

# ESTUDO COMPARATIVO ENTRE TRATAMENTO CONVENCIONAL E TRATAMENTO COM HEPARINA TÓPICA PARA A ANALGESIA DE QUEIMADURAS

MARCOS GUILHERME PRAXEDES BARRETTO<sup>1</sup>, MARIA DA GRAÇA NASCIMENTO FIGUEIRA COSTA<sup>2</sup>, MARIA CRISTINA DO VALLE FREITAS SERRA<sup>3</sup>, JORGE BARROS AFIUNE<sup>4</sup>, HUGO EDUARDO PINHEIRO PRAXEDES<sup>5\*</sup>, EDUARDO PAGANI<sup>6\*</sup>

Trabalho realizado no Hospital de Restauração, PE, Hospital Cristo Redentor, RS e Hospital Municipal Souza Aguiar, RJ

## RESUMO

**OBJETIVOS.** Este estudo prospectivo, randomizado, aberto e controlado por comparador ativo teve o objetivo de avaliar a eficácia analgésica e tolerabilidade da heparina não-fracionada administrada topicamente no tratamento de queimaduras.

**MÉTODOS.** Cinquenta e oito pacientes do sexo masculino ou feminino foram randomizados para tratamento convencional (C) ou tratamento com heparina tópica (HT). Foram incluídos pacientes com: idade entre 18 e 55 anos, queimaduras de 2º e 3º graus por fogo ou escaldamento em 10% a 30% da superfície corpórea (SC), sem história de diáteses hemorrágicas ou hipersensibilidade à heparina e com área queimada em 3º grau menor de 10% da SC. O grupo C realizou periodicamente balneoterapia terapêutica para desbridamento das lesões seguida de curativos com sulfadiazina de prata. O grupo HT realizou o primeiro desbridamento e teve suas áreas queimadas deixadas expostas para receber três vezes ao dia heparina não fracionada em spray na dose de 4200 UI para cada 1% de SC queimada. A eficácia analgésica foi avaliada nos 38 pacientes que completaram o estudo pela demanda de medicamentos analgésicos e pela Escala Analógico Visual de Dor (EAV). A tolerabilidade foi avaliada nos 58 pacientes randomizados pela incidência comparativa de reações adversas nos dois grupos.

**RESULTADOS.** O grupo HT solicitou menos analgésicos (11,83 ± 9,38 por paciente no grupo HT contra 33,35 ± 20,63 no grupo C, p<0,01), referiu menos dor pela EAV, apresentou menos febre e mais sangramento que o grupo C. Não houve diferença na incidência de infecção local, septicemia e nos exames de segurança.

**CONCLUSÃO.** O esquema HT apresentou eficácia analgésica superior ao esquema C sem problemas importantes de tolerabilidade.

**UNITERMOS:** Queimaduras. Heparina. Analgesia.

## \*Correspondência:

Cristália Prod. Quím.  
Farmacêuticos Ltda  
Av. Corifeu de Azevedo  
Marques, 1847 - Butantã  
São Paulo - SP  
CEP: 05581-001

## INTRODUÇÃO

O tratamento atual de queimaduras de segundo e terceiro graus é complexo, incômodo para o paciente e custoso para o sistema de saúde<sup>1,2,3</sup>. A mortalidade por queimaduras em nosso meio é estimada em 5% a 8,4% para queimaduras em geral<sup>4,5</sup> e até 55% para queimaduras em mais de 30% da superfície corpórea<sup>6</sup>. As sequelas deixadas afetam a qualidade de vida e produzem impactos emocionais e sociais duradouros nos pacientes. O desenvolvimento de novos recursos de tratamento poderia modificar esse quadro.

A heparina tem sido usada para tratar queimaduras há décadas<sup>7</sup>, mas pela falta de estudos clínicos bem controlados

esta indicação é pouco difundida. Sua ação sobre a queimadura provavelmente deriva de propriedades anti-inflamatórias e angiogênicas que independem da conhecida ação anticoagulante<sup>8,9</sup>. A ação anti-inflamatória decorre da inativação de citocinas pró-inflamatórias como o TNF-alfa<sup>10</sup>, selectinas secretadas por leucócitos como o CD11b<sup>11,12</sup>, integrinas como o CAM-1<sup>13</sup> e atenuação da ativação do complemento<sup>14</sup>. O efeito angiogênico deriva da interação com o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF)<sup>15,16</sup> e com fatores de crescimento dos fibroblastos (FGFs)<sup>17,18</sup>.

Animais submetidos a queimaduras térmicas experimentais e tratados com heparina tiveram resolução mais rápida de seus ferimentos<sup>19,20</sup>. Diversos estudos clínicos realizados

1. Médico, especialista em cirurgia plástica e chefe do Centro de Tratamento de Queimados do Hospital da Restauração, Recife, PE

2. Médica, especialista em cirurgia plástica e coordenadora do Serviço de Queimados do Hospital Cristo Redentor, Porto Alegre, RS

3. Médica mestre em pediatria e chefe do Centro de Tratamento de Queimados do Hospital Municipal Souza Aguiar, Rio de Janeiro, RJ

4. Médico, especialista em pneumologia e diretor médico do Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, São Paulo, SP

5. Médico, especialista em anestesiologia e cardiologia e gerente médico de farmacovigilância do Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, São Paulo, SP

6. Médico, doutor em ciências e gerente médico de pesquisa clínica do Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, São Paulo, SP

com heparina em queimaduras apresentados em simpósios e congressos foram publicados em anais e são acessíveis somente na forma de resumos<sup>21</sup>. No conjunto, cerca de 230 pacientes com queimaduras de 2º e 3º graus atingindo entre 15% e 80% da superfície corpórea já foram tratados com heparina tópica, sistêmica ou ambas. Esses estudos indicaram que a heparina oferece um novo sistema de tratamento de queimaduras no qual os ferimentos são deixados abertos, diminuindo a necessidade de balneoterapia, desbridamentos cirúrgicos e trocas de curativos.

Este estudo foi realizado com o objetivo de confirmar essas informações no contexto de um protocolo de pesquisa clínica com metodologia padronizada e realizado em conformidade com as boas práticas clínicas. Foram comparados dois sistemas de tratamento para queimaduras: o convencional e o baseado no uso da heparina tópica quanto aos efeitos analgésicos e tolerabilidade.

## CASUÍSTICA

Foram randomizados 58 pacientes de ambos os sexos com idade entre 18 e 55 anos, vítimas de queimaduras de 2º grau em 10% a 30% da superfície corpórea causadas por fogo ou escaldamento e atendidos até 48 horas após o acidente. Os critérios de exclusão foram: queimadura de 3º grau em área superior a 10% da superfície corpórea, queimaduras químicas ou elétricas, politraumatismo ou lesões associadas que elevassem a morbidade, antecedentes pessoais ou familiares de diáteses hemorrágicas ou intolerância à heparina, sangramento ativo, alterações da pele anteriores à queimadura, gestação, alterações dos exames de segurança na inclusão: TTPA, creatinina, Na, K e ALT fora dos limites da normalidade; hemoglobina < 10 mg/dl; plaquetas < 150.000/ml e hemoglobina glicada > 8,5 %.

A análise de eficácia baseou-se nos dados de 38 pacientes que concluíram o estudo e cumpriram todos os procedimentos especificados no protocolo (população per protocol). A análise de tolerabilidade baseou-se nos dados de todos os 58 pacientes randomizados (população intend to treat).

## MÉTODOS

Este estudo foi conduzido em três centros especializados no atendimento a queimados no Brasil em conformidade com todas as normas éticas aplicáveis. Os pacientes elegíveis foram submetidos a analgesia, sedação ou anestesia, limpeza do ferimento, remoção de tecidos desvitalizados e vacinação antitetânica.

Depois da assinatura do Termo de Consentimento, os pacientes recebiam um número indicativo de sua ordem de inclusão no centro. A cada número correspondia um grupo de randomização estabelecido previamente por sorteio. O sorteio foi realizado em blocos de quatro pacientes assegurando-se que entre os pacientes de números um a quatro haveria dois submetidos a tratamento convencional e dois submetidos a tratamento com heparina tópica. O mesmo se aplica aos pacientes de números cinco a oito e assim por diante.

Os pacientes randomizados para tratamento convencional (grupo C) receberam balneoterapia e curativos com sulfadiazina de prata trocados sob analgesia com periodicidade definida por cada centro conforme autorizado pelo protocolo.

Os pacientes randomizados para heparina tópica (grupo HT) tiveram seus ferimentos deixados abertos e receberam 4.200 UI

de heparina para cada 1% de superfície corpórea afetada três vezes ao dia, até a formação das crostas. O estudo utilizou heparina não-fractionada em spray na concentração de 10.000 UI por mL. Cada jato dispensa 0,14 mL do produto (1.400 UI de heparina).

Os pacientes do grupo HT não eram submetidos à balneoterapia, mas recebiam cuidados diários de higiene no leito. Após alguns dias, alguns pacientes desse grupo passaram a tomar banhos higiênicos de chuveiro com assistência mínima e sem necessidade de analgesia especial.

Todos os pacientes receberam: analgesia por demanda, geralmente feita com morfina (0,05 mg/kg) associada à dipirona (7 mg/kg) por via intravenosa; 750 mg de paracetamol por via oral caso apresentassem febre sem dor e 5.000 UI de heparina por via subcutânea de 12 em 12 horas durante todo o período de internação para profilaxia de tromboembolismo.

Outros medicamentos, hemoderivados, procedimentos e sondagens foram administrados a todos os pacientes sempre que necessário. Todos os pacientes foram monitorados para as alterações laboratoriais mais frequentemente associadas ao uso de heparina: aumento do TTPA, trombocitopenia, hepatotoxicidade e hipercalemia.

A meta primária foi a eficácia analgésica da heparina avaliada pela demanda de analgésicos e pela resposta à Escala Analógico Visual de Dor<sup>22,23</sup>. A demanda de analgésicos correspondeu ao número de solicitações realizadas pelo paciente a cada dia de internação. Nela foram incluídos todos os medicamentos solicitados pelo paciente e prontamente administrados com finalidade analgésica. O paracetamol indicado apenas para a febre não foi incluído nessa tabulação. A EAV era respondida pela manhã, após a higiene no leito, à noite e imediatamente antes de cada administração dos medicamentos analgésicos solicitados pelos pacientes.

A meta secundária foi a tolerabilidade da heparina em todos os pacientes que receberam tratamento. Foram comparadas a incidência de eventos adversos e a evolução dos exames de segurança.

## RESULTADOS

O grupo HT solicitou menos analgésicos que o grupo C em todos os dias da internação. Esta diferença foi estatisticamente significativa na maioria dos dias tabulados individualmente e na somatória das solicitações de cada paciente durante a internação (tabela 1).

A resposta à EAV foi avaliada pela média das respostas dadas a cada dia por cada paciente (três medidas de rotina e eventuais medidas antes da administração de analgésicos). O grupo HT apresentou valores menores que o grupo C em todos os dias de internação. Esta diferença foi estatisticamente significativa em vários dias de tratamento (Tabela 2). A análise das respostas à EAV somente pela manhã, somente à noite, somente após a higiene não trouxe informações diferentes das já mostradas pela média diária. A EAV respondida no momento das solicitações de analgésicos mostrou valores geralmente entre quatro e seis e também não diferiu entre os grupos.

A incidência de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos. No grupo HT 26 pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso (81,3% de 32 pacientes) contra 21 pacientes no grupo C (80,8% de 26 pacientes) (Qui quadrado  $p=0,7716$ ; não significativo).

**Tabela 1 - Solicitações diárias de analgésicos de resgate**

Dia	Heparina	Convencional	MW
1	1,39 ± 1,24 (18)	2,75 ± 1,12 (20)	p<0,01
2	0,78 ± 1,06 (18)	2,50 ± 1,39 (20)	p<0,01
3	1,28 ± 1,41 (18)	2,60 ± 1,46 (20)	p<0,01
4	1,00 ± 1,37 (18)	1,80 ± 1,11 (20)	p<0,05
5	1,17 ± 1,34 (18)	2,45 ± 2,32 (20)	p<0,01
6	0,83 ± 0,92 (18)	1,75 ± 1,07 (20)	p<0,05
7	0,78 ± 0,73 (18)	1,65 ± 1,18 (20)	p<0,05
8	0,89 ± 0,96 (18)	2,00 ± 1,62 (20)	p<0,05
9	0,67 ± 0,91 (18)	2,00 ± 1,41 (19)	p<0,01
10	0,63 ± 0,81 (16)	2,00 ± 1,37 (18)	p<0,01
11	0,67 ± 0,90 (15)	1,44 ± 1,25 (18)	ns
12	0,36 ± 0,63 (14)	2,31 ± 1,96 (16)	p<0,01
13	0,23 ± 0,60 (13)	1,94 ± 1,84 (16)	p<0,01
14	0,25 ± 0,45 (12)	1,60 ± 1,50 (15)	p<0,05
15	0,42 ± 0,90 (12)	1,78 ± 1,48 (14)	p<0,05
16	0,50 ± 0,76 (08)	1,54 ± 1,61 (13)	ns
17	0,33 ± 0,82 (06)	1,18 ± 1,08 (11)	ns
18	0,20 ± 0,45 (05)	1,22 ± 1,30 (09)	ns
19	0,67 ± 0,58 (03)	1,25 ± 1,89 (04)	ns
20	0,00 ± 0,00 (02)	1,25 ± 0,50 (04)	ns
21	0,00 ± 0,00 (02)	1,00 ± 0,82 (04)	ns
<b>Total</b>	<b>11,83 ± 9,38 (20)</b>	<b>33,35 ± 20,63 (20)</b>	<b>p&lt;0,01</b>

O número de solicitações de medicamentos analgésicos ocorrida a cada dia é expresso em média ± desvio padrão (número de pacientes ainda no estudo). MW: significância estatística no teste de Mann-Whitney; Total: média do somatório das solicitações de cada paciente durante a internação; NS: diferença estatisticamente não significante.

A Tabela 3 mostra que o grupo HT apresentou menos febre e mais sangramento que o grupo C. Os grupos não diferiram quanto à evolução do TTPA, contagem de plaquetas, TGP e K (exceto o K no sexto dia de internação). Não houve diferença no consumo de hemoderivados entre os dois grupos.

Quando administrada sobre áreas queimadas em 2º grau, a heparina levou ao aparecimento de pequenos pontos de sangramento associados a exudato de aparência sero-hemática. A partir do segundo dia de internação, os pacientes do grupo HT evoluíram com crostas espessas de aparência sero-hemática sobre o local queimado. As crostas desprenderam-se espontaneamente entre o sétimo e décimo dias de internação. Embora esse dado não tenha sido tabulado de forma objetiva, a impressão subjetiva dos autores é que a qualidade da restauração da pele não foi pior e pode ter sido melhor no grupo HT que no grupo C.

Em duas situações houve necessidade de intervenção médica

**Tabela 2 - Escala Visual Analógica**

Dia	Heparina	Convencional	MW
1	1,15 ± 1,18 (18)	2,78 ± 1,92 (20)	p<0,01
2	0,99 ± 1,12 (18)	2,05 ± 1,41 (20)	p<0,05
3	1,46 ± 1,68 (18)	2,38 ± 1,36 (20)	ns
4	0,96 ± 1,20 (18)	1,82 ± 1,50 (20)	ns
5	1,48 ± 1,76 (18)	2,35 ± 1,45 (20)	p<0,05
6	0,93 ± 0,98 (18)	1,79 ± 1,23 (20)	p<0,05
7	0,74 ± 0,81 (18)	1,59 ± 1,25 (20)	p<0,05
8	0,73 ± 0,72 (18)	1,83 ± 1,79 (20)	ns
9	1,13 ± 1,31 (18)	1,72 ± 1,57 (19)	ns
10	0,85 ± 0,96 (16)	1,98 ± 1,76 (18)	p<0,05
11	0,80 ± 1,05 (15)	1,57 ± 1,61 (18)	ns
12	0,57 ± 1,10 (14)	1,86 ± 1,80 (16)	p<0,05
13	0,35 ± 0,55 (13)	1,89 ± 1,95 (16)	p<0,01
14	0,38 ± 0,56 (12)	1,42 ± 1,54 (15)	ns
15	0,28 ± 0,70 (12)	1,88 ± 1,64 (14)	p<0,05
16	0,41 ± 0,84 (08)	1,29 ± 1,35 (13)	ns
17	0,28 ± 0,69 (06)	1,29 ± 1,44 (10)	ns
18	0,46 ± 1,03 (05)	1,36 ± 1,37 (09)	ns
19	0,00 ± 0,00 (03)	1,33 ± 1,53 (03)	ns
20	0,00 ± 0,00 (02)	1,50 ± 0,50 (03)	ns
21	0,00 ± 0,00 (02)	1,07 ± 0,12 (03)	ns

O valor numérico da Escala Analógica Visual de Dor a cada dia é expresso em média ± desvio padrão (número de pacientes ainda no estudo). Esses dados são calculados levando-se em conta as três respostas diárias efetuadas de rotina (manhã, banho e noite) e as eventuais respostas obtidas no momento da solicitação de analgésicos de todos os pacientes que ainda permaneciam no estudo. MW: significância estatística no teste de Mann-Whitney; Total: média do somatório das solicitações de cada paciente durante a internação. NS: diferença estatisticamente não significante.

para a ruptura das crostas: quando apresentaram flutuação, para a drenagem de secreções e quando se formaram sobre superfícies articulares, pois reduziam a mobilidade do paciente e rompiam-se lentamente causando dor e sangramento. Por esse motivo, quatro pacientes do grupo HT foram descontinuados do estudo.

Houve um óbito no grupo HT causado por hérnia tentorial: um paciente de 39 anos, sexo masculino, vítima de explosão de botijão de gás que evoluiu com hipertensão intracraniana por traumatismo crânio-encefálico. Os investigadores concluíram unanimemente que a heparina tópica não causou nem contribuiu para o óbito.

## DISCUSSÃO

Este estudo acompanhou dois grupos de pacientes vítimas de queimaduras por fogo ou escaldamento: um tratado de forma convencional e o outro tratado com heparina tópica seguindo rotinas

**Tabela 3 - Frequência dos eventos adversos**

Evento Adverso	Heparina Tópica		Convencional		T Fisher
	n	%	n	%	
Anemia	0	0%	1	3,8%	ns
Broncoespasmo	0	0%	1	3,8%	ns
Coma	1	3,1%	0	0%	ns
Constipação	0	0%	1	3,8%	ns
Dor local	3	9,4%	0	0%	ns
Elevação de TGP	3	9,4%	2	7,7%	ns
Febre	2	6,3%	9	34,6%	p<0,01
Fotofobia	1	3,1%	0	0%	ns
Hipertensão	2	6,3%	3	11,5%	ns
Hematúria	2	6,3%	0	0%	ns
Infecção local	15	46,9%	14	53,8%	ns
Plaquetose	1	3,1%	1	3,8%	ns
Prurido	4	12,5%	2	7,7%	ns
Sangramento	6	18,8%	0	0%	p<0,05
Septicemia	9	28,1%	8	30,8%	ns
Vômito	1	3,1%	0	0%	ns

Número e porcentagem de pacientes que apresentaram cada evento adverso. No grupo heparina, foram incluídos 32 pacientes e no grupo convencional, 26 pacientes. T Fisher significância estatística no teste exato de Fischer. ns: diferença estatisticamente não significante.

diferentes. As diferenças na rotina de tratamento impediram a realização de estudo duplo cego, motivo pelo qual os pesquisadores optaram pela realização de estudo aberto, randomizado, controlado por comparador ativo.

O grupo HT apresentou valores menores para a EAV em todos os dias de internação. Essa diferença atingiu significância estatística na maioria dos dias e reveste-se de grande importância em função da dificuldade técnica em ser demonstrada na presença do esquema analgésico eficaz administrado a todos os pacientes por motivos éticos. A média diária de solicitações de analgésicos foi sempre menor no grupo HT. Essa diferença foi significativa na maioria dos dias e na somatória das solicitações de cada paciente. A associação desses dois parâmetros deve ser considerada clara evidência da superioridade analgésica do esquema HT, pois os pacientes desse grupo relataram menos dor mesmo consumindo menor quantidade de analgésicos.

Não houve problemas importantes de tolerabilidade no grupo HT em relação ao grupo C. Cerca de 80% dos pacientes de ambos os grupos apresentaram eventos adversos, o que é esperado em casos de queimaduras com indicação de internação.

A tabulação individualizada de cada evento revelou que o grupo HT apresentou mais sangramento que o grupo C. Isso é esperado em função da ação anticoagulante da heparina. Isto ocorreu apenas no local da administração. Não foram observados sangramentos à distância em locais que não receberam a administração do fármaco.

Os episódios de sangramento foram leves e ocorreram principalmente quando se aplicou a heparina sobre queimaduras associadas a ferimentos corto-contusos, ocorridos no

contexto de politraumatismos ou durante a ruptura das crostas sero-hemáticas formadas sobre superfícies articulares. Tais sangramentos foram motivo da descontinuação do estudo para quatro pacientes. Com o desenvolvimento do estudo e melhor compreensão das particularidades do sistema HT, as crostas formadas sobre superfícies articulares passaram a ser rompidas pelos investigadores e os sangramentos foram reduzidos.

O grupo HT apresentou menos febre que o grupo C e a incidência de infecção local e de septicemia foi idêntica nos dois grupos. Isso indica que o sistema HT não levou a aumento da incidência de infecções locais ou sistêmicas, apesar de manter as lesões descobertas.

Todos os pacientes foram monitorados para as alterações laboratoriais mais frequentemente associadas ao uso de heparina: aumento do TTPA, trombocitopenia, hepatotoxicidade e hipercalemia. Em todos esses parâmetros o grupo HT não foi pior que o grupo C. Estes dados permitem concluir que a população submetida ao sistema HT não apresentou alterações devidas à atividade anticoagulante da heparina (TTPA), nem alterações em parâmetros bioquímicos que pudessem ser devidas ao fármaco (K, TGO e plaquetas). É possível inferir que a ação sistêmica da heparina, aplicada nas condições deste estudo, não foi clinicamente relevante.

## CONCLUSÃO

O sistema de tratamento de queimaduras baseado na administração tópica de heparina apresentou evidências de superioridade analgésica sobre o sistema C sem problemas importantes de tolerabilidade, quando acompanhado adequadamente.

Há elementos sugestivos de que o esquema HT possa trazer economia para o sistema de saúde e mais conforto para o paciente em relação ao esquema C. Estudos desenhados especificamente para comprovar estes desfechos são sugeridos.

A impressão subjetiva dos autores é que a qualidade da pele recém-formada pode ter sido melhor no grupo HT que no grupo C e sugerem estudos específicos para avaliação deste parâmetro.

Por fim, em função das características do sistema de tratamento com heparina tópica em spray (simplicidade e comodidade) sua incorporação à rotina dos centros de queimaduras pode ser benéfica para o paciente e muito interessante, do ponto de vista farmacoeconômico, para o sistema de saúde.

## SUPORTE FINANCEIRO:

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, São Paulo - SP

**Conflito de interesse:** Jorge Barros, Hugo E. Praxedes, Eduardo Paganini são médicos colaboradores do Laboratório Cristália, que fabrica o spray de heparina avaliado neste estudo.

## SUMMARY

### COMPARATIVE STUDY OF CONVENTIONAL AND TOPICAL HEPARIN TREATMENTS FOR BURNS ANALGESIA

**OBJECTIVE.** This was a prospective, randomized, open-label study controlled by active comparator. The aim was to assess analgesic efficacy and overall tolerability of a burn treatment based on topic administration of unfractionated heparin.

**METHODS.** Fifty eight male or female patients were randomized for conventional treatment (group C) or topical heparin treatment (group TH). Ages of patients enrolled ranged from 18 to 55 years. They had 2nd and 3rd degree burns on 10% to 30% of the body surface (BS) caused by fire or scald, no hemorrhagic diseases, no hypersensitivity to heparin and less than 10% of the BS burned to 3rd degree. The group C had frequent debridement under anesthesia or analgesia and received silver sulfadiazine dressings. The group TH had the first debridement and their wounds left open to receive 4200 IU of unfractionated heparin topically for each 1% of burned BS, three times daily. Efficacy was evaluated from files of the 38 patients who completed the study according to demand of analgesic medications and response to the pain Visual Analog Scale (VAS). Tolerability was evaluated from the files of all 58 randomized patients by the comparative incidence of adverse reactions.

**RESULTS.** The group TH demanded less analgesic medications ( $11.83 \pm 9.38$  per patient against  $33.35 \pm 20.63$  for the C group,  $p < 0.01$ ), reported less pain in the VAS, had less fever and more bleeding than group C. There was no difference in the incidence of local infection, septicemia and safety exams.

**Conclusion.** The group TH presented less pain without important tolerability problems. [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(1): 51-5 ]

KEY WORDS: Burns. Heparin. Analgesia.

## REFERÊNCIAS

- Piccolo NS, Correa MD, Amaral CR, Leonardi DF, Novaes FN, Prestes MA, et al. Queimaduras. Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica. In: Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. [citado 2 mar 2009]. Disponível em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/083.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/083.pdf).
- Klein MB, Hollingworth W, Rivara FP, Kramer CB, Askay SW, Heimbach DM, Gibran NS. Hospital costs associated with pediatric burn injury. J Burn Care Res. 2008;29:632-7.
- Sanchez JL, Bastida JL, Martínez MM, Moreno JM, Chamorro JJ. Socio-economic cost and health-related quality of life of burn victims in Spain. Burns. 2008;34(7):975-81.
- Soares de Macedo JL, Santos JB. Nosocomial infections in a Brazilian Burn Unit. Burns. 2006;32:477-81.
- De-Souza DA, Manço AR, Marchesan WG, Greene LJ. Epidemiological data of patients hospitalized with burns and other traumas in some cities in the southeast of Brazil from 1991 to 1997. Burns. 2002;28:107-14.
- Ribeiro CA, Andrade C, Polanczyk CA, Clausell N. Association between early detection of soluble TNF-receptors and mortality in burn patients. Intensive Care Med. 2002;28:472-8.
- Saliba MJ. Heparin efficacy in burns: II. Human thermal burn treatment with large doses of topical and parenteral heparin. Aerospace Med. 1970;41:1302-6.
- Downing LJ, Strieter RM, Kadell AM, Wilke CA, Greenfield LJ, Wakefield TW. Low-dose low-molecular-weight heparin is anti-inflammatory during venous thrombosis. J Vasc Surg. 1998;28:848-54.
- Weber JR, Angstwurm K, Rosenkranz T, Lindauer U, Freyer D, Burger W, et al. Heparin inhibits leukocyte rolling in pial vessels and attenuates inflammatory changes in a rat model of experimental bacterial meningitis. J Cereb Blood Flow Metab. 1997;17:1221-9.
- Fujita M, Ishihara M, Ono K, Hattori H, Kurita A, Shimizu M, Mitsumaru A, Segawa D, Hinokiyama K, Kusama Y, Kikuchi M, Maehara T. Adsorption of inflammatory cytokines using a heparin-coated extracorporeal circuit. Artif Organs. 2002;26:1020-5.
- Salas A, Sans M, Soriano A, Reverter JC, Anderson DC, Pique JM, Panes J. Heparin attenuates TNF-alpha induced inflammatory response through a CD11b dependent mechanism. Gut. 2000;47:88-96.
- Nelson RM, Ceccconi O, Roberts WG, Aruffo A, Linhardt RJ, Bevilacqua MP. Heparin oligosaccharides bind L- and P-selectin and inhibit acute inflammation. Blood. 1993;82:3253-8.
- Peter K, Schwarz M, Conradt C, Nordt T, Moser M, Klüber W, et al: Heparin inhibits ligand binding to the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18). Circulation. 1999;100:1533-9.
- Plotz FB, Van Oeveren W, Hultquist KA, Miller C, Bartlett RH, Wildevuur CR. A heparin-coated circuit reduces complement activation and the release of leukocyte inflammatory mediators during extracorporeal circulation in a rabbit. Artif Organs. 1992;16:366-70.
- Folkman J, Shing Y. Control of angiogenesis by heparin and other sulfated polysaccharides. Adv Exp Med Biol. 1992;313:355-64.
- Fujiyama S, Matsubara H, Nozawa Y. Angiotensin AT(1) and AT(2) receptors differentially regulate angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis by modulating heparin binding-epidermal growth factor (EGF)-mediated EGF receptor transactivation. Circ Res. 2001;19: 88: 22-9.
- Rosengart TK, Budenbender KT, Duenas M, Mack CA, Zhang QX, Isom OW. Therapeutic angiogenesis: a comparative study of the angiogenic potential of acidic fibroblast growth factor and heparin. J Vasc Surg. 1997;26:302-12.
- Rizea Savu S, Silvestro L. Adhesion inhibition "in vitro" by heparin derivatives correlates with their activity on angiogenesis in mice. J Cell Mol Med. 2003;7:187-91.
- Saliba MJ, Griner LA. Heparin efficacy in burns: I. Significant early modification of experimental third degree guinea pig thermal burn and ancillary findings. Aerospace Med. 1970;41:179-87.
- Cen Y, Luo P, Yan X. The effect of heparin on the deep second-degree burn in scalded rats. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2001;17:174-6
- Beneficial effects of topical heparin in burn wound healing. In: Proceedings of the First International Meeting on the Effects of Heparin the Treatment of in Burns. San Diego; 1994.
- Jensen MP, Miller L, Fisher LD. Assessment of pain during medical procedures: a comparison of three scales Clin J Pain. 1998;14: 343-9
- Breivick EK, Björnsson GA, Skovlund E. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. Clin J Pain. 2000;16:22-8

---

Artigo recebido: 08/05/09  
Aceito para publicação: 04/10/09

---