%	70%	34,1%	29,2 ± 16,1
Pertea 2021 (26)	NXB	15	20 - 56	-	-	86% (13)	14% (2)	33%	-
	SOC	15	-	-	-	-	-	80%	-
Corrales-Benítez 2016 (33)	NXB	36	42,9 ± 17,7	7,5 ± 9,4%	5,0 ± 5,3%	88,90%	11,1%	36,1%	25,69 ± 9,58
Arkoulis 2021 (34)	NXB	20	43,8 ± 17,0	20,4 ± 19,1%	8,2 ± 8,9%	55% (11)	45% (9)	60% (12)	28,6 ± 29,8
Alekseev 2023 (35)	NXB	15	37,3 ± 11,6	9,5 ± 4,1%	2,0 ± 0,6%	80% (12)	20% (3)	20% (3)	18 ± 1,9
Mãos									
Krieger 2017 (25)	NXB	31	-	-	-	90,3% (28)	12,9% (4)	3,2% (1)	25,0 ± 12,5
	SOC	41	-	-	-	97,6% (40)	70,7% (29)	24,3% (10)	28,0 ± 15,8
Schulz & Shoham 2017 (27)	NXB	20	41,0 ± 14,0	10,1 ± 13,9%	1,1 ± 0,5%	95% (19)	0% (0)	15% (3)	23,3 ± 6,6
	SOC	20	45,5 ± 15,3	31,0 ± 22,3%	1,2 ± 0,5%	-	100% (20)	95% (19)	32,0 ± 20,8
Cordts 2016 (36)	NXB	13 (16-3)	47,8 ± 14,9	20,1 ± 18,1%	7,3 ± 4,1%	100% (13)	46,2% (6)	46,2% (6)	28,0 ± 13,6
Schulz & Perbix 2017 (37)	NXB	20	43 (18 - 77)	15,7% (0,5 - 65)	-	90% (18)	5% (1)	30% (6)	28,2 ± 12,2
Cherubino 2021 (38)	NXB	18	39,1 ± 19,8	3,2 ± 4,2%	3,2 ± 4,2%	83,3% (15)	16,7% (3)	16,7% (3)	19,9 (8-65 dias)
Face									
Schulz & Fuchs 2017 (28)	NXB	13	39 (18-78)	16% (2-39)	3,3% (1-9)	100%	0% (0)	15,4% (2)	18,9 ± 6,0
	SOC	13	48 (24-75)	34% (4-78)	4,1% (1-9)	-	100% (13)	76,9% (10)	35,6 ± 21,1
Sampietro-De-Luis 2016 (39)	NXB	9 (10-1)	47,3 ± 17,6	26,0 ± 27,7%	-	100% (9)	0% (0)	0% (0)	13,9 ± 3,2
Arkoulis 2021 (34)	NXB	5	42,2 ± 15,4	37,6 ± 23,0%	6,0 ± 3,1%	40% (2)	60% (3)	80% (4)	-
Pediatria									
Rosenberg 2014 (24)	NXB	29	10 ± 4,5	5,6 ± 3,1%	5,6 ± 3,1%	100%	20,70%	21,7%	29,9 ± 14,3
	SOC	41	10,8 ± 4,7	5,0 ± 3,2%	5,0 ± 3,2%	93,8%	78%	31,8%	32,1 ± 18,9
Korzeniowski 2022 (29)	NXB	12	8,5 ± 4,0	29 ± 21%	15 ± 8%	100% (12)	50% (6)	75% (3 + 6)	35,3 ± 23,0
	SOC	12	8,6 ± 5,0	27 ± 22%	14 ± 10%	-	100% (12)	83,3% (5 + 5)	44,8 ± 24,5
Shoham 2020 (40)	NXB	71	4,7 ± 4,3	10,1 ± 11,7%	-	100% (71)	0%	34% (24)	27,6

Quanto à avaliação da eficácia do desbridamento, os estudos do grupo NXB apresentaram uma variação entre 55%-96,3%, com apenas um dos estudos [Arkoulis 2021(34)] com taxas de desbridamento eficaz inferiores a 80%, uma taxa de necessidade de excisão cirúrgica pós-desbridamento entre os 11,1% - 45%, sendo novamente o estudo [Arkoulis 2021(34)] o único com taxas de excisão cirúrgica >25%, e uma taxa de necessidade de enxerto entre os 17,9% e os 60%.

Relativamente ao grupo SOC, apenas o estudo Rosenberg 2014 (24) indica a eficácia do desbridamento do grupo controlo (93,5%) e a necessidade de excisão cirúrgica total (70%). No que concerne à necessidade de enxerto de pele pós-desbridamento, ambos os estudos indicam os respectivos valores, com 34,1% no estudo Rosenberg 2014 (24) e 80% no estudo Petrea 2021 (26)

Quanto à média de dias até re-epitelização completa da ferida, o grupo NXB apresentou uma variação entre 18 e 32,8 dias enquanto que o grupo SOC do RCT apresentou uma duração média de 29,2. O estudo Petrea 2021 (26) não apresentou informações relativas ao tempo total até re-epitelização das feridas pós desbridamento para nenhum dos braços em estudo.

4.1.2 Mãos

Para este subgrupo foram selecionados os estudos que investigassem o efeito desbridante do NXB em queimaduras nas mão, tendo sido incluídos 6 estudos: 1 RCT (25); 1 estudo comparativo não randomizado (27); e 4 estudos não comparativos (25,36,37,38).

Estes estudos compreendem uma utilização cumulativa de NXB em 203 queimaduras de mão, dois dos quais (25, 27) apresentam também braços de estudo comparativos com o desbridamento cirúrgico como abordagem padrão (SOC), num total de 61 queimaduras de mão. Os resultados do estudo Cordts 2016 (36) são referentes a apenas 13 dos 16 doentes inicialmente incluídos no estudo, uma vez que 3 destes doentes faleceram antes da aferição da totalidade dos resultados em estudo.

O grupo NXB apresenta uma média de idades compreendida entre 39,1 e 47,8 anos, um %TBSA total entre os 3,2% e 20,1% e um %TBSA tratado entre 1,1% e 7,3%. O estudo Schulz & Perbix 2017 (37) não apresentou descritos os valores de %TBSA tratado. Já o grupo SOC apresenta descritos uma idade média de 45,5 anos, um %TBSA total de 31% e um %TBSA tratado de 1,2%. Ambos os estudos presentes no artigo Krieger 2017 não apresentam qualquer informação relativa à média de idades, %TBSA total ou %TBSA tratado dos braços em estudo.

Relativamente à eficácia do desbridamento, o grupo NXB apresentou um desbridamento de queimaduras de mão eficaz entre 83,3% e 100%, uma necessidade de excisão cirúrgica pós desbridamento entre 0% e 46,2%, sendo o estudo Cordts 2016 (36) o único com um valor superior a 13%, e uma necessidade de enxerto entre 3,2% e 46,2%. O braço retrospectivo do estudo Krieger 2017 (25) refere apenas a eficácia de desbridamento para a primeira aplicação de NXB.

Já os grupos SOC apresentaram uma eficácia dos seus métodos de desbridamento estimada em 97,6% [valor apenas referente ao braço SOC do estudo RCT Krieger 2017 (25)], uma necessidade de excisão cirúrgica de 70,7% e 100% e uma necessidade de enxerto de 24,3% e 95%.

Quanto ao tempo até re-epitelização pós-desbridamento, o grupo NXB apresentou uma variação entre 19,9 e 28,2 dias e o grupo SOC entre 28 e 32 dias.

4.1.3 Face

Para este subgrupo foram selecionados os estudos que investigassem o efeito desbridante do NXB em queimaduras faciais, tendo sido incluídos 3 estudos: 1 estudo comparativo não randomizado (28) e 2 estudos não comparativos (34,39).

Estes estudos refletem uma utilização total de NXB em 37 queimaduras faciais e 13 desbridamentos cirúrgicos no grupo SOC. Os resultados do estudo Sampietro-de-Luis 2016 (39) são referentes a apenas 9 dos 10 doentes inicialmente incluídos no estudo,

uma vez que 1 doente faleceu antes da aferição da totalidade dos resultados em estudo.

O grupo NXB apresenta uma média de idades entre 39 e 47,3 anos, um %TBSA total entre 16% e 37,6% e um %TBSA tratado entre 3,3% e 6%. O estudo Sampietro-de-Luis 2016 (39) não apresentou descritos os valores de %TBSA tratado. Já o grupo SOC apresentou descrita uma idade média de 48 anos, um %TBSA total de 34% e um %TBSA tratado de 4,1%.

Quanto à eficácia do desbridamento, o grupo NXB apresentou um desbridamento de queimaduras faciais eficaz entre 40% - 100%, uma necessidade de excisão cirúrgica posterior entre 0 e 60% e uma necessidade de enxerto entre 0 e 80%. Excluindo os resultados do estudo Arkoulis 2021 (34), os restantes estudos apresentam uma eficácia de desbridamento de 100%, uma necessidade de excisão cirúrgica de 0% e uma necessidade de enxerto até 15,4%.

O braço controlo do estudo Schulz & Fuchs 2017 (28) apresenta uma necessidade de excisão cirúrgica de 100% e uma necessidade de enxerto de 76,9%.

Quanto aos dias até re-epitelização, o grupo NXB apresentou uma variação entre 13,9 e 18,9 dias, e o grupo SOC de 35,6 dias. O estudo Arkoulis 2021 (34) não apresentou valores referentes ao tempo de re-epitelização para o subgrupo de queimaduras faciais.

4.1.4 Pediatria

Para este subgrupo foram selecionados os estudos que investigassem e descrevessem o efeito desbridante do NXB em queimaduras tratadas em doentes pediátricos e incluiu 3 estudos: 1 RCT (24); 1 estudo comparativo não randomizado (29); e 1 estudo não comparativo (40).

Estes estudos refletem uma utilização total de NXB em 112 queimaduras em doentes pediátricos e 53 queimaduras no grupo controlo tratadas com desbridamento cirúrgico e não cirúrgico.

O grupo NXB apresenta uma média de idades entre 4,7 e 10 anos, um %TBSA total entre 5,6% e 29% e um %TBSA tratado entre 5,6% e 15%. O estudo Shoham 2020 (40) não apresentou descritos os valores de %TBSA tratado. Já o grupo SOC apresenta uma idade média entre 8,6 e 10,8 anos, um %TBSA total entre 5,0% e 27% e um %TBSA tratado entre 5,0% e 14%.

Quanto à eficácia do desbridamento, o grupo NXB apresentou um desbridamento eficaz de 100% nos 3 estudos incluídos, uma necessidade de excisão cirúrgica posterior entre 0 e 50% e uma necessidade de enxerto entre 21,7% e 75%, sendo que no estudo Korzeniowski 2022 (29) estes dois últimos valores são referentes à totalidade de procedimentos realizados, tanto no pós-desbridamento como em fase de revisão entre os 14-21 dias após o desbridamento.

Já os grupos controlo apresentaram uma eficácia dos seus métodos de desbridamento estimada em 93,8% [valor apenas referente ao braço SOC do estudo Rosenberg 2014 (24)], uma necessidade de excisão cirúrgica de 78% e 100% e uma necessidade de enxerto de 31,8% e 83,3%, sendo novamente este último valor referente à totalidade de procedimentos realizados, tanto no pós-desbridamento como em fase de revisão entre os 14-21 dias após o desbridamento.

Quanto ao tempo até re-epitelização da ferida, o grupo NXB apresentou uma variação entre 27,6 e 35,3 dias e o grupo SOC entre 32,1 e 44,8 dias.

4.2 Eficácia na prevenção e tratamento de SCIQ

Para a avaliação da eficácia do desbridamento enzimático utilizando NXB na prevenção e tratamento de SCIQ foram utilizados 10 dos 20 estudos selecionados, incluindo 1 RCT (25), 4 estudos comparativos não randomizados (27,30,31,32) e 5 estudos não comparativos (34,38,40,41,42), num total de 291 aplicações de NXB, das quais 116 ocorreram em queimaduras circunferenciais dos membros superiores, mão e membros inferiores.

Os estudos comparativos utilizaram métodos de desbridamento cirúrgico e não cirúrgico como abordagem SOC, totalizando 284 desbridamentos, entre os quais 75 em queimaduras circunferenciais dos membros superiores, mão, tronco e membros inferiores.

Os dados extraídos de cada estudo encontram-se resumidos na tabela 3.

A média de idades do grupo NXB apresenta uma distribuição entre 4,7 e 51,7 anos, sendo o estudo Shoham 2020 (40) o único com uma média de idades inferior a 39 anos. Já o grupo SOC apresenta uma média de idades entre 45,5 e 47,8 anos. O estudo Krieger (25) não apresenta valores relativos à média de idades especificados para esta subpopulação em estudo em nenhum dos braços do estudo.

Quanto à média de %TBSA tratado, o grupo NXB apresenta uma variação entre 1,1% e 31,3% e o grupo SOC entre 1,2% e 47,2%.

Relativamente à necessidade de realização de escarotomia cirúrgica para prevenção/tratamento da SCIQ, da totalidade de 291 aplicações de NXB, nomeadamente em 116 queimaduras circunferenciais, apenas foram relatadas a realização de 6 escarotomias, entre as quais 2 foram realizadas em doentes com um %TBSA >50% (30), 3 foram escarotomias realizadas antes da aplicação de NXB (32) e 1 por necessidade de libertação do túnel cárpico (38). No grupo SOC, que totaliza 284 desbridamentos, entre os quais 75 em queimaduras circunferenciais, foram necessárias 99 escarotomias.

Tabela 3: Avaliação da Eficácia na Prevenção e Tratamento de SCIQ

Estudo	Tratamento	Idade média	Nº queimaduras tratadas	Nº queimaduras circunferenciais	Zona	% TBSA Tratado	Necessidade de Escarotomia Cirúrgica
Krieger 2017 (25)	NXB	-	31	6	MS	-	0% (0)
	SOC	-	41	4	MS	-	100% (4)
Schulz & Shoham 2017 (27)	NXB	41,0 ± 14,0	20	2	MS	1,1 ± 0,5%	0% (0)
	SOC	45,5 ± 15,3	20	3	MS	1,2 ± 0,5%	100% (3)
Grünherz 2023 (30)	NXB	42,5 ± 17,7	29	29	MS e MI	31,3 ± 18,3%	7% (2)
	SOC	47,0 ± 17,6	33	33	MS, MI e Tronco	47,2 ± 24,5%	100% (33)
Pérez del Caz 2018 (31)	NXB	41,6 ± 23,4	8	8	MS e MI	25,6 ± 8,5%	0% (0)
	SOC	47,7 ± 15,8	25	25	MS e MI	20,4 ± 17,5%	44% (11)
Martinez-Mendez 2020 (32)	NXB	51,7 ± 20,0	32	-	-	25,9 ± 10,7%	9,4% (3)
	SOC	47,8 ± 19,4	165	-	-	30,1 ± 9,0%	29,1% (48)
Arkoulis 2021 (34)	NXB	43,8 ± 17,0	20	5	Mão	20,4 ± 19,1%	0% (0)
Cherubino 2021 (38)	NXB	39,1 ± 19,8	18	4	MS	3,17 ± 4,15%	25% (1)
Shoham 2020 (40)	NXB	4,7 ± 4,3	34	-	Mão	-	0% (0)
Mataro 2020 (41)	NXB	47,1 ± 16,0	42	42	MS e MI	11,4 ± 3,2%	0% (0)
Fischer 2019 (42)	NXB	50,2 ± 17,9	20	20	MS	21,0 ± 10,4%	0% (0)

MS - Membro Superior; MI - Membro Inferior

5. Discussão

A remoção rápida e eficaz da escara de queimadura compreende um dos elementos basilares de uma boa abordagem do doente queimado (1). O desbridamento das feridas de queimadura permite não só a remoção do tecido não viável e limpeza do leito da ferida, reduzindo desta maneira o risco de infecção, como também uma melhor avaliação da real dimensão e profundidade da mesma, adequando, desta forma, a abordagem terapêutica, quer pela aplicação de curativos e promoção dos processos de re-epitelização espontânea, no caso de feridas de espessura parcial, ou pela cobertura da mesma com enxertos de pele, se se tratar de uma ferida de espessura total (15,29).

O interesse por métodos de desbridamento menos invasivos, mais simples na sua aplicação e associados a menores comorbilidades para o doente, tem levado a que muitas Unidades de Queimados, principalmente no mundo ocidental, tenham começado a adotar o desbridamento enzimático com Nexobrid™ de queimaduras de espessura parcial e total como uma alternativa à excisão cirúrgica e a outros métodos invasivos de desbridamento (15).

A notoriedade deste agente tem por base a seletividade da sua ação desbridante, permitindo a remoção do tecido necrótico da ferida sem afetar o substrato viável que se encontra ao redor deste (43).

Em avaliações histológicas de peças pré e pós desbridamento, Di Lonardo *et al.* (44) descreveram que esta mistura enzimática atua rapidamente sobre a zona de necrose da queimadura apresentando, no entanto, uma atividade atenuada nas áreas circundantes (zona de estase e hiperemia), preservando as características naturais da derme reticular mais profunda, facilitando desta forma os processos regenerativos subsequentes.

Neste sentido, a presente revisão teve como objetivo aferir a eficácia do desbridamento de queimaduras utilizando NXB em diferentes subpopulações, bem como avaliar a sua utilidade na prevenção e tratamento de SCIQ.

5.1 Eficácia do Desbridamento utilizando NXB

Segundo o Consenso Europeu para a utilização de Nexobrid™ no desbridamento de queimaduras (45), este é um agente que apresenta eficácia demonstrada no desbridamento de queimaduras térmicas de espessura parcial mista e espessura total em adultos até às 72h após a ocorrência da lesão.

Na prática clínica, esta eficácia de desbridamento traduz-se na remoção rápida e completa da escara de queimadura, reduzindo desta forma o número de queimaduras com necessidade de excisão cirúrgica, bem como diminuindo a área de lesão que necessita desta excisão, preservando assim o maior número de tecidos saudáveis que de outra forma seriam excisados, evitando perdas hemorrágicas adicionais inerentes ao procedimento cirúrgico (24,26).

Na avaliação da eficácia do desbridamento com Nexobrid™, os estudos incluídos nesta revisão demonstram um resultado bastante favorável na utilização deste agente. Em 14 dos 15 estudos utilizados para avaliar a eficácia do desbridamento, a utilização de Nexobrid™ apresentou um resultado eficaz em, pelo menos, 80% de todas as queimaduras tratadas, 5 dos quais apresentando uma eficácia de 100% (28,29,36,39,40).

Desta maneira, a aplicação de NXB permitiu uma redução significativa na necessidade de excisão cirúrgica das queimaduras, entre 40% e 100%.

Apesar de tudo, o desbridamento com Nexobrid™ mostrou-se parcial ou totalmente ineficaz em alguns doentes. Ao longo dos vários estudos foram descritos diversos fatores que pretendem explicar esta afeção no seu desempenho:

1. Num estudo publicado em 2018, Schulz *et al.* (46) descrevem a inibição da ação desbridante do NXB por produtos contendo iões de prata ou cobre. A utilização destes produtos, como descrevem Corrales-Benitez *et al.* (33), pode ocorrer na sequência da aplicação de tratamentos tópicos pré-hospitalares sobre as

queimaduras, como a Sulfadiazina de Prata, reduzindo assim a eficácia do desbridamento aquando da abordagem hospitalar com Nexobrid™.

2. Um fator intrínseco ao próprio tratamento com NXB corresponde à crucial cooperação dos doentes durante o procedimento (37). O mau posicionamento da área tratada durante o tratamento com NXB, nomeadamente quando este ocorre em áreas com muitos acidentes anatómicos, como a mão, pode levar a um contacto insuficiente entre o produto e a superfície da ferida, levando a resultados desbridantes menos satisfatórios. Este fator foi o elemento determinante da menor eficácia de desbridamento em 3 dos estudos desta revisão (27, 35, 37).
3. Arkoulis *et al.* (34) constataram no seu estudo que grande parte dos doentes nos quais o desbridamento não se mostrou eficaz, e portanto necessitaram de um posterior desbridamento cirúrgico, correspondem à coorte de doentes que receberam suporte inotrópico na janela de 24 horas da aplicação do NXB. Deste modo, a ineficácia do tratamento poderá estar relacionada com a vasoconstrição dérmica provocada pelos agentes inotrópicos.
4. Adicionalmente, as variações na sua eficácia podem estar relacionadas com a utilização em diferentes ambientes de queimaduras. Tapking *et al.* (47) demonstraram que o desbridamento enzimático parece não ser tão eficaz em queimaduras térmicas por escaldão como em queimaduras por chama. Foi demonstrado que doentes com queimaduras por escaldão e subsequente desbridamento enzimático passaram por intervenção cirúrgica adicional com maior frequência e associada a uma maior área enxertada em comparação com o grupo de queimaduras por chama. Estes achados podem dever-se ao facto de estas queimaduras serem provocadas muitas vezes por temperaturas mais baixas. Kwa *et al.* (48) demonstraram através do seu estudo que o efeito desbridante do NXB está altamente relacionado com a desnaturação do colagénio da pele (que ocorre entre 50-70°C), pelo que o seu efeito desbridante torna-se menos eficaz, ou mesmo ineficaz, em queimaduras térmicas produzidas por baixas temperaturas, como ocorre por vezes em queimaduras por escaldão, onde a temperatura é muitas vezes indeterminável.

Por outro lado, sendo este um novo método de desbridamento, existe uma notável curva de aprendizagem intrínseca à sua utilização (35,37). Na tentativa de procurar métodos viáveis para o treino da aplicação deste produto, Wen *et al.* (49) demonstraram que porções de pele humana cadavérica que tenham sido conservadas por congelamento logo após a morte e posteriormente descongeladas para utilização serviam como métodos válidos para o treino da técnica de desbridamento enzimático, ao responder de forma semelhante ao processo de desbridamento quando comparada com os seus efeitos *in vivo*.

Além da eficácia comprovada como agente desbridante, a utilização de Nexobrid™ permite ainda uma redução do tempo necessário para obter um desbridamento completo (50). No seu estudo randomizado, Rosenberg *et al.* (24) demonstraram uma diferença significativa entre os braços de estudo no que concerne ao tempo entre a lesão e o desbridamento completo, apresentando o grupo NXB uma média de $2,2 \pm 1,4$ dias e o grupo controlo de $8,7 \pm 5,7$ dias. Esta diferença de resultados foi corroborada por outros estudos desta revisão (25, 27, 28, 32).

Além disso, o desbridamento enzimático com Nexobrid™ permite uma avaliação mais sensível e específica da real profundidade da ferida (50), uma vez que, ao ser utilizado indiscriminadamente em toda a área da queimadura, vai levar à exposição completa dos respetivos leitos de ferida, permitindo um diagnóstico visual direto e preciso das várias mudanças na profundidade da queimadura (24), tendo sido descritas sobrestimativas na avaliação inicial da profundidade da queimadura em até 90% dos doentes (37).

Deste modo, a rapidez do desbridamento aliada à maior acuidade na avaliação da ferida permite uma melhor decisão terapêutica e alocação dos recursos e procedimentos necessários à abordagem individualizada de cada ferida (24,50).

Esta melhor avaliação da real profundidade do leito da ferida permite evitar coberturas desnecessárias com enxertos de pele, que de outra forma seriam necessárias, e nos doentes em que tal não seja possível evitar, como nas feridas de espessura total, a aplicação de NXB promove uma redução significativa da área necessária enxertar

(33,35), minimizando as complicações associadas ao procedimento, como a morbidade do local doador e as contraturas cicatriciais (36).

Estes achados são concordantes com todos os estudos comparativos desta revisão, que demonstraram reduções significativas na necessidade de enxerto quando comparados com a abordagem SOC (24, 25, 26, 27, 28, 29). Além do mais, ambos os RCT de Rosenberg *et al.* (24) e Krieger *et al.* (25) evidenciaram reduções significativas na área de ferida necessária enxertar, com o grupo NXB a realizar enxertos em $8,4 \pm 21,3\%$ TBSA e o grupo SOC em $21,5 \pm 34,8\%$ TBSA no primeiro estudo, e o grupo NXB em $2,1 \pm 10,2\%$ TBSA e em $30,5 \pm 38,4\%$ TBSA para o grupo SOC no segundo estudo.

Destarte, o desbridamento enzimático com Nexobrid™ evidencia-se como uma alternativa rápida e eficaz para a remoção dos tecidos necróticos da ferida, criando adicionalmente um ambiente favorável à cicatrização espontânea que reduz a carga cirúrgica global, ao diminuir o número de feridas com necessidade de excisão cirúrgica bem como o número de enxertos autólogos de pele realizados e respetiva área enxertada, determinando desta forma uma marcada redução na morbidade global da abordagem ao doente queimado (33,36).

No que concerne ao tempo até re-epitelização da ferida, estes estudos apresentam alguma disparidade de resultados. No seu RCT, Rosenberg *et al.* (24) descreveram que o desbridamento enzimático com NXB estaria associado a um tempo prolongado de cicatrização ($32,8 \pm 17,0$ dias), revelando uma diferença pouco significativa quando comparado com o grupo SOC ($29,2 \pm 16,1$). Este prolongamento do tempo de cicatrização (superior a 25 dias) encontra-se também presente em 8 dos estudos presentes nesta revisão (24,25,33,34,36,37,40). No entanto, em todos os estudos comparativos aqui elencados, com exceção do estudo de Rosenberg *et al.* (24), o tempo de cicatrização apresenta-se inferior no braço NXB quando comparado com o braço SOC.

Este achado poderia trazer alguns problemas, uma vez que tempos prolongados de cicatrização estão muitas vezes na origem do desenvolvimento de cicatrização hipertrófica e conseqüente comprometimento funcional associado (4, 33).

No entanto, apesar de apresentarem tempos de epitelização prolongados, as taxas de cicatrização hipertrófica encontradas nestes doentes apresentam-se reduzidas ou mesmo ausentes (24,26,27,33,35). Esta evidência relaciona-se com o facto de que a preservação de remanescentes dérmicos viáveis no leito da ferida, após o desbridamento enzimático, permite uma re-epitelização primária sem a formação de tecido de granulação hipertrófico (33).

5.1.1 Particularidades: Mãos

As queimaduras nas mãos, além de bastante frequentes, estão largamente associadas a morbilidades funcionais e estéticas importantes. A abordagem cirúrgica destas queimaduras é bastante desafiadora pela própria anatomia da mão, caracterizada por uma pele fina e uma camada reduzida de tecido subcutâneo, que facilita a lesão iatrogénica de estruturas de grande importância funcional (25). Neste sentido, o desbridamento enzimático com NXB apresenta-se como um elemento promissor na abordagem destas queimaduras.

O RCT publicado por Krieger *et al.* em 2017 (25) demonstrou uma eficácia de desbridamento superior a 90% e, quando comparado com as abordagens SOC, este grupo mostrou uma redução da necessidade de excisão cirúrgica de cerca de 58% e de necessidade de enxerto de 21%. Estes resultados parecem ser corroborados pelos restantes estudos incluídos nesta revisão, onde são aferidas eficácias de desbridamento até 100% (36) e necessidades de excisão cirúrgica de 0% (27) em queimaduras de mão. Quanto à necessidade de enxerto, outro estudo comparativo existente nesta temática apresenta uma redução de necessidade de enxerto de 80%, quando comparado com o grupo SOC (27).

5.1.2 Particularidades: Face

Tal como as mãos, o rosto é um território anatómico extremamente vascularizado com inúmeras estruturas sensíveis e de grande importância estética e funcional na vida social das pessoas. Neste sentido, a utilização de NXB aparece como uma forma de tratamento que permite maximizar a epitelização espontânea das lesões, diminuindo a

morbilidade e os maus resultados estéticos resultantes da aplicação de enxertos de pele na face (39).

O Consenso Europeu (45) estabeleceu o NXB como um elemento importante e altamente recomendado para o tratamento de queimaduras faciais.

Segundo os resultados apresentados nesta revisão, 2 dos 3 estudos (28,39) que mostraram resultados de desbridamento em queimaduras faciais apresentaram uma eficácia de desbridamento de 100% com uma única aplicação de NXB, excluindo por completo a necessidade de excisão cirúrgica. Além disso, a sua utilização permitiu aumentar significativamente as taxas de re-epitelização espontânea, permitindo uma redução de cerca de 62% da necessidade de enxerto num dos estudos (28) e uma exclusão completa da necessidade de enxerto no outro (39).

Apenas o estudo publicado por Arkoulis *et al.* (34) demonstrou resultados menos positivos quanto à eficácia do desbridamento em queimaduras faciais, com uma eficácia de 40% e necessidade de enxerto de 80%, podendo estes achados estarem relacionados com a intervenção inotrópica a que estes doentes foram submetidos, anteriormente descrita.

5.1.3 Utilização *Off-Label*

O Nexobrid™ encontra-se aprovado para o desbridamento enzimático de queimaduras térmicas em adultos com áreas de queimadura até um máximo de 15% da SCT (19,20). Desta maneira, ficam excluídos da indicação para a sua utilização doentes pediátricos e queimaduras >15%TBSA, duas populações que, pelas suas especificidades, justificariam de uma forma mais notória a utilização de métodos de desbridamento minimamente invasivos (35).

Utilização na População Pediátrica

Estima-se que, em determinadas regiões do mundo, mais de 60% das vítimas de queimaduras são crianças, nas quais o impacto na saúde e emocional das crianças e respectivas famílias é elevado (40).

A maioria das queimaduras térmicas em crianças apresenta uma profundidade mista, pelo que a aplicação de NXB traz uma vantagem sobre os procedimentos tradicionais de desbridamento, decorrente da maior acuidade diagnóstica na avaliação da profundidade de queimadura, evitando desta forma a realização de enxertos de pele desnecessários, melhorando os resultados clínicos e reduzindo os custos hospitalares (29).

Nesta revisão, todos os 3 estudos que relataram o efeito do desbridamento enzimático com Nexobrid em crianças (24,29,40) demonstraram uma eficácia de desbridamento de 100%, com reduções drásticas na realização de excisões cirúrgicas nestes doentes, entre 50% e 100%, e reduções de necessidade de enxerto quando comparados com o desbridamento cirúrgico.

Através do seu estudo, Shoham *et al.* (40) demonstraram que a eficácia de desbridamento mostra-se superior na população pediátrica quando comparada com a população adulta e que o perfil de segurança das crianças tratadas com NXB foi semelhante ao dos doentes tratados com SOC e comparável à utilização em adultos.

Utilização em Grandes Queimaduras (>15%TBSA)

No seu estudo publicado em 2021, Hofmaennera *et al.* (51) investigaram o perfil de segurança e os potenciais efeitos colaterais da utilização extensiva (> 15% TBSA) e fora da indicação do desbridamento enzimático com NXB em comparação com a utilização indicada (<15% TBSA).

Através deste estudo, conseguiram demonstrar que a utilização de NXB para o desbridamento de áreas de queimaduras >15% TBSA apresentou um perfil de segurança semelhante ao grupo controlo, não tendo sido associada a efeitos hemodinâmicos ou inflamatórios relevantes nem detetado nenhum outro evento adverso. Além disso, o desbridamento enzimático mostrou ser seguro em doentes com hipertensão arterial, doença arterial coronária e doença arterial periférica.

Deste modo, esta descoberta poderá abrir horizontes a uma utilização confiável e sem complicações sistêmicas significativas no tratamento de queimaduras graves.

5.2 Prevenção e Tratamento de SCIQ

A ocorrência de uma queimadura circunferencial, ou seja, que circunda pelo menos 2/3 de uma estrutura anatômica, vai condicionar uma restrição da normal dilatação tecidual provocada pela extravasação de fluidos para o espaço intersticial, originando Síndromes Compartimentais Induzidos por Queimadura (SCIQ), comprometendo a circulação sanguínea e a perfusão local dos tecidos (31).

O diagnóstico de uma SCIQ é estabelecido quando a pressão compartimental se encontra superior a 30 mmHg, através da sua avaliação direta. No entanto, este diagnóstico é muitas vezes baseado apenas nos achados clínicos, identificada pela ocorrência de dor (agravada com o movimento), palidez, parestesia, paralisia, ausência de pulso e hipotermia da área afetada, podendo estes estar mascarados pela própria clínica ocasionada pela queimadura, dificultando, desta maneira, o seu diagnóstico precoce (31,41).

A abordagem padrão da SCIQ corresponde à realização de uma escarotomia cirúrgica, devendo esta ser feita de forma profilática perante um quadro de elevada suspeição da sua ocorrência ou ante uma síndrome compartimental já estabelecida (31,41).

Este procedimento cirúrgico envolve a incisão da escara de queimadas até às camadas viáveis subjacentes, ao longo de toda a sua dimensão, a fim de aliviar a pressão exercida pelos tecidos e assim prevenir a instalação de um dano isquémico irreversível (41).

Contudo, apesar da elevada eficácia na abordagem de SCIQ, este procedimento acarreta diversas complicações, tanto imediatas como tardias, como sangramento, dor, lesão muscular e neuro-vascular, cicatrização hipertrófica e, quando associada à aplicação de enxertos autólogos, morbidade do local doador, que, por sua vez, podem agravar o quadro clínico pré-estabelecido, piorando o prognóstico dos doentes.

Ademais, a relutância em submeter os doentes a este risco cirúrgico atrasa a realização do procedimento, levando à progressão do dano isquémico com o estabelecimento de danos permanentes associados a um elevado impacto funcional (41).

Neste sentido, a eficácia demonstrada no desbridamento seletivo de queimaduras e a precocidade da sua aplicação levaram a que a utilização de Nexobrid™ começasse a ser estudada para a prevenção e tratamento de SCIQ nos membros superiores e inferiores, como alternativa à escarotomia cirúrgica.

Esta revisão reuniu 10 estudos que investigaram a eficácia da utilização de Nexobrid™ na prevenção e tratamento de SCIQ em queimaduras dos membros, 4 dos quais focaram especificamente a sua aplicação em queimaduras circunferenciais. Destes 10 estudos, a aplicação de Nexobrid excluiu por completo a necessidade de realização de escarotomia em 7 deles (25, 27, 31, 34, 40, 41,42). Nos restantes 3 estudos (30, 32, 38), que totalizaram 79 utilizações de NXB, 33 das quais em queimaduras circunferenciais, foram realizadas no total 6 escarotomias: 2 em doentes com um TBSA total >50% (30); 3 em que a escarotomia foi realizada antes do desbridamento com NXB (32); e 1 decorrente da necessidade de libertação do túnel cárpico (38).

Através da avaliação da pressão intracompartimental durante o tratamento com Nexobrid™ em queimaduras circunferenciais com SCIQ estabelecido, Mataro *et al.* (41) demonstraram que, após 1h de aplicação de NXB, existia uma redução de 25% da pressão intracompartimental, que após 2h da aplicação, estas pressões eram normais (<30 mmHg) e que, no final das 4h de tratamento, a diminuição da pressão atingia um valor máximo, com uma diminuição média de 60% do valor inicial. Foi também documentado que estes valores de pressão intracompartimental se encontravam estáveis 24h após o procedimento em todos os doentes.

Assim sendo, foi possível demonstrar que o NXB é um agente eficaz no tratamento e prevenção da SCIQ e que, quando comparada com a escarotomia cirúrgica, apresenta-se como uma alternativa rápida, segura, seletiva e de simples aplicação, permitindo reduzir a realização de escarotomias e, conseqüentemente, evitar as complicações associadas a esta técnica (31,41,42).

Não obstante, importa ressaltar que a indicação para a realização de escarotomias cirúrgicas não é totalmente ultrapassada, uma vez que queimaduras que já apresentem sinais de compromisso neurovascular requerem a realização imediata de escarotomia indistintamente da posterior realização de desbridamento enzimático (31,32).

Deste modo, se existir uma correta seleção dos doentes, respeitando os critérios de exclusão para o desbridamento enzimático (como queimaduras elétricas, escaras muito secas, compromisso neurovascular), a utilização de Nexobrid™ representa uma alternativa viável e segura à prevenção e tratamento de SCIQ em lesões superficiais e profundas dos membros superiores e inferiores (31,32,42).

5.3 Limitações e Estudos Futuros

Apesar dos resultados promissores elencados ao longo desta revisão, a existência de um número reduzido de estudos randomizados, aliada à marcada heterogeneidade na realização dos estudos e dos elementos em avaliação, limita, em certa parte, o nível de confiança na avaliação destes resultados.

Além disso, é de notar que diversos estudos aqui mencionados apresentam como primeiros autores ou elementos fundamentais no processo de elaboração, desenvolvimento e revisão do estudo, funcionários e consultores da MediWound, associando a estes um inegável conflito de interesses e risco de viés.

De um modo geral, são ainda necessários estudos controlados randomizados, com uma aplicação em larga escala, que permitam aferir a real eficácia e segurança deste método, particularmente na utilização em queimaduras de mãos e faciais. Além disso, destaca-se a importância de estudar a sua aplicação na abordagem de outras etiologias de queimadura, como químicas e elétricas, bem como em queimaduras superiores a 15%TBSA.

6. Conclusão

Em suma, esta revisão sistemática permitiu demonstrar a eficácia do desbridamento enzimático utilizando Nexobrid™ como um método rápido, eficaz e seletivo na remoção da escara de queimaduras térmicas de espessura parcial e total.

Adicionalmente, demonstrou ainda uma redução marcada na necessidade de realização de procedimentos cirúrgicos de abordagem à queimadura, como a excisão cirúrgica e aplicação de enxertos de pele, nomeadamente em áreas onde a sua aplicação é difícil e associada a diversas complicações, como nas mãos e na face, bem como na população pediátrica.

Além disso, apresenta-se como um elemento promissor na prevenção e tratamento da Síndrome Compartimental Induzida por Queimaduras como alternativa à escarotomia cirúrgica.

Desta maneira, a sua aplicação está associada a uma diminuição marcada na carga cirúrgica global dos doentes, nas complicações inerentes às mesmas e, de uma forma geral, à morbidade associada a esta patologia e ao seu tratamento.

8. Bibliografia

1. Kagan, R. J., Peck, M. D., Ahrenholz, D. H., Hickerson, W. L., Holmes, J., Korentager, R., ... Kotoski, G. (2013). *Surgical Management of the Burn Wound and Use of Skin Substitutes*. *Journal of Burn Care & Research*, 34(2), e60–e79.
<https://doi.org/10.1097/bcr.0b013e31827039>
2. Żwieręto, W., Piorun, K., Skórka-Majewicz, M., Maruszewska, A., Antoniewski, J., & Gutowska, I. (2023). Burns: classification, pathophysiology, and treatment: a review. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3749.
<https://doi.org/10.3390%2Fijms24043749>
3. Hettiaratchy, S., & Dziewulski, P. (2004). Pathophysiology and types of burns. *Bmj*, 328(7453), 1427-1429. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7453.1427>
4. Keck, M., Herndon, D. H., Kamolz, L. P., Frey, M., & Jeschke, M. G. (2009). Pathophysiology of burns. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*, 159 (13-14), 327-336. <https://doi.org/10.1007/s10354-009-0651-2>
5. Jeschke, M.G., Gauglitz, G.G. (2020). Pathophysiology of Burn Injuries. In: Jeschke, M., Kamolz, LP., Sjöberg, F., Wolf, S. (eds) *Handbook of Burns Volume 1*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-18940-2_18
6. Waghmare, C. M. (2013). Radiation burn—from mechanism to management. *Burns*, 39(2), 212-219. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2012.09.012>
7. Jeschke, M. G., van Baar, M. E., Choudhry, M. A., Chung, K. K., Gibran, N. S., & Logsetty, S. (2020). Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 11.
<https://doi.org/10.1038/s41572-020-0145-5>
8. Hettiaratchy, S., & Papini, R. (2004). Initial management of a major burn: II—assessment and resuscitation. *Bmj*, 329 (7457), 101-103.
<https://doi.org/10.1136/bmj.329.7457.101>

9. Rice, P. L., & Orgill, D. P. (2023). Assessment and classification of burn injury. In a K. A. Collins (Ed.), *UpToDate*. Retrieved April 4, 2023, from <https://www.uptodate.com/contents/assessment-and-classification-of-burn-injury>
10. Wiktor, A., & Richards, D. (2022). Treatment of minor thermal burns. In a M. Ganetsky (Ed.), *UpToDate*. Retrieved April 9, 2023, from <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-minor-thermal-burns>
11. Phelan, H. A., & Bernal, E. (2022). Treatment of deep burns. In a K. A. Collins (Ed.), *UpToDate*. Retrieved April 9, 2023, from <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-deep-burns>
12. De Decker, I., De Graeve, L., Hoeksema, H., Monstrey, S., Verbelen, J., De Coninck, P., ... & Claes, K. E. (2022). Enzymatic debridement: past, present, and future. *Acta Chirurgica Belgica*, 122 (4), 279-295. <https://doi.org/10.1080/00015458.2022.2068746>
13. Heitzmann, W., Fuchs, P. C., & Schiefer, J. L. (2020). Historical perspectives on the development of current standards of care for enzymatic debridement. *Medicina*, 56(12), 706. <https://doi.org/10.3390/medicina56120706>
14. Smith R. G. (2008). Enzymatic debriding agents: an evaluation of the medical literature. *Ostomy/wound management*, 54(8), 16-34. <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/wmp/content/enzymatic-debriding-agents-an-evaluation-medical-literature>
15. Mattern, M. M., Fuchs, P. C., & Schiefer, J. L. (2022). Role, Development, and Value of Enzymatic Debridement as Integral Component in Initial Treatment of Burn Injuries Exemplified by NexoBrid®. *European Burn Journal*, 3(2), 340-354. <https://doi.org/10.3390/ejb3020029>
16. Klasen, H. J. (2000). A review on the nonoperative removal of necrotic tissue from burn wounds. *Burns*, 26(3), 207-222. [https://doi.org/10.1016/S0305-4179\(99\)00117-5](https://doi.org/10.1016/S0305-4179(99)00117-5)

17. Kravitz, S. R., McGuire, J., & Zinszer, K. (2008). Management of skin ulcers: understanding the mechanism and selection of enzymatic debriding agents. *Advances in skin & wound care*, 21 (2), 72-74.
<https://doi.org/10.1097/01.asw.0000305418.96467.e9>
18. Brett, D.W. (2019). A Historical Review of Enzymatic Debridement: Revisited. *Heighten Science Publications Inc. eBooks* <https://doi.org/10.29328/ebook1001>
<https://www.heighpubs.org/e-books/hspc-ebook-1001.pdf>
19. Nexobrid: EPAR - summary for the public. (2013). *European Medicines Agency*. Retrieved April 20, 2023, from
https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nexobrid-epar-summary-public_en.pdf
20. Nexobrid: Full Prescription Information. (2022). *MediWound LTD*. Retrieved April 20, 2023, from
<https://nexobrid-us.com/pdf/nexobrid-full-prescribing-information.pdf>
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
22. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
23. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA,

Whiting PF, Higgins JPT. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016; 355; i4919; doi: 10.1136/bmj.i4919.

24. Rosenberg, L., Krieger, Y., Bogdanov-Berezovski, A., Silberstein, E., Shoham, Y., & Singer, A. J. (2014). A novel rapid and selective enzymatic debridement agent for burn wound management: a multi-center RCT. *Burns*, 40(3), 466-474. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.08.013>
25. Krieger, Y., Rubin, G., Schulz, A., Rosenberg, N., Levi, A., Singer, A. J., ... & Shoham, Y. (2017). Bromelain-based enzymatic debridement and minimal invasive modality (mim) care of deeply burned hands. *Annals of burns and fire disasters*, 30(3), 198.
26. Perteza, M., Poroch, V., Ciobanu, P., Filip, A., Velenciuc, N., Lunca, S., ... & Veliceasa, B. (2021). Efficiency of Bromelain-Enriched Enzyme Mixture (NexoBrid™) in the Treatment of Burn Wounds. *Applied Sciences*, 11(17), 8134. <https://doi.org/10.3390/app11178134>
27. Schulz, A., Shoham, Y., Rosenberg, L., Rothermund, I., Perbix, W., Christian Fuchs, P., ... & Schiefer, J. L. (2017). Enzymatic versus traditional surgical debridement of severely burned hands: a comparison of selectivity, efficacy, healing time, and three-month scar quality. *Journal of burn care & research*, 38(4), e745-e755. <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000478>
28. Schulz, A., Fuchs, P. C., Rothermundt, I., Hoffmann, A., Rosenberg, L., Shoham, Y., ... & Schiefer, J. (2017). Enzymatic debridement of deeply burned faces: healing and early scarring based on tissue preservation compared to traditional surgical debridement. *Burns*, 43(6), 1233-1243. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.02.016>
29. Korzeniowski, T., Grywalska, E., Strużyna, J., Bugaj-Tobiasz, M., Surowiecka, A., Korona-Główniak, I., ... & Torres, K. (2022). Preliminary Single-Center Experience of Bromelain-Based Eschar Removal in Children with Mixed Deep Dermal and

Full Thickness Burns. *Journal of Clinical Medicine*, 11(16), 4800.

<https://doi.org/10.3390/jcm11164800>

- 30.** Grünherz, L., Michienzi, R., Schaller, C., Rittirsch, D., Uyulmaz, S., Kim, B. S., ... & Lindenblatt, N. (2023). Enzymatic debridement for circumferential deep burns: The role of surgical escharotomy. *Burns*, 49(2), 304-309.
<https://doi.org/10.1016/j.burns.2022.12.003>
- 31.** Caz, M., García-Sánchez, J. M., Salmerón-González, E., García-Vilariño, E., & Ruíz-Vals, A. (2018). Eficacia del desbridamiento enzimático con Nexobrid® en quemaduras circulares en extremidades para la prevención del síndrome compartimental. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 44(4), 395-399.
<http://dx.doi.org/10.4321/S0376-78922018000400007>
- 32.** Martínez-Méndez, J. R., González-Miranda, Á., Ojeda-Regidor, Á., Sánchez-Sánchez, M., & Casado-Pérez, C. (2020). Perspectiva quirúrgica de los resultados del desbridamiento enzimático en grandes quemados. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 46, 75-84.
<http://dx.doi.org/10.4321/S0376-78922020000200013>
- 33.** Corrales-Benítez, C., Martínez-Méndez, J. R., González-Miranda, Á., Serrano-Alonso, M., & Casado-Pérez, C. (2016). Reduced need for grafting and low incidence of hypertrophic scarring in burns after enzymatic debridement. *Cirugia Plastica Ibero-Latinoamericana*.
<http://dx.doi.org/10.4321/S0376-78922016000400005>
- 34.** Arkoulis, N., Mabvuure, N. T., Smith, A., & Barnes, D. E. (2021). Early experiences using bromelain-based enzymatic debridement in a tertiary burns centre in the United Kingdom: A retrospective case series review. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 74(6), 1402-1407.
<https://doi.org/10.1016/j.bjps.2020.12.028>

- 35.** Alekseev, A. A., Malyutina, N. B., Bobrovnikov, A. E., & Shoham, Y. (2023). Enzymatic Debridement of Deep Thermal Burns in the Russian Federation: First Experience. *Life*, *13*(2), 488. <https://doi.org/10.3390/life13020488>
- 36.** Cordts, T., Horter, J., Vogelpohl, J., Kremer, T., Kneser, U., & Hernekamp, J. F. (2016). Enzymatic debridement for the treatment of severely burned upper extremities—early single center experiences. *BMC dermatology*, *16*(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12895-016-0045-2>
- 37.** Schulz, A., Perbix, W., Shoham, Y., Daali, S., Charalampaki, C., Fuchs, P. C., & Schiefer, J. (2017). Our initial learning curve in the enzymatic debridement of severely burned hands—management and pit falls of initial treatments and our development of a post debridement wound treatment algorithm. *Burns*, *43*(2), 326-336. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.08.009>
- 38.** Cherubino, M., Valdatta, L., Baroni, T., Pellegatta, I., Tamborini, F., Garutti, L., ... & Adani, R. (2021). Selective Enzymatic Debridement For The Management Of Acute Upper Limb Burns. *Annals of Burns and Fire Disasters*, *34*(4), 328.
- 39.** Sampietro-De-Luis, J. M., López-Cabrera, P., Bernal-Martínez, Á. J., Yuste-Benavente, V., & Agulló-Domingo, A. (2016). Experiencia con Nexobrid® para el desbridamiento enzimático de quemaduras faciales seguido de tratamiento conservador con Medihoney®. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, *42*(3), 217-225. <http://dx.doi.org/10.4321/S0376-78922016000300002>
- 40.** Shoham, Y., Krieger, Y., Rubin, G., Koenigs, I., Hartmann, B., Sander, F., ... & Silberstein, E. (2020). Rapid enzymatic burn debridement: A review of the paediatric clinical trial experience. *International wound journal*, *17*(5), 1337-1345. <https://doi.org/10.1111/iwj.13405>
- 41.** Mataro, I., Lanza, A., Di Franco, S., Di Franco, L., Sangiuolo, M., Notaro, M., ... & Villani, R. (2020). Releasing burn-induced compartment syndrome by enzymatic

- escharotomy-debridement: A case study. *Journal of Burn Care & Research*, 41(5), 1097-1103. <https://doi.org/10.1093/jbcr/iraa055>
- 42.** Fischer, S., Haug, V., Diehm, Y., Rhodius, P., Cordts, T., Schmidt, V. J., ... & Hirche, C. (2019). Feasibility and safety of enzymatic debridement for the prevention of operative escharotomy in circumferential deep burns of the distal upper extremity. *Surgery*, 165(6), 1100-1105.
<https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.11.019>
- 43.** Yew L Loo, MBChB and others, An Overview of the Use of Bromelain-Based Enzymatic Debridement (Nexobrid®) in Deep Partial and Full Thickness Burns: Appraising the Evidence, *Journal of Burn Care & Research*, Volume 39, Issue 6, November/December 2018, Pages 932–938, <https://doi.org/10.1093/jbcr/iry009>
- 44.** Di Lonardo, A., Nardini, V., De Rosa, M., Pascone, C., Graziano, A., Criscuoli, A. M., & Ciappi, S. (2018). Enzymatic escharolysis with nexobrid® on partial thickness burn wounds: pre-and post-debridement histological assessment. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 31(1), 23.
- 45.** Hirche, C., Almeland, S. K., Dheansa, B., Fuchs, P., Governa, M., Hoeksema, H., ... & Kneser, U. (2020). Eschar removal by bromelain based enzymatic debridement (Nexobrid®) in burns: European consensus guidelines update. *Burns*, 46(4), 782-796. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.03.002>
- 46.** Schulz, A., Fuchs, P. C., Hans, N., Opländer, C., Valdez, L. B., & Schiefer, J. L. (2018). Inhibition of bromelain activity during enzymatic debridement of burn wounds pretreated with frequently used products. *Journal of Burn Care & Research*, 39(3), 413-422. <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000609>
- 47.** Tapking, C., Siegwart, L. C., Jost, Y., Hundeshagen, G., Kotsougiani-Fischer, D., Gazyakan, E., ... & Fischer, S. (2022). Enzymatic debridement in scalds is not as effective as in flame burns regarding additional eschar excision: A retrospective

matched-control study. *Burns*, 48(5), 1149-1154.
<https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.09.011>

48. KWA, Kelly AA, et al. Effective enzymatic debridement of burn wounds depends on the denaturation status of collagen. *Wound Repair and Regeneration*, 2020, 28.5: 666-675. <https://doi.org/10.1111/wrr.12827>
49. Wen, J., Johnson, K., & O'Boyle, C. P. (2022). Human cadaver model as a training tool for enzymatic burn debridement (Nexobrid®): A feasibility study. *Burns*, 48(7), 1706-1709. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2022.02.008>
50. Mataro, I., Giudice, G., Elia, R., D'Alessio, R., Maggio, G., Bianchi, F. P., ... & Vestita, M. (2021). The accuracy of burn depth diagnosis: Clinical assessment before and after enzymatic debridement. *Burns Open*, 5(4), 36-39. <https://doi.org/10.1016/j.burnso.2021.08.001>
51. Hofmaenner, D. A., Steiger, P., Schuepbach, R. A., Klinzing, S., Waldner, M., Klein, H., ... & Plock, J. A. (2021). Safety of enzymatic debridement in extensive burns larger than 15% total body surface area. *Burns*, 47(4), 796-804. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.10.012>