

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

ILLYMACK CANEDO FERREIRA DE ARAUJO

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E DUPLO CEGO DE CURATIVOS
BIOATIVOS: COLA DE FIBRINA VERSUS GEL DE PAPAÍNA® NO
PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS CRÔNICAS DE
ETIOLOGIA VENOSA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Bases Gerais da Cirurgia da Faculdade de
Medicina de Botucatu - UNESP para obtenção do
título de Doutor.

Orientador: Prof . Dr. Winston Bonetti Yoshida
Co-orientadora: Profª . Drª. Luciana P.F. Abbade
Colaborador: Profª . Drª. Elenice Deffune

Botucatu – SP
2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Araújo, Illymack Canedo Ferreira

Estudo comparativo randomizado e duplo cego de curativos bioativos: Cola de fibrina *versus* Gel de papaína[®] no processo de cicatrização de úlceras crônicas de etiologia venosa/Illymack Canedo Ferreira de Araújo. – Botucatu, 2012

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2012

Orientador: Winston Bonetti Yoshida

Co-orientador: Luciana Patrícia Fernandes Abadde

Capes: 40101029

Palavras chave: Cicatrização de feridas; úlcera varicosa; medicamentos hemoderivados; Papaína

Os textos correspondentes à seguinte Tese de Doutorado foram elaborados de acordo com a recomendação da coordenação do Curso de Pós-graduação da UNESP, tendo como objetivo facilitar a publicação dos trabalhos.

A dissertação foi subdividida em dois artigos: o primeiro redigido como um artigo de revisão, intitulado: “DOENÇA VENOSA CRÔNICA E ÚLCERA VENOSA: EPIDEMIOLOGIA, FATORES DE RISCO, ETIOPATOGENIA, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO, MÉTODOS AUXILIARES DO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO E O CICLO PERNICIOSO DA ÚLCERA VENOSA” e o segundo redigido conforme um artigo original denominado “ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E DUPLO CEGO DE CURATIVOS BIOATIVOS: COLA DE FIBRINA *VERSUS* GEL DE PAPAÍNA® NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS CRÔNICAS DE ETIOLOGIA VENOSA”.

Conflitos de Interesse:

- Não houve conflitos de interesse.

*A minha mãe **Vicentina** exemplo de luta e perseverança. Que me deu o dom mais precioso do universo: A vida. Abriu as portas do meu futuro, iluminando meu caminho com a luz mais brilhante que pode encontrar o estudo. Não foi apenas mãe, mas amiga e companheira, compartilhando com meus ideais não me deixando desanimar mesmo quando o estudo parecia um fardo pesado demais.*

*Aos meus grandes amores, meus filhos, **João Pedro** e **André Luiz** pela honra de poder tê-los ao meu lado e ao meu marido com quem divido todos os meus momentos. Obrigado pelo carinho, amizade, companheirismo e compreensão. Ao lado de vocês nenhum obstáculo foi tão grande que não pudesse ser transposto, nenhum momento foi tão difícil que não pudesse ser superado. Perdoem-me pela ausência e pelos muitos momentos de impaciência.*

Amo vocês!

A Dr^a Elenice Deffune

Dr^a mesmo distante mantenho meus pensamentos em ti e peço a Deus que a ilumine neste novo desafio.

“As pessoas entram em nossa vida por acaso, mas não é por acaso que elas permanecem”. Obrigada por ter escolhido a mim, entre tantas outras pela oportunidade de chegar onde hoje estou.

A Deus

Agradeço pela benção da reencarnação e pelos novos desafios. E a minha mentora, anjo protetor, por estar sempre ao meu lado.

Pegadas na areia

Uma noite eu tive um sonho

Sonhei que estava andando com o Senhor, e através do céu passavam cenas da minha vida. Para cada cena que se passava percebi que eram deixados dois pares de pegadas na areia: um era o meu e o outro do Senhor. Quando a última cena da minha vida passou diante de nós, olhei para trás, para as pegadas na areia, e notei que, muitas vezes, no caminho da minha vida, havia apenas um par de pegadas na areia. Notei, também, que isso aconteceu nos momentos mais difíceis e angustiosos do meu viver.

Isso entristeceu-me deveras, e perguntei então ao Senhor: - Senhor, Tu me disseste que, uma vez que eu resolvi Te seguir, Tu andarias sempre comigo, mas notei que , durante as maiores atribulações do meu viver, havia na areia dos caminhos da vida apenas um par de pegadas. Não compreendo por que, nas horas que eu mais necessitava de Ti. Tu me deixaste.

O Senhor me respondeu: - Meu precioso filho, Eu te amo e jamais te deixaria nas horas de tua prova e do teu sofrimento. Quando viste na areia apenas um par de pegadas, foi exatamente aí que Eu, nos braços te carreguei..."

Autor desconhecido

As pessoas que estão nestas páginas, com toda certeza tem seus corações iluminados com alegria, pois todos contribuíram para a realização deste trabalho. Cada qual a sua maneira. Não sei se saberei expressar toda a minha gratidão para com a minha formação profissional e crescimento pessoal.

*Ao Dr. **Sidinei Lastória** agradeço pela oportunidade.*

*Ao meu orientador Dr. **Winston Bonetti Yoshida** pela presença marcante, o olhar detalhista, mas extremamente construtivo. Obrigada pelos detalhes minuciosos.*

*A minha co-orientadora Dr^a **Luciana Patrícia Fernandes Abadde** por ser quem ela é. Obrigado por compartilhar seu conhecimento, pela atenção e o carinho, pelo estímulo constante e o ombro amigo.*

*Ao Dr. **Hélio A. Miot** do Departamento de Dermatologia pelas orientações e sugestões realizadas em minha banca de qualificação e pela disponibilidade, atenção e discussões que foram muito importantes para a finalização deste trabalho.*

*A Dr^a **Lídia R. de Carvalho**, pela análise estatística*

A equipe do laboratório de Imunohistoquímica pelo preparo das lâminas e em especial ao funcionário Marcos Franchi.

*A Dr^a **Mariângela E. A. Marques** pela disponibilidade e atenção e elaboração de protocolo para o preparo das lâminas com anticorpo monoclonal anti-CD34.*

A equipe do Laboratório de Biologia Celular por receber os pacientes e contribuir com a realização deste trabalho. Sem vocês a randomização, o protocolo duplo cego e a entrega de potes não seriam possíveis. “Mari” obrigada por tudo!

*A Dr^a **Rosana Ferreira Rossi** pela dedicação e atenção na manipulação dos “géis”. “Obrigada por cada pote”, pois sei o quanto é trabalhoso.*

*A equipe de funcionários do Ambulatório dermatologia que sempre me acolheram tão bem. Enfermeira **Karen**, técnicos de enfermagem: **Maria de Lourdes**, **Cidinha** e **Maria**.*

***Maria** obrigada pelo café e pela companhia durante o almoço.*

Aos residentes médicos obrigada pelo auxílio.

***Celminha**.... Não me esqueci de você. Obrigada pela paciência, pelos prontuários e pela companhia durante estes três anos. Já estou com saudades.*

*Ao Dr. **Matheus Bertanha** pela atenção, disponibilidade e auxílio na fase final do desenvolvimento do estudo.*

*Aos funcionários do Departamento de Cirurgia e Ortopedia em especial a **Luana** (secretária da Pós-graduação), **Simone** e **Levi** do Departamento de Dermatologia. Sempre atenciosos e dispostos a auxiliar no que fosse preciso.*

*Aos funcionários do Laboratório vascular **Terezinha** e **Lucas** pela atenção e a gentileza.*

*Aos funcionários da Secretaria de Pós-graduação **Regina** e **Natanael** obrigada por tudo. Tenho muita admiração por vocês.*

*A Professora **Maria Aparecida Gamper** pela amizade e o carinho. “Chefe” obrigado pela flexibilidade nos horários.*

*Ao Professor **Cristiano José Mendes** pela amizade e o respeito. “Chefe” obrigado por compreender a minha necessidade de afastamento para a finalização da tese.*

*Aos meus colegas de trabalho obrigado pelo estímulo e preocupação com as minhas idas e vindas de Botucatu. Obrigada pelo apoio e o carinho após o acidente. **Silvia**, **Mônica Ricarte** e **Luciana Massaro** obrigada pelas “trocas”. Espero que possamos trabalhar juntos por muito tempo. Professora **Raquel** já estou com saudades...*

*A minha amiga de longa data **Elaine** obrigada pela sua amizade e pelo exemplo de vida.*

Aos professores que fizeram parte da banca avaliadora deste estudo. Meus sinceros agradecimentos pela disponibilidade e atenção dedicada.

Sou privilegiada por ter tantas pessoas a agradecer.



Homenagem

Homenagem aos queridos pacientes

Agradeço a todos os pacientes que carinhosamente me estenderam as mãos e acreditaram na proposta deste estudo e que com seu infortúnio, tiveram um papel importantíssimo em meu aprendizado possibilitando chegar ao final de mais uma etapa de minha vida, ofereço uma parte de minha conquista e o meu eterno obrigado. Que Deus os abençoe.

A gente pode morar numa casinha mais ou menos, numa cidade mais ou menos e até ter um governo mais ou menos. A gente pode olhar em volta e sentir que tudo está mais ou menos...

A gente pode dormir numa cama mais ou menos, comer um feijão mais ou menos, ter um transporte mais ou menos e até ser obrigado a acreditar mais ou menos no futuro.

A gente poder olhar em volta e sentir que tudo está mais ou menos.

Tudo bem!

O que agente não pode mesmo, nunca, de jeito nenhum... é amar mais ou menos, sonhar mais ou menos, ser amigo mais ou menos, ter fé mais ou menos e acreditar mais ou menos.

Senão a gente corre o risco de se tornar uma pessoa mais ou menos.

Chico Xavier

DVC:	Doença venosa crônica
UV:	Úlcera venosa
TVP:	Trombose venosa profunda
DM:	Diabetes Melitus
HAS:	Hipertensão arterial sistêmica
FLV:	Fator V de Leiden
SAF:	Síndrome do anticorpo antifosfolipídio
DOC:	Doppler ultra-som de ondas contínuas
MD:	Mapeamento Duplex
PGA:	Plestimografia a ar
PVA:	Pressão venosa ambulatorial
FPG:	Fotoplestimografia
ITB:	Índice tornozelo braquial
FE:	Fração de ejeção
FVR:	Fração de volume residual
IVE:	Índice de enchimento venoso
PLU:	Preparo do leito da úlcera
UC:	Úlcera crônica
IL1:	Interleucina I
TGF- α :	Fator de crescimento transformador alfa
TGF- β :	Fator de crescimento transformador beta
PDGF:	Fator de crescimento derivado de plaquetas
FGF	Fator de crescimento derivado de fibroblasto
IGFBP-3	Fator de crescimento semelhante à insulina proteína 3 de ligação
MEC:	Matriz extracelular
PS:	Pronto socorro
PA:	Pronto atendimento
UBS:	Unidade Básica de Saúde
SUS:	Sistema único de saúde
MMP:	Metaloproteinases
FN:	Fibronectina
TSP:	Trombospondina
VN:	Vitronectina

PAI: Ativador do plasminogênio

Gfib: Grupo fibrina

Gpap: Grupo papaína

Gc: Grupo controle

Capítulo I – ARTIGO DE REVISÃO

Doença venosa crônica e úlcera venosa: epidemiologia, fatores de risco, etiopatogenia, manifestações clínicas, diagnóstico, métodos auxiliares do processo de cicatrização e o ciclo pernicioso da úlcera venosa.	28
Resumo.....	30
Abstract	31
1. Introdução.....	32
2. Epidemiologia.....	33
3. Fatores de Risco	33
a. Idade.....	33
b. Sexo.....	34
c. Número de gestações e partos.....	34
d. Raça.....	34
e. Obesidade.....	34
f. Postura ortostática.....	34
g. Nível socioeconômico e de escolaridade.....	35
h. Antecedentes pessoais de TVP no membro inferior.....	35
i. Antecedentes pessoais de DM e HAS e historia familiar de DVC	36
4. Etiopatogenia e manifestações clínicas.....	36
5. Diagnóstico das doenças venosas.....	39
6. Métodos auxiliares do processo de cicatrização.....	41
7. Ciclo pernicioso da úlcera venosa.....	46
8. Conclusão.....	49
9. Referências.....	49

Capítulo II – ARTIGO ORIGINAL

Ensaio clínico randomizado e duplo cego de curativos bioativos: Cola de fibrina versus Gel de papaína® no processo de cicatrização de úlceras crônicas de etiologia venosa	55
<i>Resumo</i>	57
<i>Abstract</i>	58
<i>1. Introdução</i>	59
<i>2. Metodologia</i>	61
<i>3. Resultados</i>	66
<i>4. Discussão</i>	75
<i>5. Conclusões</i>	79
<i>6. Referências</i>	80
<i>Anexo</i>	84
<i>Apêndice</i>	87

Capítulo I – ARTIGO DE REVISÃO

Doença venosa crônica e úlcera venosa: epidemiologia, fatores de risco, etiopatogenia, manifestações clínicas, diagnóstico, métodos auxiliares do processo de cicatrização e o ciclo pernicioso da úlcera venosa.

Figura 1	Alterações típicas da DVC. Lâmina A: Veias varicosas, Lâmina B: Hiperpigmentação ou Dermatite Ocre, Lâmina C: Corona phlebectasica	37
Figura 2	Alterações típicas da DVC. A: Dermatite de estase, B: Lipodermatoesclerose aguda, C: Lipodermatoesclerose crônica.....	37
Figura 3	Alterações típicas da DVC/ úlcera venosa. A: úlcera única (leito raso, bordas lisas e irregulares), B: múltiplas úlceras, C Eritema e descamação ao redor da úlcera caracterizando o eczema ou dermatite de estase.....	38
Figura 4	A:Úlcera venosa crônica com aspecto de não evolução do processo de cicatrização: bordas descoladas ao leito da úlcera e bordas subminada, B:Úlcera venosa crônica em cicatrização: leito com tecido de granulação (vermelho vivo) e bordas coladas ao leito da úlcera e em avanço para o centro.....	44
Figura 5	A esquerda organograma representativo do “Ciclo pernicioso da úlcera venosa”, a direita situação ideal de atendimento	47

Capítulo II – ARTIGO ORIGINAL

Estudo comparativo randomizado e duplo cego de curativos bioativos: Cola de fibrina versus Gel de papaína® no processo de cicatrização de úlceras crônicas de etiologia venosa

Figura 1	Representação da medida áreas das úlceras em relação ao DM e o intervalo avaliação.....	68
Figura 2	Distribuição das áreas das úlceras (cm ²) segundo as categorias dos grupos dos tratamento e intervalo de avaliação.....	69
Figura 3	Representação das médias das áreas das úlceras (cm ²) de acordo com o uso da faixa elástica e o intervalo de avaliação.....	70
Figura 4	Ilustração do percentual pixels referentes a vasos nas áreas vascularizadas nos intervalos D ₀ e D ₆₀	74
Figura 5	Envelopes lacrados referentes a randomização e ficha sequencial Aleatória.....	88
Figura 6	Kit paciente contendo: Original do termo Consentimento Livre Esclarecido, Ficha de encaminhamento para o Laboratório de biologia celular, Caixa de isopor com gelo reciclado, Faixa elástica, Bisnagas recicladas do produto terapêutico, Sacola plástica para transporte.....	94
Figura 7	Coleta de Biópsia (Punch) 4mm de Borda de úlcera	95
Figura 8	Demonstração de análise de imagens utilizando o <i>software Image J</i>	96
Figura 9	Painel de imagens sequenciais por Intervalo de avaliação.....	97
Figura 10	Lâmina imunocorada com anticorpo monoclonal anti-CD34.....	99
Figura 11	Fotografadas no microscópio Nikon Coolscope II sob magnificação (4x)	99
Figura 12	Figura representativa do microscópio Nikon Coolscope II	100

Capítulo II – ARTIGO ORIGINAL

Estudo comparativo randomizado e duplo cego de curativos bioativos: Cola de fibrina versus Gel de papaína® no processo de cicatrização de úlceras crônicas de etiologia venosa

Tabela 1	Distribuição dos grupos em relação ao gênero, raça, doenças pregressas, tabagismo, IMC de tempo de úlcera ativa na população estudada.....	67
Tabela 2	Distribuição do aspecto do tecido presente no leito da úlcera de acordo com o intervalo de avaliação.....	71
Tabela 3	Distribuição da presença de sinais de colonização crítica no leito da úlcera de acordo com o intervalo de avaliação	71
Tabela 4	Distribuição da presença da exsudação presente no leito da úlcera de acordo com o intervalo de avaliação.....	72
Tabela 5	Distribuição referente à epitelização das bordas do leito da úlcera de acordo com o intervalo de avaliação.....	73
Tabela 6	Distribuição da frequência de biópsias coletadas por grupo de estudo	73
Tabela 7	Distribuição de frequência de cicatrização por grupo de estudo	75

Capítulo I - Artigo de Revisão

Doença venosa crônica e úlcera venosa: epidemiologia, etiopatogenia, manifestações clínicas, diagnóstico, métodos auxiliares do processo de cicatrização e o ciclo pernicioso da úlcera venosa.

Chronic venous disease and venous ulcers: epidemiology, path physiology, clinic symptoms, diagnosis, auxiliary methods of the healing process and the illness cycle of the venous ulcers.

Illymack Canedo Ferreira de Araújo

Doutoranda do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Professora da Faculdade de Enfermagem/CCV PUC- Campinas/SP.

Winston Bonetti Yoshida

Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Professor Assistente Doutor do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Endereço

Illymack C. F de Araújo

Centro de Ciências da Vida - Faculdade de Enfermagem

Pontificia Universidade Católica de Campinas/ PUC - Campinas

Avenida John Boyd Dunlop S/Nº Jardim Ipaussurama – Campinas CEP: 13060-904

Tel: 55-19-33436851

Email: illymackcfa@puc-campinas.edu.br

Doença venosa crônica e úlcera venosa: epidemiologia, etiopatogenia, manifestações clínicas, diagnóstico, métodos auxiliares do processo de cicatrização e o ciclo pernicioso da úlcera venosa.

RESUMO

A UV traduz um dos estágios mais avançados da doença venosa crônica (DVC), e esta apresenta elevada morbidade pela sua cronificação e recidivas frequentes. Constitui importante problema de saúde pública por alterar a qualidade de vida do indivíduo e elevar o ônus público, já que os tratamentos são longos e dispendiosos. Apesar dos fatores de risco e a etiopatogenia desta doença serem conhecidos, grande parte da população usuária do sistema público de saúde não possui diagnóstico e tratamento precoces da DVC, resultando assim em evolução clínica tormentosa da doença. A dificuldade de avaliação com profissionais especializados predispõe a evolução da UV. Quando manejadas de formas inadequadas, as UVs tendem a tornar crônico o processo de cicatrização e ficam sujeitas a complicações como colonização crítica e infecção de partes moles. Esta revisão procura reunir informações atualizadas sobre a epidemiologia da DVC (enfocando principalmente dados do Brasil). Além disso, serão discutidos os fatores de risco, a etiopatogenia da UV e suas manifestações clínicas. Finalmente será feita uma atualização sobre os métodos auxiliares do processo de cicatrização da UV, expondo os avanços ao conhecimento relacionados a esta área, incluindo o preparo do leito da úlcera. O objetivo é propor mudanças que favoreçam a quebra do ciclo pernicioso da UV.

Palavras-chave: Doença vascular periférica, úlcera varicosa, epidemiologia, sinais e sintomas da úlcera venosa, cicatrização.

Chronic venous disease and venous ulcers: epidemiology, path physiology, clinic symptoms, diagnosis, auxiliary methods of the healing process and the illness cycle of the venous ulcers.

ABSTRACT

The VU is one of the most advanced stage's chronic venous disease (CVD), and it has a high morbidity, because your recidivates are chronics and happens frequently. It is an important public health problem, because it modifies the quality of an individual and put up the public costs, since the medical treatment are longs and expensive. In spite of the risk factors and the studies of this disease are knew, a very part of the population, that use the public health utilities, don't have diagnosis and CVD'S precocious medical treatment, for this reason the disease evolution is very hard. There is the evolution of the VU, because it is very difficult to evaluate it with an expert professional. The VUs can become chronics in a healing process, when they are badly controlled; they can dominate it and contaminate the soft parts. The objective of this revision is to join current in formations about CVD's epidemiology (mainly Brazilian documents). Besides, the risk factors, the VU's path physiology and their clinic manifestations will be discussed Finally, will be done an update about the auxiliary methods of the VU's healing process, showing the know advances in this area, and how to prepare an ulcer bed. The object is to suggest changes that finish the VU's pernicious cycle.

Key words: Peripheral Vascular Diseases, Varicose Ulcer, Wound Healing, Signs and symptoms

1. INTRODUÇÃO

A doença venosa crônica (DVC) é uma doença extremamente relevante, que acomete pessoas de diferentes faixas etárias e que pode causar sérios problemas socioeconômicos⁽¹⁻⁴⁾. Essa doença tem elevada incidência e prevalência, está em geral associada com varizes, e se manifesta pelo aparecimento de edema, lesões tróficas de membros inferiores, como dermatofibrose, dermatite de estase, hiperpigmentação, celulite, erisipela, linfedema secundário e úlceras^(1, 3, 4).

A úlcera venosa (UV) representa de 70 a 90% das úlceras crônicas de membros inferiores e traduz um dos estágios mais avançados da doença venosa crônica (DVC), a qual é provocada principalmente por incompetência do sistema venoso superficial associado ou não à incompetência do sistema venoso profundo, com insuficiência valvular e/ou obstrução venosa^(1, 2, 4). A UV tende a ser crônica e recidivante, afetando a produtividade no trabalho, gerando aposentadorias por invalidez^(2, 4, 5), comprometendo a qualidade de vida desta população, além de elevar os gastos públicos, já que os tratamentos são longos e dispendiosos^(1, 3-5). De janeiro de 2008 a fevereiro de 2011, o Sistema Único de Saúde teve um dispêndio de 5 milhões e duzentos mil reais em tratamento de varizes dos membros inferiores com úlceras⁽⁶⁾.

Apesar da alta prevalência das doenças venosas, estudos epidemiológicos, que abordam suas complicações são escassos^(2, 5). Dados sobre a prevalência e incidência da doença venosa crônica são muito variáveis, muito devido às diferenças nos métodos de avaliação, dos critérios para a definição da mesma e das regiões geográficas analisadas^(2, 5, 7, 8).

O objetivo desta revisão será reunir informações atualizadas sobre dados epidemiológicos, fatores de risco, etiopatogenia, diagnóstico, métodos destinados a cicatrização da úlcera e os fatores determinantes do ciclo pernicioso da úlcera venosa, enfocando principalmente dados do Brasil.

2. EPIDEMIOLOGIA

A importância da DVC está relacionada com sua alta prevalência e o impacto socioeconômico de suas manifestações mais graves. Apesar da variabilidade dos resultados encontrados, estima-se que 5% a 8% da população mundial sofram de doença venosa dos membros inferiores e aproximadamente 1% desenvolvam úlcera de estase, porém, este risco pode ultrapassar a 4%, em pessoas acima de 65 anos^(4, 8-11). Nos Estados Unidos, 5 milhões de indivíduos padecem de doença venosa crônica e cerca de 500.000 homens e mulheres são portadores de UV. Recorrências de UV são comuns com taxas variando de 54% para 78%. A prevalência de UV varia muito, em parte devido aos diferentes métodos de amostragem e definições estipuladas^(8, 10). Porém, relatos de prevalência de insuficiência venosa crônica variam de 1% a 40% nas mulheres e de 1% a 17% nos homens^(7, 9, 10).

No Brasil, estes dados são escassos, talvez em razão da ainda incipiente política de saúde implantada, tanto do ponto de vista de tratamento quanto de profilaxia^(12, 13). Um dos estudos pioneiros, no Brasil, foi realizado por *Maffei et al.*⁽²⁾, no qual estudaram a prevalência, em Botucatu (SP) de veias varicosas e DVC em 1755 adultos, em Botucatu (SP) com idade superior a 15 anos. A DVC com úlcera ativa ou cicatrizada esteve presente em 3,6% dos indivíduos, sendo 2,3% nos homens e 4% nas mulheres.

3. FATORES DE RISCO

Vários fatores de risco para o desenvolvimento de DVC são apontados, tais como, idade, sexo, número de gestações, raça, postura ortostática, obesidade, ocupação e antecedentes pessoais de trombose venosa profunda (TVP), história familiar de diabetes melitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Porém, a real relevância de cada um desses fatores de risco não é consensual na literatura^(2, 5, 7, 8, 10).

A. Idade, embora a DVC não seja uma doença restrita à população idosa, vários estudos têm evidenciado que sua prevalência, sobretudo nas formas mais graves, aumenta com a idade, com predomínio da faixa etária entre 30 a 85 anos de idade (média de 58 anos)^(10, 14-17). A prevalência da UV também aumenta progressivamente com a idade, possivelmente porque as veias varicosas frequentemente sofrem processo degenerativo com o

tempo^(2,16-18). Porém, quando a UV ocorre em idades mais jovens vários outros fatores poderiam estar interagindo^(2, 10, 18).

b. Sexo, a maioria dos estudos mostra incidência de duas a três vezes maior no sexo feminino^(2,8,10,17,19,20) em faixas etárias mais jovens principalmente nas primeiras décadas de vida, possivelmente pela influência de gestações e utilização de hormônios^(2,8,15). Embora a importância dos hormônios esteróides femininos não esteja completamente estabelecida na patogênese dessa afecção⁽⁸⁾. Os estrogênios seriam responsáveis por aumento da capacitância venosa e a progesterona estaria relacionada com o enfraquecimento da parede vascular^(18,20). Abbade *et al.*⁽⁵⁾, estudando 120 pacientes de uma comunidade, encontraram predominância estatisticamente significativa de homens em relação às mulheres com úlcera de estase, na faixa etária de até 39 anos, mas nestes pacientes, em particular, a exposição a traumas teria sido o principal desencadeante de UV⁽⁵⁾.

c. Número de gestações e partos, a prevalência de varizes durante a gestação varia bastante, e isso se deve, além das diferenças regionais e raciais, à utilização de diferentes conceitos, classificações e até ao tipo de análise epidemiológica realizada. A prevalência de varizes é maior de acordo com o número de gestações e partos, sendo assim, mulheres multigestas^(2,5,18,20,21) e múltiparas^(18,20,22), têm maior chance de ter UV.

d. Raça, acredita-se que essas variações quanto à raça ocorram em parte, pelo tipo racial predominante na população estudada^(7,8,21). Contudo, no Brasil os resultados obtidos por Abbade *et al.*^(5,10) e Bergonse *et al.*⁽¹⁹⁾, observaram predomínio da raça branca em indivíduos portadores de úlceras venosas abertas e/ou cicatrizadas. A prevalência maior de varizes em indivíduos brancos em relação aqueles não brancos foi evidenciada em outros estudos, dentre eles o realizado por Maffei *et al.*⁽²⁾.

e. Obesidade, a gravidade da DVC pode ter relação com obesidade na medida em que a função da bomba muscular da panturrilha, nos obesos, possa estar prejudicada pela menor mobilidade e falta de exercícios físicos e pelo aumento crônico da pressão no compartimento abdominal (elevando a pressão venosa sanguínea, dificultando assim o retorno venoso sanguíneo dos membros inferiores). Como consequência, a obesidade poderia predispor a edema, hiperemia, varizes e ulceração na perna⁽²³⁻²⁵⁾.

f. Postura ortostática, a posição ortostática por longos períodos de tempo é apontada por alguns autores⁽²⁵⁻²⁷⁾ como um fator de risco a evolução da DVC, porém não há um consenso de que a posição sentada também seja um fator de risco. Yamada⁽²⁸⁾ descreveu que

90,36% dos pacientes portadores de UV desempenhavam atividades profissionais que exigiam a posição ortostática com deambulação restrita. Já Maffei, *et al.*⁽²⁾, não encontraram diferença na prevalência de varizes entre indivíduos que trabalhavam em pé, sentados ou andando, porém, a prevalência de úlceras venosas abertas e/ou cicatrizadas foi menor em indivíduos que trabalhavam andando. Labert *et al.*⁽²⁹⁾ e Alberti *et al.*⁽³⁰⁾, observaram que a atividade física não esteve associada à menor ocorrência da DVC, em mulheres que praticavam ou não atividade física, porém, a UV esteve mais presente nas pacientes sedentárias.

g. Nível socioeconômico e de escolaridade, o baixo nível sócioeconômico e de escolaridade dos pacientes parece não ser o fator de risco para o desenvolvimento de IVC ou de UV^(24, 31). Em estudos brasileiros, em particular, evidências apontam para baixa renda como um fator limitador ao acesso aos serviços de saúde, os cuidados com a saúde e ao acesso aos recursos materiais^(15,19,28). Virgini-Magalhães *et al.*⁽³²⁾ observaram que mais da metade dos pacientes apresentaram baixo nível de escolaridade (nível elementar completo ou incompleto) em população de cirurgia de mutirão de varizes em uma instituição pública. Abbade *et al.*⁽³³⁾ demonstraram que, em se tratando de pacientes classes C6 da CEAP, mais de 90% dos pacientes tinham menos de 4 anos de escolaridade. Nenhum dos pacientes tinham acesso a tratamento de rotina (consultas médicas) da doença varicosa, apenas 3% dos casos referiram uso regular de flebotônicos; e 82% dos pacientes desse grupo jamais haviam sido submetidos a tratamento escleroterápico de varizes. Esses dados sugerem um baixo nível socioeconômico dessa população, que tem usualmente único acesso ao tratamento clínico em estabelecimentos públicos (Sistema Único de Saúde-SUS).

h. Antecedentes pessoais de TVP no membro inferior, são importantes por serem marcadores de possíveis lesões do sistema venoso e que predisporiam a DVC e a UV^(5,10,17,34). Abbade *et al.*⁽¹⁰⁾, sugeriram que apesar da síndrome pós-trombótica ter um importante papel na etiologia das úlceras venosas, há a necessidade de realização de investigação diagnóstica especial, como mapeamento dúplex, para melhor classificação etiológica e anatômica das alterações venosas e que possa orientar a terapêutica a ser aplicada. Marques *et al.*⁽³⁴⁾ observaram predomínio (86%) de eventos trombóticos venosos em membros inferiores de pacientes com algum tipo de trombofilia. Quanto à relação ao marcador de trombofilia observou-se que, 65,7 % desses pacientes tinham o fator V de Leiden (FVL), ou Síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAF), com predomínio do anticorpo anticardiolipina.

i. Antecedentes pessoais de DM e HAS e historia familiar de DVC em muitos estudos, há a associação de UV com estas doenças, entretanto, estas associações não mostraram serem fatores de risco para recorrência, tamanho e tempo de úlcera ativa^(5,10,17). Cesarone⁽³⁵⁾, observou que 90% do pacientes com UV tinham história familiar de varizes, sendo 25% para o sexo masculino e 62% para o sexo feminino em população italiana. O histórico familiar de varizes esteve também presente em 78% dos pacientes estudados por Virgini-Magalhães *et al.*⁽³²⁾ no Brasil. Estudo realizado em 4033 núcleos familiares na Alemanha, feito por Fiebig *et al.*⁽³⁶⁾, mostrou que a hereditariedade da IVC esteve presente em 17,3% dos indivíduos e destes 3% eram portadores de UV. Seus resultados sugeriram buscas sistemáticas de gens populacionais de suscetibilidade a DVC.

4. ETIOPATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A etiopatogenia da UV está intimamente relacionada à etiopatogenia da DVC. A DVC é causada por uma disfunção na bomba muscular da panturrilha que é o mecanismo primário para o retorno do sangue dos membros inferiores para o coração, sendo formada pelos músculos da panturrilha, sistema venoso profundo e superficial, e sistema das veias perfurantes/comunicantes^(1,2,4, 5,10,37). Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na falha da bomba muscular estão principalemnte relacionados à disfunção das válvulas no sistema superficial e/ou comunicantes e aos efeitos tardios da TVP^(26,30, 38). Quando as valvas venosas estão danificadas, ocorre refluxo das veias profundas para as superficiais e consequentemente ocorre o desenvolvimento de hipertensão venosa.

Essa hipertensão contínua nas veias, vênulas e capilares é responsável pelas alterações típicas da DVC^(1,37), dentre elas:

1. Veias varicosas, que podem ser detectadas ao exame físico pela presença de dilatações venosas em graus variáveis,
2. Em alguns pacientes é possível notar a presença de placa de vênulas intradérmica dilatadas, localizada geralmente no tornozelo, na região submaleolar conhecida como *corona phlebectasica*⁽³³⁾,
3. Hiperpigmentação ou dermatite ocre, resultante do extravasamento de hemácias na derme e depósito de hemossiderina nos macrófagos (figura1),

4. Edema e linfedema secundário,

5. Alterações tróficas, como dermatite de estase e a lipodermatoesclerose caracterizada por graus variáveis de enduração e fibrose, que, quando presente por muitos anos, pode envolver todo o terço distal do membro inferior, resultando na aparência de garrafa invertida. A lipodermatoesclerose costuma ser crônica, com períodos de agudização (lipodermatoesclerose aguda) nesta condição, há presença de sinais inflamatórios como eritema não bem demarcado, dor, enduração e aumento da temperatura local (figura 2). Em geral, a lipodermatoesclerose precede a formação da úlcera venosa^(3,4,33,37,39).

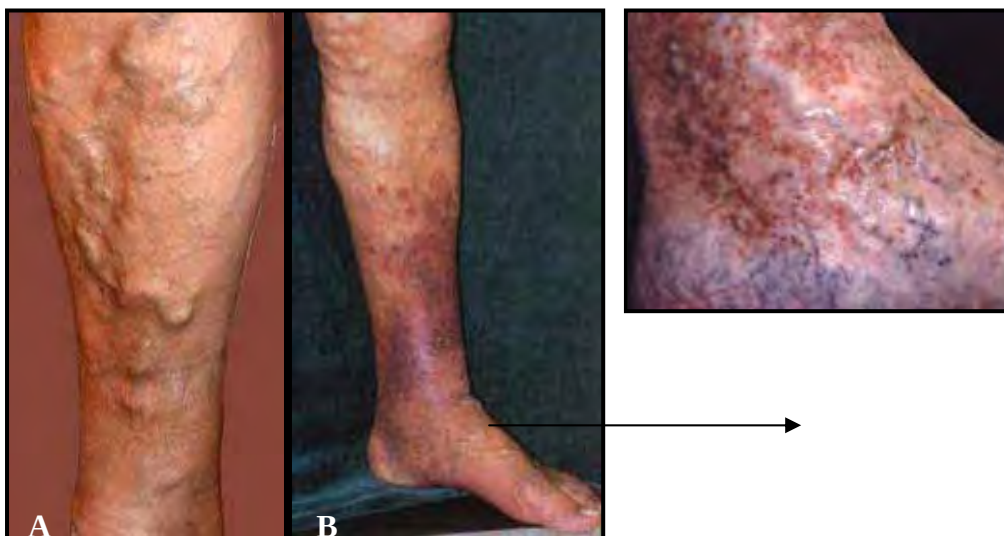


Figura 1: Alterações típicas da DVC. Lâmina A: Veias varicosas, Lâmina B: Hiperpigmentação ou Dermatite Ocre, Lâmina C: *Corona phlebectasica*

Fonte adaptada: Abbade *et al.*⁽³³⁾.



Figura 2: Alterações típicas da DVC. A: Dermatite de estase, B: Lipodermatoesclerose aguda, C: Lipodermatoesclerose crônica.

Fonte Adaptada: Abbade *et al.*⁽³³⁾.

As úlceras podem ser únicas ou múltiplas e de tamanhos e localizações variáveis, mas em geral ocorrem na porção distal dos membros inferiores, particularmente na região do maléolo medial. Apresenta-se como uma ferida com bordas lisas e irregulares sem comprometimento das regiões adjacentes, leito superficial no início, mas podendo se tornar profunda de acordo com o tempo de evolução e resposta inflamatória instalada, o que propicia a presença de eczema, evidenciado por eritema, descamação e exsudato amarelado (figura 3)^(33,37). É raro o leito da úlcera apresentar tecido necrótico ou exposição de tendões. A pele ao redor é eritematosa ou hiperpigmentada (figura 3). A dor é sintoma frequente e de intensidade variável, não sendo influenciada pelo tamanho da úlcera, já que lesões pequenas podem ser muito dolorosas, enquanto as grandes podem ser praticamente indolores. Em geral, quando presente, a dor piora ao final do dia com a posição ortostática e melhora com a elevação do membro^(33,37,39).

A atrofia branca é descrita em aproximadamente 40% dos pacientes com DVC^(33, 39), sendo reconhecida por cicatrizes estelares atróficas de cor branco-marfim, com telangiectasias ao redor e localizadas principalmente no terço distal do membro inferior.



Figura 3: Alterações típicas da DVC/ úlcera venosa. A: úlcera única (leito raso, bordas lisas e irregulares), B: múltiplas úlceras, C Eritema e descamação ao redor da úlcera caracterizando o eczema ou dermatite de estase.

Fonte Adaptada: Abbade *et al*⁽³³⁾.

5. DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS VENOSAS

O diagnóstico das doenças venosas baseia-se inicialmente no histórico, avaliação clínica e em exames complementares^(33,37,38).

No histórico devem-se levar em conta os fatores de risco como idade, sexo, número de gestações, raça, obesidade, postura ortostática, nível sócio-econômico, grau de escolaridade, antecedentes pessoais de TVP, DM e HAS, traumatismos e história familiar de DVC. Em relação à história clínica, em geral há relato de varizes, devendo-se e atentar ao relato de presença de edema dos membros inferiores após cirurgia ou gravidez, pois essas condições podem estar associadas a episódio pregresso de TVP não diagnosticada^(33,37,38).

Para a avaliação clínica precisa da DVC utiliza-se a classificação CEAP baseada na clínica (C), etiologia (E), distribuição anatômica (A) e disfunção fisiopatológica (P) estabelecida pela American Venous Fórum em 1994 e revisada em 2004, visando um diagnóstico mais preciso das doenças venosas^(40,41). A classificação clínica varia de 0 a 6, onde 0 (C₀) é ausência de doença venosa visível e palpável; (C₁) presença de telangectasias e veias reticulares; (C₂) presença de veias varicosas; (C₃) edema, (C₄) alterações cutâneas devido à doença venosa (hiperpigmentação, eczema, lipodermoesclerose); (C₅) alterações cutâneas e úlceras cicatrizadas; (C₆) alterações cutâneas e úlcera ativa. Esta classificação é suplementada por assintomática (A) ou sintomática (S). Os sintomas incluem dor, prurido, câibras musculares ou qualquer outra queixa atribuída à doença venosa. A classificação etiológica divide-se em quatro categorias: congênita (Ec), primária (Ep) quando não tem causa identificável, como doença varicosa primária, ou pode ser secundária (ES) onde a causa é conhecida como pós-trombose, pós-traumática entre outras, ou finalmente com ausência de causa venosa identificável (En). A classificação anatômica descreve a extensão da doença venosa. Esta pode comprometer o sistema superficial (As), profundo (Ad), perforantes (AP), combinação destes ou quando a identificação da localização da doença venosa (Na) não é identificável. Em relação à classificação fisiopatológica, esta se baseia na determinação da disfunção venosa como resultado de refluxo (PR), obstrução (Po) ou ambos (PR, o) ou ainda a não identificação da fisiopatologia (Pn)^(40,41).

Esta classificação não só tem contribuído para uma apresentação mais uniforme do diagnóstico e dos resultados terapêuticos dos pacientes com DVC, como também tem facilitado o melhor entendimento da doença auxiliando na seleção de tratamentos específicos

para problemas individuais de acordo com limitações impostas pela doença na vida do indivíduo^(10,17,18,42).

Para caracterizar as anormalidades venosas nos pacientes com DVC, utilizam-se exames complementares, não invasivos, como o Doppler ultrasom de ondas contínuas (DOC), Mapeamento duplex (MD), Pletismografia a ar (PGA), a Pressão venosa ambulatorial (PVA) e a Fotopletismografia (FPG)^(1,43).

O DOC avalia a velocidade do fluxo sanguíneo de maneira indireta, e para a abordagem ao paciente portador de UV deve ser utilizado para determinar o índice sistólico entre o tornozelo e o braço (ITB). O índice é calculado com o valor mais alto da pressão sanguínea sistólica do tornozelo, dividido pela pressão sanguínea sistólica da artéria braquial. O ITB abaixo de 0,9 indica que existe componente de insuficiência arterial influenciando o desenvolvimento da úlcera. O ITB abaixo de 0,7 é muito significativo e, quando não houver qualquer anormalidade venosa, pode indicar que a insuficiência arterial é a única causa da úlcera^(19,43,44). Com experiência pode ser usado também para identificar refluxos nas grandes veias superficiais⁽⁴⁴⁾.

O MD é considerado padrão-ouro dentre os não-invasivos, porque permite uma avaliação quantitativa e qualitativa, fornecendo informações anatômicas e funcionais, permitindo avaliação mais completa e detalhada dos sistemas venosos profundos e superficiais^(1,9,44). A hemodinâmica da bomba muscular da panturrilha tem sido estudada através da PGA pelos parâmetros de fração de ejeção (FE) e fração de volume residual (FVR). A incidência de ulceração está relacionada com FE e com o índice de enchimento venoso (IEV). FE < 40% e IEV entre 5 e 2 ml/s correspondem a um índice de ulceração de 32%, enquanto que FE entre 40 e 60% e IEV com os mesmo valores correspondem a um índice de ulceração de 2%^(9, 43, 44).

A PVA refere-se à pressão medida em uma veia distal (habitualmente, uma veia do dorso do pé) após um exercício com os músculos da panturrilha⁽¹⁾ refletindo os efeitos globais da incompetência valvular, da obstrução do fluxo venoso anterógrado e da falência dos músculos da panturrilha⁽⁴³⁾. A PVA está elevada na maioria dos pacientes com DVC originária dos sistemas venosos, tanto superficial quanto profundo⁽¹⁾. Foi observado em estudos de PVA alto grau de correlação entre os níveis cada vez maiores de pressão venosa ambulatorial e a incidência de ulceração na perna em pacientes com DVC⁽¹⁾.

A FPG é realizada com manobras específicas de dorsiflexão do pé, estimulando o esvaziamento da rede capilar, e, determinando-se o tempo necessário para seu reenchimento. Valores abaixo de 20 segundos seriam compatíveis com hipertensão venosa⁽¹⁾. O grau de insuficiência é classificado como normal (> 20 s), leve (15 a 20 s), moderado (5 a 15 s) e grave ou intenso (> 5 s). A FPG ainda tem sido usada e tem-se mostrado um método útil para avaliação da DVC, bem como para a avaliação de técnicas cirúrgicas ou outros procedimentos, como a valvuloplastia para o tratamento de UV que trata a insuficiência venosa⁽⁴³⁾

6. MÉTODOS AUXILIARES DO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO.

Em razão da multiplicidade de profissionais envolvidos na abordagem terapêutica das UV, artigos de vários especialistas mostraram com diferentes abordagens, os métodos auxiliares no processo de cicatrização^(11,45-47). Dentre eles a terapia compressiva, o preparo do leito da úlcera (TIME), a utilização de agentes adjuvantes (tópicos e sistêmicos) e correção cirúrgica das anormalidades venosas^(11, 45-47).

A utilização da terapia compressiva é fundamental para diminuir a hipertensão venosa. Sua utilização melhora o retorno venoso profundo, diminuindo o refluxo patológico durante a deambulação e aumenta o volume de ejeção durante a ativação dos músculos da panturrilha, contribuindo assim com a reabsorção do edema e melhora da drenagem linfática^(33,37,48). Para esta finalidade podem ser utilizados: as ataduras compressíveis, meias elásticas e a compressão pneumática. Os benefícios da compressão são estabelecidos com a deambulação^(33,37,48).

As ataduras compressíveis são geralmente utilizadas na fase inicial do tratamento e podem ser inelásticas ou de baixo estiramento (Bota de Unna) ou elásticas (faixas de alta compressão por sistemas de única ou multicamadas). Revisões sistemáticas^(11,48) têm demonstrado que a compressão aumenta a taxa de cicatrização, apesar de haver diferenças efetivas nos resultados obtidos com o uso da faixa de alta compressão, entretanto não estão claras as diferenças na efetividade dos diferentes tipos de alta compressão. Porém, deve-se ressaltar que esta terapêutica pode ser nociva ou inútil se não for utilizada corretamente, já que a sua efetividade pode ser influenciada pela técnica de aplicação por parte dos médicos, enfermeiros e/ou dos próprios pacientes e seus cuidadores^(33,37).

As meias elásticas, em geral, são indicadas para o período pós-cicatrização, para evitar recorrências. Para pacientes com úlceras ativas o mercado disponibiliza, meias elásticas confeccionadas com zíper para facilitar a aplicação e com pressão no tornozelo de 30-40mmHg ou 40-50mmHg próprias para utilização em pacientes com úlceras ativas. A compressão pneumática intermitente é útil nos casos em que o paciente não responde a compressão, embora seja método caro e requeira imobilidade por algumas horas do dia^(33,37).

O preparo do leito da úlcera (PLU) oferece oportunidades para o tratamento de feridas crônicas e pode ser compreendido como uma abordagem sistemática, com o intuito de acelerar a cura endógena ou para facilitar a eficácia de outras medidas terapêuticas. Esse conceito aperfeiçoado por Schultz *et al.*⁽⁴⁹⁾ envolvem 4 passos que devem ser abordados para a elaboração de um plano de cuidados utilizando acrônimo TIME. A letra T refere-se a “tissue”, ou seja, avaliação quanto à presença de tecidos desvitalizados ou não viáveis no leito da úlcera. A letra I refere-se à presença de “infeccion”, ou seja, presença de infecção ou colonização. A letra M refere-se a “moisture imbalance”, ou seja, desequilíbrios da umidade e a letra E refere-se a “edge”, ou seja, avaliação da borda da ferida⁽⁴⁹⁾.

O ponto crítico no PLU é o debridamento que deve ser contínuo, para que haja redução na “carga necrótica”^(50,51). Esta abordagem envolve a remoção de células senescentes, e tecidos desvitalizados como: tecidos necróticos, esfacelos e tecidos de granulação inviáveis, sejam estes, friáveis ou de coloração violácea. O procedimento deve prosseguir até que o tecido saudável seja exposto. Esta abordagem permite o controle do edema, o aumento da vascularização do leito, a diminuição da carga bacteriana e a minimização do exudato^(50, 52,53).

O debridamento pode ser seletivo, removendo-se apenas os tecidos desvitalizados, sem alterar o tecido saudável, ou pó não seletivo, onde há remoção de tecidos desvitalizados e saudáveis juntos. Os principais exemplos de debridamento seletivo são os realizados por meio de curativos hidrogéis, hidrocolóides e biológicos (terapia larval e biocurativos). Exemplos de não seletivos são os mecânicos, químicos (enzimáticos) e cirúrgicos. Para a escolha do método, devem ser levados em consideração alguns fatores como: experiência e habilidade clínica, o custo do método de intervenção, a presença de exudato ou infecção do tecido e a tolerância do paciente a uma determinada intervenção⁽⁵³⁾. A eficácia e segurança da utilização dos métodos de debridamento em feridas crônicas permanecem desconhecidas, uma vez que faltam ensaios clínicos bem delineados para responder estas questões⁽⁵³⁾.

O segundo ponto a ser considerado é o controle da infecção e da colonização crítica nas úlceras crônicas. Este controle tem papel vital no processo de cicatrização⁽⁵⁴⁾ em razão, do microambiente favorável a frequente colonização de bactérias aeróbias e/ou anaeróbias e fungos. As úlceras podem estar contaminadas, colonizadas, com colonização crítica e infectadas. A contaminação refere-se à presença de bactérias não replicantes no tecido. A colonização refere-se à presença de bactérias replicantes no tecido, mas com patogenicidade e números insuficientes para inibir o processo de cicatrização normal. A colonização é considerada crítica quando há presença de bactérias replicantes no tecido e com patogenicidade capazes de inibir o processo de cicatrização, competindo por nutrientes e oxigênio e estimulando a produção de citocinas inflamatórias e proteases, além da liberação de toxinas⁽⁵⁴⁾.

O sinal clínico mais evidente de colonização crítica é a falha na cicatrização, mesmo que sinais de infecção local não sejam notados. Úlceras com colonização crítica geralmente não possuem bom tecido de granulação, podem ter leito friável e de coloração viloáceo, amarelo, esverdeado (quando colonizada por *Pseudomonas*) ou fundo vinhoso. Além disto, podem apresentar excesso de exsudação e odor fétido e não responder ao tratamento convencional^(45, 54, 55).

As úlceras crônicas (UC) também estão sujeitas a infecções de partes moles. Este tipo de infecção ocorre na presença de invasão e proliferação de bactérias nos tecidos ao redor da úlcera levando a erisipelas, celulites ou linfangites bacterianas. Sua presença provoca uma resposta imunológica do paciente. Clinicamente manifesta-se com eritema, edema, dor e calor local dos tecidos ao redor da úlcera, hipertermia, taquicardia, hipotensão e leucocitose podem acompanhar o quadro. Nestes casos a realização de hemoculturas torna-se importante e o tratamento deve ser realizado com antibióticos sistêmicos e quando possível debridamento dos tecidos infectados⁽⁵⁵⁾.

O terceiro passo é a manutenção de um meio úmido essencial para o processo de cicatrização, porém, no caso de UC deve-se estabelecer um controle rigoroso na manutenção do equilíbrio desta umidade. Em razão do seu estado inflamatório, estas úlceras tendem a ser mais exudativas e seu flúido é bioquimicamente distinto com níveis baixos de glicose, níveis elevados de fibroblastos senescentes, que intensificam a produção de citocinas inflamatórias como a Il-1 e o TGF- α , aumento de metaloproteinases e serinas proteinases, que degradam a matriz extracelular (MEC) limando o processo de cicatrização e estabelecendo um propício a presença de células fenotipicamente anormais, as quais precisam ser removidas^(46, 47, 56).

Nas úlceras com excesso de exsudato estão indicados os curativos de alginatos curativos com carvão e prata ou carvão e alginato, curativos com hidropolímeros. Para as úlceras com quantidade leves a moderadas de exsudato estão indicados os curativos com hidrocolóide e os hidrogéis⁽³³⁾. Ressalta-se que a terapia compressiva pode e deve ser utilizada, quando possível, junto com esses curativos.

O quarto ponto do acrônimo é a avaliação da borda da UC essencial para a avaliação do direcionamento terapêutico proposto. Afinal, estas úlceras possuem um microambiente favorável a não evolução do processo de cicatrização, assim, a presença de bordas descoladas do nível do leito e subminadas indicam má evolução do processo de cicatrização. Porém, a presença de bordas aderidas ao leito e tom violáceo (figura 4) demonstra o sucesso na abordagem terapêutica^(48,45).

Muitos agentes têm sido sugeridos como adjuvantes ao processo de cicatrização seja de uso tópico ou sistêmico. Para uso tópico são descritos uma variedade de curativos, cuja indicação deve ser estabelecida de acordo com as fases do processo de cicatrização. Em se tratando de úlceras crônicas, como há uma ampliação da fase inflamatória os curativos propostos visam o debridamento e a manutenção do equilíbrio do meio úmido⁽¹¹⁾.



Figura 4: A: Úlcera venosa crônica com aspecto de não evolução do processo de cicatrização: bordas descoladas ao leito da úlcera e bordas subminada, B: Úlcera venosa crônica em cicatrização: leito com tecido de granulação (vermelho vivo) e bordas coladas ao leito da úlcera e em avanço para o centro.

Medicamentos como a Aspirina[®], Daflon[®] e Fibrinolíticos são utilizados na prática clínica por sua aparente capacidade de estimular a cicatrização, porém há necessidade de mais estudos para fundamentar a sua recomendação⁽¹¹⁾. A utilização da Pentoxifilina[®] (400mg, três vezes ao dia) simultaneamente ao uso da terapia compressiva foi demonstrada em revisão sistemática⁽¹¹⁾.

Estudos relacionados à utilização da intervenção cirúrgica para correção de anormalidades venosas em pacientes portadores de úlceras e/ou recém-cicatrizadas têm demonstrado que este tipo de procedimento não tem contribuído de forma efetiva para a cicatrização, mas, atua de forma significativa nas taxas de recorrência 12 meses após a cicatrização em pacientes com refluxo venoso superficial e das perfurantes⁽¹¹⁾. Recentemente técnicas de reconstrução venosa profunda subfacial de perfurantes insuficientes na região medial da panturrilha, escleroterapia a laser ou escleroterapia da safena magna por espuma têm sido realizadas, porém, com resultados variáveis e necessidade de ensaios clínicos controlados⁽¹¹⁾.

Outras modalidades terapêuticas tais como a terapia eletromagnética, oxigenoterapia hiperbárica, compressão pneumática intermitente, terapia a laser infravermelho, terapia compressão negativa têm sido utilizadas como coadjuvantes no tratamento da úlcera venosa, embora, de acordo com respectivas revisões sistemáticas, necessitem de mais estudos que atestem sua efetividade⁽¹¹⁾.

Um dos grandes desafios é transpor as limitações pessoais provocadas pela doença e estabelecer um plano de orientações, junto ao paciente e/ou seu cuidador, que possam contribuir com a terapêutica proposta. O repouso é instrumento valioso para se obter a cicatrização, pois diminui os efeitos da hipertensão venosa e deve ser realizado com o membro inferior elevado acima do nível do coração cerca de três a quatro vezes durante o dia e por 30 minutos e a noite os pés da cama devem ser mantidos elevados em altura que varia de 15 a 20 cm, desta forma, garantindo que os membros inferiores permaneçam elevados mesmo durante o sono. A Drenagem linfática manual^(33,57) e fisioterapia para melhorar a mobilidade da articulação do tornozelo são medidas necessárias em alguns pacientes^(11,26,33).

Após a cicatrização, outro grande desafio é evitar a recidiva e duas propostas terapêuticas são propostas: a utilização de meias elásticas de alta compressão de uso contínuo e intervenção cirúrgica^(11,33).

7. CICLO PERNICIOSO DA ÚLCERA VENOSA

No Brasil, são instituídos dois modelos de intervenção em saúde: um voltado para a "demanda espontânea" (modelo médico hegemônico) e o outro para necessidades de saúde/ "sanitarista" (campanhas e programas especiais de saúde pública). Historicamente os grupos populacionais na dependência do seu grau de conhecimento ou sofrimento procuram os serviços de saúde, quando se sentem doentes ("demanda espontânea"). Este hábito tem contribuído para a manutenção de ações curativas ao determinar como principal "porta de entrada" para o sistema de saúde os serviços hospitalares de urgência/emergência⁽¹³⁾. O resultado é a superlotação dos pronto-socorros (PS) e/ou pronto atendimentos (PA) resultando em atendimento incompleto, descontínuo e, portanto, insuficiente quando as queixas estão relacionadas com as doenças crônico-degenerativas. Culturalmente as Unidades Básicas de Saúde (UBS) são reconhecidas como um lugar em que, o usuário, deva buscar atendimento em situações bem específicas, com atendimento em geral agendado, em horários bastante rígidos e não possuem equipamentos médicos especializados^(12,13).

O modelo "sanitarista" tende a concentrar sua atenção na prevenção e no controle de certos agravos, por meio de campanhas. Estas geralmente possuem caráter temporário e são propostas para solucionar problemas de saúde que a rede de serviços não conseguiu resolver através das suas atividades usuais^(12,13).

Esta realidade predispõe a manutenção do "ciclo pernicioso da úlcera venosa" (figura 4) visto que, a DVC possui um longo período subclínico, sendo necessário em alguns indivíduos, cerca de dez a trinta anos para que esta afecção torne-se clinicamente manifesta. Este longo período subclínico seria potencialmente útil para implantação de medidas preventivas, evitando-se assim a passagem para a doença clinicamente manifesta, mas que nem sempre são implantadas em razão do atendimento incompleto e descontínuo^(5,13).



Figura 5: A esquerda organograma representativo do “Ciclo pernicioso da úlcera venosa”, a direita situação ideal de atendimento.

Alguns estudos descreveram resultados que sugerem a necessidade de se propor mudanças frente a esta realidade. Abbade *et al.*⁽⁵⁾ em estudo sócio demográfico clínico em 120 pacientes de Botucatu (SP), portadores de UV em relação à história clínica, observaram que 86,6% dos pacientes tinham varizes ao realizarem exame físico, sendo predominantemente bilateral. Os autores enfatizaram que provavelmente em grande parte destes pacientes, as úlceras e muitas de suas recidivas poderiam ter sido evitadas caso, os mesmos, tivessem realizado correção cirúrgica, de suas varizes, em tempo hábil.

Belzack *et al.*⁽⁴⁵⁾ identificaram que a anquilose talocrural se inicia “antes” do aparecimento da úlcera e sugeriram que se agregue ao exame físico do flebopata grave, a realização da goniometria do tornozelo, visto que, o desenvolvimento de anquilose em pacientes com insuficiência venosa crônica (DVC) pode ser evidenciado em diversos estágios da doença através de medidas da amplitude de movimento da articulação do tornozelo tomadas com a utilização de um goniômetro⁽⁵⁸⁾, desta forma poderiam ser propostos novos tratamentos, dentre eles os fisioterápicos, visando o aumento do movimento da articulação túbio-társica e, conseqüentemente, melhora da bomba muscular em estágios mais precoces da doença, ou seja, até o C4. Isto poderia retardar ou até prevenir o aparecimento das úlceras e demais complicações da doença venosa⁽⁵⁸⁾

Em 1999, com o intuito de ampliar o acesso e melhorar a qualidade da assistência hospitalar, em razão, das dificuldades enfrentadas pelos usuários do Sistema único de Saúde (SUS), para realização de procedimentos cirúrgicos eletivos, o Ministério da Saúde através da Portaria nº 279, criou a Campanha Nacional de Cirurgias Eletivas, direcionada para as cirurgias de varizes de membros inferiores, catarata, hérnias inguinais e próstata⁽³²⁾. Nos primeiros 3 anos de campanha, o número de cirurgias de varizes realizadas pelo SUS saltou de 25.500 /ano para 50.000/ano. Tendo em vista o sucesso da campanha, os mutirões vêm sendo renovados a cada ano desde então No caso específico da cirurgia de varizes, a política de incentivo estabelecida com os mutirões mostrou-se eficaz⁽³²⁾.

O organograma proposto, na figura 5, simula uma “situação ideal” de atendimento levando-se em conta que as UBS por terem territórios específicos de atuação poderiam através da demanda espontânea e pelo cadastro da população adstrita identificar indivíduos portadores em risco a desenvolver DVC e prestar atendimento direto às pessoas que pertençam a estes grupos mais vulneráveis⁽¹³⁾.

O primeiro passo exigiria a qualificação de profissionais médicos e enfermeiros com a elaboração de protocolos específicos direcionados a estes grupos, visto que o diagnóstico das doenças venosas baseia-se inicialmente no histórico e na avaliação clínica através da classificação CEAP^(33,37). A identificação de indivíduos, em estágios precoces, intermediários e/ou avançados da DVC viabilizaria o encaminhamento ao cirurgião vascular, visto que, as UBS devem atuar como articulador competente do acesso de seus usuários a avaliações específicas nas diversas especialidades médicas e a recursos tecnológicos mais complexos⁽¹³⁾. Após avaliação clínica específica, o indivíduo seria direcionado a melhor conduta terapêutica dentre elas: a indicação do uso de meias de alta compressão, exercícios fisioterápicos, solicitação de exames complementares e indicação de intervenções cirúrgicas quando necessário⁽³²⁾. Esta abordagem poderia contribuir com a limitação do “ciclo pernicioso da evolução da úlcera venosa”, desde que houvesse uma maior disponibilidade e acessibilidade de recursos humanos e materiais no sistema público de saúde.

Maffei *et al*⁽²⁾., em 1986 descreveram que a partir do levantamento epidemiológico, de grupos populacionais de risco, custos relacionados a profilaxia e tratamento precoce da DVC poderiam ser incluídos no planejamento em saúde com o objetivo de reduzir a morbidade e ônus sociais correspondentes.

8. CONCLUSÃO

Há escassez de dados epidemiológicos, porém, o aumento crescente de estudos que contemplam a avaliação da qualidade de vida destes pacientes vem evidenciando a necessidade de mudança no perfil do atendimento a partir de abordagem multidisciplinar dos mesmos, com equipe de cirurgias vasculares, dermatologistas, enfermeiros, fisioterapeutas, dentre outros. Estes devem prestar assistência de modo conjunto e integrado, e desta forma contribuir com o levantamento do perfil epidemiológico desta população e redirecionar a proposta terapêutica de cunho curativo e de ações preventivas ainda muito limitadas.

9. REFERÊNCIAS

1. França L, Tavares V. Chronic venous insufficiency. An update. *J Vasc Br.* 2003;2(4):318-28.
2. Maffei FH, Magaldi C, Pinho SZ. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1,755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol.* 1986;15:210-7.
3. Eberhardt R T, D RJ. Chronic Venous Insufficiency Circulation. 2005;111:2398-409.
4. Chukwuemeka NE, Phillips TJ. Venous ulcers. *Clinics in Dermatology* 2007;25(1):121-30.
5. Abbade LP, Lastoria S, de Almeida Rollo H, Stolf HO. A sociodemographic, clinical study of patients with venous ulcer. *Int J Dermatol.* 2005 Dec;44(12):989-92.
6. Brasil MdS. Sistema de Informações Hospitalares. In: Saúde-DATASUS BdDdSÚd, editor. Brasília - DF: Disponível em <http://www.datasus.gov.br/catalogo/sihsus.htm>; Acessado em 28 de maio de 2011.
7. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med.* 1988 Mar-Apr;4(2):96-101.

-
8. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, D. S. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. . *Ann Epidemiol*. 2005;15(3):175-84.
 9. Abbade LP, Lastoria S, H. dAR. Venous ulcer: clinical characteristics and risk factors. *Int J Dermatol*. 2011;50(4):405-11.
 10. Abbade LP, Lastoria S. Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. *Int J Dermatol*. 2005 Jun;44(6):449-56.
 11. Network SIG. Management of chronic venous leg ulcers. A national clinical guideline. Edinburgh; 2010. p. 40.
 12. Bertolozzi MR, RM. G. As políticas de saúde no Brasil: reconstrução histórica e perspectivas atuais. *Rev Esc Enf USP*. 1996;30(3):380-98.
 13. Oliveira, CLC. Modelos tecno-assistenciais em saúde: da pirâmide ao círculo, uma possibilidade a ser explorada. . *Cad Saúde*. 1997;13(33):469-78.
 14. Baptista CM, Castilho V. Cost survey of procedure with Unna boot in patients with venous ulcer. *Rev Latino-am Enfermagem*. 2006;14(16):944-9.
 15. Martins DAM, AM S. Profile of clients suffering from varicose ulcer registered in public health programs. *Cogitare Enferm*. 2007;12(3):353-7.
 16. Longo JO, Buzatto S, Fontes O, Miyazaki M, Godoy J. Quality of life in patients with chronic ulcerated lesions in legs and chronic venous ulcer *Cir vasc angirol*. 2001;17(1):21-6.
 17. Moura RMF, Gonçalves GS, Navarro TP, Britto RR, RC D. Relationship between quality of life and the ceap clinical classification in chronic venous disease. *Rev bras Fisioter*. 2010;14(2):99-105.
 18. Scuderi A, Raskin B, Al Assal F, Scuderi P, Scuderi MA, Rivas CE, et al. The incidence of venous disease in Brazil based on the CEAP classification. *Int Angiol*. 2002 21(4):316-21.
-

-
19. Bergonse F, Rivitti E. Evaluation of arterial circulation using the ankle/brachial blood pressure index in patients with chronic venous ulcers. *An Bras Dermatol* An Bras Dermatol. 2006;81(2):131-5;81(2):131-5.
 20. Barros Jr N, Perez MDCJ, Amorim JE, F MJ. Pregnancy and lower limb varicose veins: prevalence and risk factors. *J vasc bras*. 2010;9(2):29-35.
 21. Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology*. 2008;23(3):103-11.
 22. Cordts PR, TS. G. Anatomic and physiologic changes in lower extremity venous hemodynamics associated with pregnancy *J Vasc Surg*. 1996;24(5):763-7.
 23. Sugerman HJ, Sugerman EL, Wolfe L, Kellum JM, Jr., Schweitzer MA, DeMaria EJ. Risks and benefits of gastric bypass in morbidly obese patients with severe venous stasis disease. *Ann Surg*. 2001 Jul;234(1):41-6.
 24. Scott TE, LaMorte WW, Gorin DR, Menzoian JO. Risk factors for chronic venous insufficiency: a dud case,control study *Journal of vascular surgery*. 1995;22(5):622-28.
 25. Lee AJ, Evans CJ, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FG. Lifestyle factors and the risk of varicose veins: Edinburgh Vein Study. *J Clin Epidemiol*. 2003 Feb;56(2):171-9.
 26. Belczak CEQ, Cavaleri Jr. G, Godoy JMP, Caffaro I RA, SQ B. Relationship between talocrural joint mobility and venous ulcer. *J vasc bras* 2007;6(2):149-55.
 27. Eifell RK, Ashour HY, Heslop PS, Walker DJ, Lees TA. Association of 24-hour activity levels with the clinical severity of chronic venous disease. *J Vasc Surg*. 2006 Sep;44(3):580-7.
 28. Yamada B. Qualidade de vida de pessoas com úlceras venosas crônicas [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2001.
 29. Labert LR, Corrêa D, Silva T. The influence os physical activit on chronic venous insuficieny of the lower limbs. *Acta Med Port*. 2008;21(3):215-20.
 30. Alberti LR, Petroianu A, Corrêa D, T FS. The influence of physical activity on chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Acta Med Port* 2008 21(3):215-20.
-

-
31. Callam MJ. Epidemiology of varicose veins. *Br J Surg.* 1994 Feb;81(2):167-73.
 32. Virgini-Magalhães C E, Salvadori RAM, Fagundes FB, Gomes CFA, Grupilo CER, Albuquerque RM, et al. A task force for varicose vein surgery. *J Vasc Bras.* 2007;6(3):231-37.
 33. Abbade LPF, L. S. Management of patients with venous leg ulcer. *An bras dermatol.* 2006;81(6):509-22.
 34. Marques MA, Silveira PRM, Ristow AV, M G, A V, B M, et al. Research on thrombophilic factors in arterial and venous thrombotic events: a 6-year investigation register. . *J vasc bras.* 2009;8(3):225-31.
 35. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, Laurora G, De Sanctis MT, Incandela L, et al. Epidemiology and costs of venous disease in central Italy. The San Valentino Venous Disease Project. *Angiology.* 1997;48:583-93.
 36. Fiebig A, Krusche P, Wolf A, Krawczak M, Timm B, Nikolaus S, et al. Heritability of chronic venous disease. *Hum Genet.* Jun;127(6):669-74.
 37. Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Mar;44(3):401-21; quiz 22-4.
 38. Wipke-Tevis D, Rantz M, Mehr DR, , Popejoy L, Petroski G, Madsen R, Conn VS, et al. Prevalence, incidence, management, and predictors of venous ulcers in the long-term-care population using the MDS. *Adv Skin Wound Care.* 2000;13(5):218-24.
 39. Falanga V. Venous ulceration. 1993;19:764-71. *J Dermatol Surg Oncol.* 1993;19:764-71.
 40. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg.* 2004 Dec;40(6):1248-52.
 41. Castro e Silva M, Cabral ALS, Barros Jr N, Castro AA, MERC. S. Normas de Orientação Clínica da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV): Diagnóstico e tratamento da Doença Venosa Crônica. *J Vasc Br* 2005;4(3):185-93.
-

-
42. Santos RFFN, GJM. P, GBB. P. Differences in the quality of life of patients with mild and severe chronic venous disease J Vasc Bras. . 2009;8(2):143-147. J Vasc Bras 2009;8(2):143-47.
 43. Saliba JR. OA, Giannini M, HA R. Noninvasive diagnostic methods to evaluate venous insufficiency of the lower limbs. J Vasc Bras 2007;6(3).
 44. Andrade RTA PG, Ademar A , Miranda Junior F. . Evaluation of venous reflux by color duplex scanning in patients with varicose veins of the lower limbs: correlation with clinical severity by CEAP classification J vasc bras 2009;8(1):14-20. 2009;8(1):14-20.
 45. Schultz GS, Sibbald Gray, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. Wound Repair and Regeneration. 2003;11(2):S1-S27.
 46. Laforet K WG, Sibbald RG. Wound bed preparation and complementary and alternative medicine. Skin Wound Care. 2011;24(5):226-36.
 47. Falabela, AF. Debridement and wound bed preparation. Dermatol Ther. 2006;19(6):317-25.
 48. Borges EL, Caliri MHLC, VJ H. Systematic review of topic treatment for venous lucers. Rev Latino-am Enfermagem. 2007;15(6):1163-70.
 49. Schultz G, Mozingo D, Romanelli M, K. C. Wound healing and TIME: new concepts and scientific applications. . Wound Repair Regen. 2005;13(4(suppl)):S1–S11.
 50. Schultz GS FV, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. Wound Repair and Regeneration 2003;11(2):S1-S27.
 51. Falanga V. Wound Bed Preparation and the Role of Enzymes: A Case for Multiple Actions of Therapeutic Agents Wound Repair Regen. 2002;14(2):57-.
 52. Panuncialman J, Falanga V. The science of wound bed preparation. Surg Clin North Am. 2009 Jun;89(3):611-26.
-

53. Smith R. Enzymatic debriding agents: an evaluation of the medical literature. *Ostomy Wound Manage.* 2008;54(8):16-34.
 54. Kheit S. Wound Bed Preparation: Bacterial Imbalance in Chronic Wounds. *Wounds.* 2003;15(7):8-14.
 55. Falanga V. The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. *Blood Cells Mol Dis.* 2004 Jan-Feb;32(1):88-94.
 56. Mendonça RJ, J. N-C. Cellular aspects of wound healing. *An Bras Dermatol.* 2009;84(3):257-62.
 57. Azoubel R, Torres GV, SilvaLWS, Gomes FV, LA R. Effects of the decongestive physiotherapy in the healing of venous ulcers *Rev esc enferm USP.* 2010;44(4):1085-
 58. Timi JR, Belczak SQ, Futigami AY, FM. P. Ankle ankylosis and its importance in chronic venous insufficiency. *J vasc bras* 2009;8(3):21218.
-

Capítulo II - Artigo Original

Ensaio Clínico randomizado e duplo cego de curativos bioativos: Cola de fibrina versus Gel de papaína® no processo de cicatrização de úlceras crônicas de etiologia venosa.

Randomized Clinical Essay and double-blind bioactive curatives: Fibrin glue against papaya gel in the healing process of the chronic ulcers in a venous etiology.

Illymack Canedo Ferreira de Araújo

Doutoranda do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Professora da Faculdade de Enfermagem/CCV PUC- Campinas/SP.

Winston Bonetti Yoshida

Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Professor Assistente Doutor do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Endereço

Illymack C. F de Araújo

Centro de Ciências da Vida - Faculdade de Enfermagem / Pontifícia Universidade Católica de Campinas/ PUC - Campinas

Avenida John Boyd Dunlop S/Nº Jardim Ipaussurama – Campinas CEP: 13060-904

Tel: 55-19-33436851

Email: ilymackcfa@puc-campinas.edu.br

Ensaio Clínico randomizado e duplo cego de curativos bioativos: Cola de fibrina versus Gel de papaína® no processo de cicatrização de úlceras crônicas de etiologia venosa.**RESUMO**

INTRODUÇÃO: O debridamento é crucial para remoção de tecidos desvitalizados. A aplicação local de enzimas proteolíticas vem sendo amplamente estudada, porém em sua maioria através de série de casos restritos. Por esta razão propomos a realização de um ensaio clínico controlado randomizado e duplo cego para obtenção de evidência clínica da ação debridante entre a cola de fibrina e o gel de papaína. **MÉTODOS:** Os pacientes com UV não complicadas foram recrutados e após assinatura do TCLE e preenchimento dos critérios de inclusão, foram randomizados em três grupos: grupo cola de fibrina (Gfib), grupo gel de papaína a 8% (Gpap) e grupo com o veículo dos grupos anteriores, o carbopol (Gc). Todos os pacientes fizeram uso de terapia compressiva associada. Foram avaliados desfechos de eficácia (a capacidade de debridamento, a redução de exsudação, colonização crítica, diminuição da área, cicatrização e neoangiogênese) e de segurança (efeitos adversos não sérios e sérios). O período de acompanhamento foi de dois meses com retorno a cada 15 dias. Para comparar os resultados dos grupos, o tempo e a interação entre os grupos de estudo foi utilizado o Modelo linear misto com significativo valor de $p < 0,05$. **RESULTADOS:** Fizeram parte deste estudo 55 pacientes, sendo 5 portadores de úlceras múltiplas, totalizando 63 úlceras, distribuídas de forma aleatória entre os grupos Gfib (N=21), Gpap (N=19) e Gc (N=23). Não houve exclusão de pacientes ou descontinuação de tratamento durante o estudo. Ocorreu diminuição das áreas ulceradas de forma similar nos 3 grupos, com aumento de tecidos de granulação viáveis, diminuição da colonização crítica, diminuição da exsudação e aumento da neoangiogênese, sem diferença estatística entre eles. As áreas das úlceras reduziram de acordo com o tempo, e o uso rotineiro da faixa elástica fez com que as úlceras diminuíssem em maior velocidade. As úlceras com áreas menores (até 10 cm²) cicatrizaram totalmente. **CONCLUSÃO:** Não houve diferença significativa entre os tratamentos propostos para os desfechos estudados. Os cuidados de limpeza e higiene, junto com a compressão elástica, foram igualmente eficientes e seguros comparados ao uso dos agentes debridantes deste estudo. Estudos randomizados com novos produtos devem ser sempre comparados com grupo controle para subsidiar a decisão clínica.

Palavras-chave: Cicatrização de feridas, úlcera varicosa, medicamentos hemoderivados, Papaína

Randomized Clinical Essay and double-blind bioactive curatives: Fibrin glue against papaya gel in the healing process of the chronic ulcers in a venous etiology.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The debridement is very efficient to remove devitalized tissues. The application place of the proteolytic enzymes is being much studied, but many times by restrictive cases. For this reason we propose the achievement of a randomized controlled clinical essay and double-blind to obtain the clinical evidence of the debridement action between of the fibrin glue and the papaya gel. **METHODS:** The patients with no complicate VUs were recruited, after to sing the FCCT, and to fill out the inclusive criterions, they were randomized in three groups: fibrin glue group (FGP), papaya gel group of 8% (PGG) and group with the vehicle of the previous group, the carbopol (CG). All the patients used the associated compressive therapies. Efficient conclusions were evaluated (the debridement power, the exudation reduction, critic colonization, reduction of the area, healing and neoangiogenesis) and the security (adversity effects, the serious one and the no serious). The period of retinue was two months with return by each 15 days. The mix linear method with $p < 0,05$ value was utilized to compare the group's results, the time and interaction between the studied groups. **RESULTS:** There were 55 patients in this group, 5 of them were bearing many ulcers, totalizing 63 ulcers, distribute in an aleatory way between the groups Fgp (N=21), Pgg (N=19), and Cg(N=23). There weren't patients excluded or treatment interrupted during the study. There was a ulcerous similar reduction in the 3 groups, with a increase of viable granulation tissues, reduction of the critic colonization, reduction of the exudation and increase of the neoangiogenesis, without statistic difference between them. The areas of the ulcers reduced according to the time and with the continuous use of the elastic bandages too. The ulcers with a short area (about 10 cm) were totally healing. **CONCLUSION:** There weren't significant difference between the proposed treatments to the study results. The hygienic and clean cares, join to the elastic compressive were both efficient and security, comparing to the use of the debridement agents of this study. Randomized studies with new products must be always comparing to the control group to subsidize the clinical decision.

Key Words: Wound healing, varicose ulcer, hemoderivative drugs, papain

1. INTRODUÇÃO

A cicatrização compreende uma sequência de eventos moleculares e celulares, que interagem de forma equilibrada para que ocorra a restauração do tecido lesado⁽¹⁻³⁾. Entretanto, nas úlceras venosas crônicas este processo sofre prejuízo, com dificuldade de cicatrização em grande parte pela extensão da fase inflamatória⁽³⁾.

O prolongamento desta fase contribui com a instalação de defeitos de remodelação da matriz extra celular (MEC) e falhas na reepitelização, levando a um microambiente molecular e celular alterado com hipóxia tecidual. Estes defeitos predis põem à proliferação de fibroblastos, com consequente aumento da fibrose tecidual, ao acúmulo de metaloproteinases (MMP), collagenases e elastases, as quais degradam prematuramente colágenas e diminuem os fatores de crescimento e fibronectina necessários à remodelação da MEC^(1,3-5).

Estes eventos têm despertado a atenção de pesquisadores^(1-3,6,7) que buscam compreender estas alterações e propondo mudanças nas estratégias terapêuticas. Atualmente, a atenção especial tem sido dada aos mecanismos, que envolvem o preparo do leito da úlcera (PLU). Esta abordagem tem permitido caracteristicamente, evidenciar melhor as diferenças entre úlceras agudas e crônicas, bem como otimizar a aplicação de agentes terapêuticos, que modificam o microambiente presente no leito da úlcera e que contribuem para a aceleração do processo de cicatrização^(8,9).

O alvo da PLU é o debridamento, que deve ser constante, para que haja redução na “carga necrótica”^(4,5,7). Esta abordagem envolve a remoção de células senescentes, tecidos desvitalizados como: tecidos necróticos, esfacelos e tecidos de granulação inviáveis, sejam estes, friáveis ou de coloração violácea^(4,5,7), redução de biomembranas associada ao tecido necrótico, o controle da carga bacteriana e minimização do exsudato, até que o tecido saudável prevaleça. O controle destes fatores permite que ocorra o reestabelecimento do equilíbrio no microambiente presente no leito da úlcera, favorecendo a recuperação da interação biomolecular^(5,7,10).

Vários autores destacam que certos agentes enzimáticos, como as proteinases teriam um papel crucial no processo de reparo tecidual^(2,4,5,10). Existem dois tipos de debridamentos enzimáticos: a) o debridamento enzimático por utilização de proteinases exógenas (por exemplo, a papaína), as quais são capazes de degradar quimicamente os tecidos desvitalizados; b) por ação de proteinases endógenas, que promovem o debridamento

autolítico. Este último tipo de debridamento pode ser alcançado com a utilização de curativos oclusivos, os quais promovem a manutenção do meio úmido no leito da úlcera^(10,11), consequentemente ativando as células fagocíticas e as enzimas proteolíticas endógenas^(4,7,10). Este processo também pode ser estimulado e incrementado com a aplicação de um gel derivado de criopecitado denominado Cola de fibrina.

A utilização da papaína, no tratamento de úlceras, nas suas diversas concentrações é uma prática difundida, pelos profissionais da área de saúde em todo o mundo e no Brasil há mais de 20 anos. Entretanto, todos os estudos prévios com o produto em UV têm nível de evidência restrito, por ser série de casos^(4,10, 12-19).

A Cola de fibrina mimetiza os últimos passos na “cascata” de coagulação com a conversão de fibrinogênio em fibrina, cuja função primária é a obtenção de hemostasia e a “adesão” dos tecidos⁽²⁰⁻²²⁾. O coágulo de fibrina é constituído por uma variedade de fatores, tais como a fibronectina (FN), trombospondina (TSP), vitronectina (VN), glicosaminoglicanos, plasminogênio, ativador de plasminogênio (PAI), trombina, fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento semelhante à insulina proteína-3 de ligação (IGFBP-3), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e o fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento derivado (PDGF). A ação de seus componenets contribuem com o debridamento, a angiogênese, a síntese de colágeno e reepitelização⁽²⁰⁻²²⁾.

A cola de fibrina vem sendo utilizada desde o século XX como agente homeostático⁽²³⁾, na confecção de anastomoses arteriais e de cólon como adesivo cirúrgico, na reparação de nervos e ureteres, cicatrização de feridas, fixação de endopróteses⁽²⁴⁾, entre outras. No laboratório de Engenharia Celular da FMB/UNESP esta Cola vem sendo produzida a partir de plasma humano desde 2003, gerando uma série de estudos, principalmente na cicatrização de feridas⁽²⁵⁻²⁹⁾. Neste tipo de aplicação, em particular, também há carência de estudos randomizados e prospectivos.

Assim, há necessidade de realização de estudos clínicos randomizados e controlados para aumentar o nível de evidência da ação destes agentes terapêuticos.

Por esta razão realizamos o presente ensaio clínico, com o objetivo de comparar a ação da cola de fibrina *versus* gel de papaína a 8% nos aspectos de: a) eficácia (debridamento de úlceras desvitalizadas, diminuição da área da úlcera, favorecimento da cicatrização e da neoangiogênese), b) segurança identificando eventuais efeitos adversos.

2. METODOLOGIA

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo, prospectivo do tipo ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego.

Amostra

Os pacientes foram recrutados do ambulatório de Dermatologia de úlceras crônicas e no ambulatório de Cirurgia vascular da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP/SP, no período de julho de 2008 a agosto de 2011. Aprovado pelo CEP protocolo 515/08 (Anexo A).

Foram convidados a participar pacientes portadores de úlceras venosas crônicas

Critérios de inclusão

Como critérios de inclusão o indivíduo deveria ter mais de 18 anos de idade, ser portador de úlcera crônica de membro(s) inferior (es) de etiologia venosa com área mínima de 5 cm², leito da úlcera com presença de fibrina, necrose ou esfacelo, úlcera colonizada ou não, não estar utilizando medicamentos venotônicos nas últimas 2 semanas prévias ao estudo e assinatura do TCLE.

Critérios de exclusão e de descontinuação

Os critérios de exclusão foram: úlcera infectada, úlcera de etiologia arterial e/ou mista com índice tornozelo braquial (ITB) < 0,9, gravidez e amamentação. Critérios de descontinuação foram: úlceras que apresentassem sinais clínicos de infecção durante o intervalo de acompanhamento. Foi considerada como úlcera infectada aquela que apresentasse sinais peri - lesionais como: dor, eritema, edema e calor local podendo ou não estar associados com hipertermia e queda do estado geral.

Aleatorização

O protocolo de aleatorização foi gerado por indivíduo alheio ao seguimento clínico dos pacientes utilizando de software específico⁽³⁰⁾ e confecção de 75 envelopes opacos (lacrados) e enumerados em ordem crescente contendo em seu interior o nome do agente terapêutico proposto (figura 5). Os envelopes, bem como a lista de randomização (Apêndice A) permaneceram sob os cuidados da farmacêutica responsável pela manipulação dos produtos no laboratório de Engenharia Celular. A lista seqüencial só foi acessada ao término do estudo.

Os pacientes foram randomizados em três grupos: grupo cola de fibrina (Gfib), grupo gel de papaína a 8% (Gpap) e grupo com o veículo dos demais produtos, carbopol (Gc). Os pacientes dos três grupos receberam faixa elástica compressiva e orientados como usá-las.

Procedimentos

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B), o paciente passou por avaliação clínica (Apêndice C), com coleta de histórico, verificação de dados antropométricos e realização do índice de massa corpórea (IMC), do exame físico (avaliação de pulsos pedioso e poplíteo, perfusão e temperatura do membro), do ITB através da utilização de Doppler portátil de onda contínua, avaliação do leito da úlcera (características do tecido, presença de exsudato, sinais de colonização crítica e avaliação da borda), avaliação da dor relacionada a úlcera e após a utilização do agente tópico proposto através da escala verbal numérica (EVN) da dor⁽³¹⁻³²⁾.

Sendo elegível, foi feita coleta de biópsia da borda da úlcera, e o paciente instruído na aplicação, transporte e conservação dos agentes tópicos, troca de curativo (técnica limpa e limpeza do leito da úlcera com SF 0,9% aquecido e em jato), aplicação da faixa elástica, orientação quanto à sequência de retornos e da importância da aderência ao tratamento e entrega do “Kit tratamento” (Apêndice D- figura 6). O Kit continha: o original do TCLE, ficha de encaminhamento para o Laboratório de Engenharia Celular para que a randomização fosse efetuada por indivíduo alheio ao estudo garantindo o protocolo duplo cego, uma caixa de isopor contendo em seu interior gelo reciclado, já que os agentes terapêuticos deveriam permanecer sobre refrigeração, uma faixa de alta compressão (Surepress[®]), folheto informativo com orientações necessárias a troca de curativo (Apêndice C) e ficha de retorno com agendamento prévio.

Após a randomização foi entregue o agente terapêutico (em bisnagas descartáveis) em quantidade suficiente para 15 dias com o intuito garantir o retorno do paciente (figura 6). A coleta biópsia da borda de úlcera (Apêndice E- figura 7) foi realizada por médico dermatologista (LPFA) no ambulatório de Dermatologia/FMB-UNESP e encaminhadas para o laboratório de Patologia.

Para monitorizar os indicadores de avaliação e acompanhamento de possíveis efeitos adversos foi estipulado retorno a cada 15 dias por um período de dois meses, seguindo o intervalo de acompanhamento: D₀ D₁₅ D₃₀ D₄₅ D₆₀. Os indicadores estipulados foram: diminuição da área da lesão (cm²), avaliação do aspecto do tecido presente no leito da úlcera (presença de tecidos vitalizados ou desvitalizado), presença de sinais de colonização crítica, presença de exsudação e contagem da neovascularização por análise imonohistoquímica.

Seguimento

O seguimento foi estipulado, a cada 15 dias por um período de dois meses (momentos D₀ D₁₅ D₃₀ D₄₅ D₆₀).

Variáveis primárias

Os parâmetros foram: 1) diminuição da área de lesão em cm²; 2) avaliação do aspecto do tecido presente no leito da úlcera (presença de tecidos vitalizados ou desvitalizados); 3) presença de sinais de colonização crítica; 4) presença de exsudação; 5) contagem da neovascularização por análise imunohistoquímica; 6) Cicatrização.

A avaliação da diminuição das áreas das úlceras (cm²) foi realizada através da análise das fotografias digitais (figura 8), obtidas nos intervalos D₀ D₁₅ D₃₀ D₄₅ D₆₀ utilizando o *software Image J* (Apêndice F).

Para a captação das imagens foi utilizada câmera digital Kodak modo automático, com resolução de 800x200 pixels mantendo uma distância de 5 cm do leito da úlcera. Como as úlceras não possuem bordas regulares, cada úlcera foi medida 5 vezes, registrando a média das aferições para diminuir a margem de erro. Em úlceras de grande extensão foi feita medida fotográfica dos desenhos dos contornos das úlceras em filme plástico (Apêndice F- figura 8)

(33)

A avaliação do aspecto do tecido presente no leito da úlcera e sinais de colonização crítica foi realizada pela pesquisadora (*in loco*) e por dois indivíduos alheios ao estudo. Esta avaliação exigiu a elaboração de um painel com as fotografias de acordo com o intervalo de avaliação (Apêndice G- figura 9) para posterior comparação dos resultados por análise estatística. Para cada avaliador foi entregue um roteiro de definições em relação a cada tecido a ser observado, bem como planilha de anotação dos resultados (Apêndice G). Colonização crítica foi considerada quando a úlcera não possuía bom tecido de granulação podendo ser o leito friável e de coloração violáceo, amarelo, esverdeado (quando colonizada por *Pseudomonas*) ou fundo violáceo.

A avaliação da exsudação foi realizada pela pesquisadora (sim/não). A contagem da neovascularização foi feita por análise imonohistoquímica. O preparo e a confecção das lâminas foram realizados por patologista do laboratório de Patologia - UNESP/Botucatu (Apêndice H/figura-10). As lâminas das biópsias das úlceras imunomarcadas (figura 11) por anticorpo monoclonal anti-CD34 foram fotografadas no microscópio Nikon Coolscope II (figura 12) sob magnificação (4x), resultando em imagens(BMP) de 512 pixels. As imagens foram analisadas pelo software ImageJ 1.46. A quantificação do percentual de pixels equivalentes à marcação imunohistoquímica em cada imagem ocorreu após a segmentação automática do histograma, a partir do canal “blue” da imagem (Apêndice H).

A cicatrização foi observada pela pesquisadora. Foi considerado como úlcera cicatrizada, quando esta apresentasse o restabelecimento da integridade cutânea ou áreas de úlceras $<0,5 \text{ cm}^2$.

Varáveis secundárias

Desfechos de segurança foram compilados pela pesquisadora durante o tratamento, anotando-se eventos adversos sérios e não sérios a critério da mesma, que foram adjudicados pela médica dermatologista.

Os eventos adversos foram considerados como não sérios e sérios. Os não sérios foram definidos como: maceração de borda de úlcera, dor de fraca a moderada intensidade a aplicação tópica, maceração de pele peri-lesional e/ou presença de úlcera satélite resultante de compressão inadequada ao uso da faixa elástica. Os considerados sérios: úlcera infectada e aumento da área da úlcera. A úlcera será considerada como infectada quando apresentar sinais

peri-lesionais como: dor, eritema, edema, calor local podendo ou não estar associado com hipertermia e queda do estado geral.

Análise estatística

O cálculo da amostra, bem como o critério de randomização foi realizado pelo Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) FMB/UNESP, que através da análise de alguns artigos relacionados, estimaram uma taxa média de cicatrização de 80% no grupo tratado com papaína^(4,10,12-19) e de 40% no grupo tratado com cola de fibrina⁽²⁵⁻²⁹⁾. Corrigindo a estimativa os efeitos dos erros do tipo I (5%) e do tipo II (20%) atribuídos ao estudo, além da perda de seguimento de 20%, estimou-se um tamanho amostral de 25 úlceras por grupo de intervenção.

A metodologia estatística foi estabelecida por estatístico do departamento de Bioestatística UNESP/Botucatu. Para as variáveis qualitativas cujo interesse era estudar a associação entre grupo e para as demais variáveis foi utilizado o teste do Qui-quadrado. Para avaliar os grupos, para o tempo e a interação entre os grupos de estudo foi utilizado o Modelo linear misto. Para avaliar os grupos, o tempo e a interação entre os grupos de estudo foi utilizado o Modelo linear misto com significativo valor de $p < 0,05$.

Em relação aos dados referentes à ação desbridante (aspecto do tecido do leito da úlcera, sinais de colonização crítica e aspecto de borda) para estudo da concordância entre os avaliadores foi utilizado o coeficiente Kappa.

3. RESULTADOS

Foram incluídos 55 pacientes e destes cinco eram portadores de úlceras múltiplas. Não houve exclusão de pacientes ou descontinuação do tratamento durante a realização do estudo.

Fizeram parte do estudo 63 úlceras distribuídas, de forma aleatória entre os grupos: cola de fibrina (Gfib) (N=21), grupo controle (Gc) (N=23) e Grupo papaína (Gpap) (N=19). A distribuição dos grupos foi homogênea avaliada pelo teste do Qui-quadrado de aderência ($p=0,83$).

A diferença entre o número proposto de paciente (N=75) com o quantitativo real (N=63) pode ser justificada em razão do tempo determinado para randomização e prazo para qualificação e defesa.

A idade dos pacientes variou de 28 a 85 anos (mediana de 62 com desvio interquartilico (IIQ) de 21). A maior frequência foi de os de 50 a 59 anos e nesta faixa houve prevalência de 39,1% de indivíduos do sexo masculino; a prevalência foi de 28,1% de indivíduos do sexo feminino na faixa etária dos 70 aos 79 anos. Não houve diferença estatística entre os três grupos de estudo em relação ao gênero, raça, doença pregressa (HAS, DM e trombose venosa profunda-TV), tabagismo, IMC e tempo de úlcera ativa. Dados observados na tabela 1.

Tabela 1: Distribuição dos grupos em relação ao gênero, raça, doenças pregressas, tabagismo, IMC de tempo de úlcera ativa na população estudada.

	Cola de fibrina (Gfib)	Carbopol (GC)	Papaína (Gpap)	Valor p
Gênero (N/ %)				0,93
Feminino	9 (42,9)	12 (52,2)	11 (57,9)	
Masculino	12 (57,1)	11 (47,8)	8 (42,1)	
Total	21 (100)	23 (100)	19 (100)	
Raça (N/ %)				0,34
Branca	14 (66,7)	18 (78,3)	16 (84,2)	
Negra	7 (33,3)	5 (21,7)	3 (15,8)	
Total	21 (100)	23 (100)	19 (100)	
Doença pregressa				
HAS	18 (85,7)	13 (56,5)	13 (68,4)	0,1
DM	2 (9,5)	5 (21,7)	4 (21,1)	0,5
TVP	3 (14,3)	5 (21,7)	2 (10,5)	0,59
Total	21 (100)	23 (100)	19 (100)	
Tabagismo (N/ %)				0,72
Sim	8 (38,1)	7 (30,4)	5 (26,3)	
Não	13 (69,9)	16 (69,6)	14 (73,7)	
Total	21 (100)	23 (100)	19 (100)	
IMC (N/ %)				0,96
Eutrófico	7 (33,3)	9 (39,1)	8 (42,1)	
Sobrepeso	14 (66,7)	14 (60,9)	11 (57,9)	
Total	21 (100)	23 (100)	19 (100)	
Tempo de úlcera ativa M±DP	Cola de fibrina (Gfib) 62,9±2,9	Gel de Carbopol (Gc) 63,9 ± 3,5	Gel de Papaína (Gpap) 57,9± 3,4	

Os pacientes diabéticos apresentaram uma cicatrização mais lenta no D15 e D60 o que pode ser observado na figura 1. O tabagismo não se mostrou como um agente limitador do processo de cicatrização quando comparado com o tempo de evolução das úlceras ($p > 0,05$).

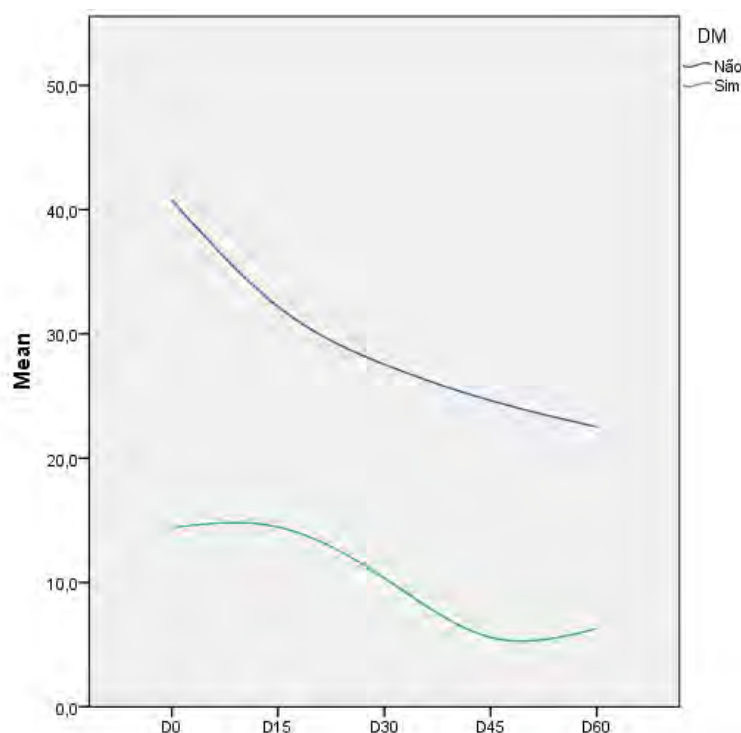


Figura 1: Representação da medida áreas das úlceras em relação ao DM e o intervalo avaliação.

O tempo de úlcera ativa apresentou grande variabilidade com mediana de 61 e IIQ 21, porém, entre os grupos esta distribuição foi homogênea. A figura 2 (gráfico “Box-plot”) ilustra a distribuição das áreas das úlceras (cm^2) em relação aos grupos de tratamento e intervalo de avaliação.

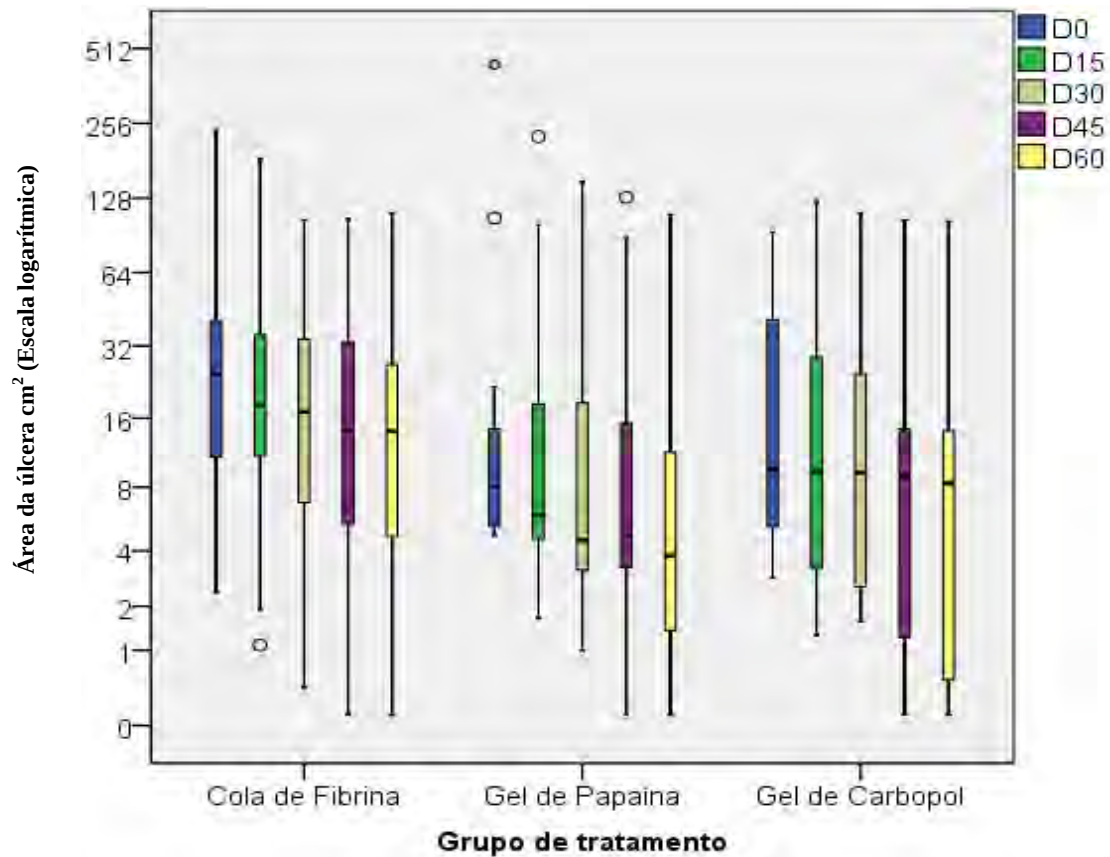


Figura 2: Distribuição das áreas das úlceras (cm^2) segundo as categorias dos grupos de tratamento e intervalo de avaliação

Entre os grupos de estudo no D_0 pode-se observar uma variabilidade entre as áreas iniciais das úlceras, sendo área Gfb > área Gpap > área Gc. As áreas do Gpap apresentaram maior dispersão com presença de outliers. Apesar desta variabilidade, ao longo do tempo (D_0 , D_{15} , D_{30} , D_{45} e D_{60}) os grupos se comportaram de maneira semelhante ($p=0,14$) com redução proporcional e similar das áreas quando comparada com o próprio grupo e entre eles ($p=0,62$).

Em relação à utilização da faixa de alta compressão, a figura 3 (gráfico de linhas) demonstra que durante o intervalo de avaliação, as úlceras apresentaram redução de suas áreas em diferentes velocidades. Os pacientes, que utilizaram a faixa regularmente tiveram no D_{60} maior redução das áreas de suas úlceras do que os que não utilizaram.

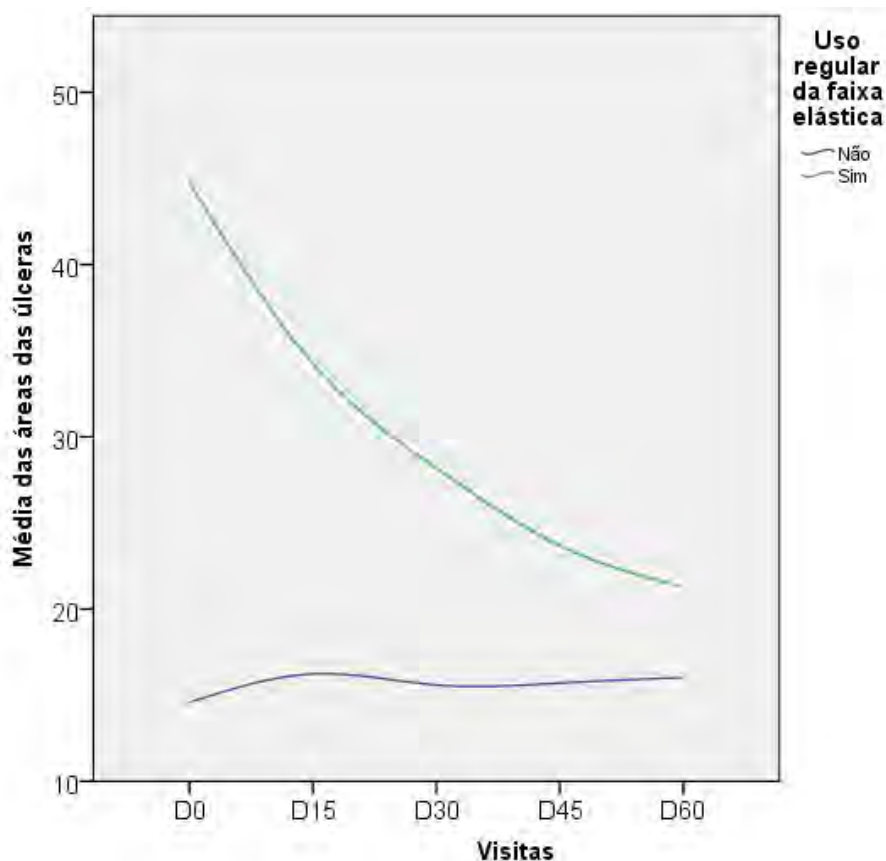


Figura 3: Representação das médias das áreas das úlceras (cm²) de acordo com o uso da faixa elástica e o intervalo de avaliação

Para análise da ação debridante dos agentes terapêuticos propostos, utilizou-se o Modelo Linear Misto com índice Akaike = 504,4 e o Teste de efeito aleatório permitindo comparar os tratamentos, os intervalos de avaliação e a correlação entre os tratamentos e o intervalo de avaliação. Houve concordância entre os avaliadores e em alguns momentos a concordância foi total (Kappa =1,00). Os resultados podem ser observados nas tabelas 2, 3, 4 e 5.

Tabela 2: Distribuição do aspecto do tecido presente no leito da úlcera de acordo com o intervalo de avaliação.

Presença de tecido vitalizado		Grupos de Tratamento			P
		Cola de Fibrina (Gfib)	Gel de Papaína (Gpap)	Gel de Carbopol (Gc)	
		N (%)	N (%)	N (%)	
D ₀	Sim	0 (0%)	0 (0%)	0 (0 %)	>0,05
D ₁₅	Sim	2 (9,5%)	10 (52,6%)	14 (60,9 %)	
D ₃₀	Sim	6 (28,6 %)	9 (47,4%)	16 (69,6 %)	
D ₄₅	Sim	12 (57,1%)	13 (68,4%)	18 (78,3%)	
D ₆₀	Sim	14 (66,7%)	15 (78,9 %)	21 (91,3%)	

O aspecto do tecido presente no leito da úlcera de acordo com os intervalos de avaliação pode ser observado na tabela 2. Todos os grupos no D₀ o apresentaram tecido desvitalizado sobre o leito da úlcera. No D₁₅ o Gc apresentou 14 (69,9%) dos leitos vitalizados seguido pelo Gpap, o qual apresentou 10 (52,6%). No intervalo D₃₀ no grupo controle dezesseis (69,9%) leitos estavam vitalizados. O Gfib no D₄₅ apresentou 12 (57,1%) dos leitos vitalizados e o Gc com (18)78,3% dos leitos. Em sequência decrescente do quantitativo de leitos vitalizados no D₆₀ Gc 91,3% > Gpap (78,9%) > Gfib (66,7%). Em todos os grupos houve diminuição dos tecidos desvitalizados no D₆₀, entretanto não houve diferença estatística em relação à capacidade de debridamento das úlceras, quando comparados os três grupos (p>0,05).

Tabela 3: Distribuição da presença de sinais de colonização crítica no leito da úlcera de acordo com o intervalo de avaliação.

Sinais de colonização crítica		Grupos de Tratamento			P
		Cola de Fibrina (Gfib)	Gel de Papaína (Gpap)	Gel de Carbopol (Gc)	
		N (%)	N (%)	N (%)	
D ₀	Sim	20 (95,2%)	18 (94,7%)	21(91,3%)	>0,05
D ₁₅	Sim	17(80,9%)	11(57,9%)	14 (60,9%)	
D ₃₀	Sim	13(61,9%)	9 (47,4%)	9 (39,1%)	
D ₄₅	Sim	7 (33,3%)	6 (31,6%)	4 (17,4%)	
D ₆₀	Sim	7 (33,3%)	6 (31,6%)	3 (13%)	

Os sinais de colonização crítica, observados na tabela 3 foram expressivos em todos os grupos no intervalo D₀ no Gfib 20 (95,2%) dos leitos estavam colonizados, 18 (94,7%) do Gpap e 21(91,3%) do grupo controle. Estes sinais permaneceram evidentes no D₁₅. No D₃₀ o Gfib apresentou a maior proporção de leitos que mantinham aspecto de colonização crítica com 13 (61,9%). No D₄₅ e D₆₀ os grupos se comportaram de maneira muito semelhante, porém, o Gc apresentou o menor quantitativo de leitos colonizados, ou seja, 3 (13%). Em todos os grupos houve diminuição da colonização crítica no D₆₀, entretanto, não houve diferença estatística entre os três grupos ($p>0,05$).

Tabela 4: Distribuição da presença da exsudação presente no leito da úlcera de acordo com o intervalo de avaliação.

Presença de Exsudação		Grupos de Tratamento			P
		Cola de Fibrina (Gfib)	Gel de Papaína (Gpap)	Gel de Carbopol (Gc)	
		N (%)	N (%)	N (%)	
D ₀	Sim	20 (95,2%)	17 (89,5%)	22 (95,7%)	>0,05
D ₁₅	Sim	19 (90,5%)	14 (73,7%)	21 (91,3%)	
D ₃₀	Sim	4 (19%)	10 (5,26%)	11 (47,8%)	
D ₄₅	Sim	7 (33,3%)	8 (42%)	7 (30,4%)	
D ₆₀	Sim	8 (38,1%)	7 (36,8%)	4 (17,4%)	

A exsudação, demonstrada na tabela 4 foi intensa nos intervalos D₀ e D₁₅ em todos os grupos. A partir do D₃₀ observa-se uma redução importante da exsudação no Gfib onde 4(19%) das úlceras apresentavam exsudato. No D₄₅ e D₆₀ os grupos apresentaram redução em sua exsudação, porém o Gc finalizou com 4 (17,4%) úlceras exsudativas, o Gpap com 7 (36,8%) e o Gfib com 8 (38,1%). Em todos os grupos houve diminuição da exsudação no D₆₀, entretanto não houve diferença estatística entre os três grupos ($p>0,05$).

Tabela 5: Distribuição referente à epitelização das bordas do leito da úlcera de acordo com o intervalo de avaliação

Epitelização das bordas da úlcera		Grupos de Tratamento			P
		Cola de Fibrina (Gfib)	Gel de Papaína (Gpap)	Gel de Carbopol (Gc)	
		N (%)	N (%)	N (%)	
D ₀	Sim	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,05
D ₁₅	Sim	5 (23,8%)	9 (47,4%)	14 (60,9%)	
D ₃₀	Sim	8 (38,1%)	11 (57,9%)	17 (73,9%)	
D ₄₅	Sim	14 (66,7%)	12 (63,2%)	20 (87%)	
D ₆₀	Sim	14 (66,7%)	13 (68,4%)	21 (91,3%)	

A tabela 5 mostra a ausência de epitelização no intervalo D₀. Nos intervalos D₁₅ e D₃₀ após o processo de debridamento inicia-se a epitelização. No D₁₅ a epitelização ficou evidente no Gc com 14 (60,9%). Do D₄₅ ao D₆₀ o Gc apresentou a maior proporção de leitos epitelizados finalizando com 21 (91,3%), seguido pelo Gpap com 13 (68,4%) e o Gfib 14 (66,7%). Em todos os grupos houve aumento da epitelização das bordas das úlceras no D₆₀, entretanto, não houve diferença estatística entre os três grupos ($p>0,05$).

Os dados referentes ao quantitativo de biópsias coletados por grupos de estudo pode ser observado na tabela 6. A perda de amostras entre os grupos, em razão da presença de úlceras cicatrizadas ou com áreas $< 0,5 \text{ cm}^2$ e por negação da coleta a última biópsia foi homogênea ($p=0,17$).

Tabela 6: Distribuição da frequência de biópsias coletadas por grupo de estudo

Punch coletados N (%)	Cola de fibrina (Gfib) 16 (41%)	Gel de Carbopol (Gc) 14 (35,9%)	Gel de Papaína (Gpap) 9 (23%)
--------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	-------------------------------------

A neoangiogênese foi avaliada pelo modelo linear generalizado misto e pode ser observada na figura 4, que ilustra o percentual de pixels referentes a vasos nas áreas mais vascularizadas nos intervalos D₀ e D₆₀.

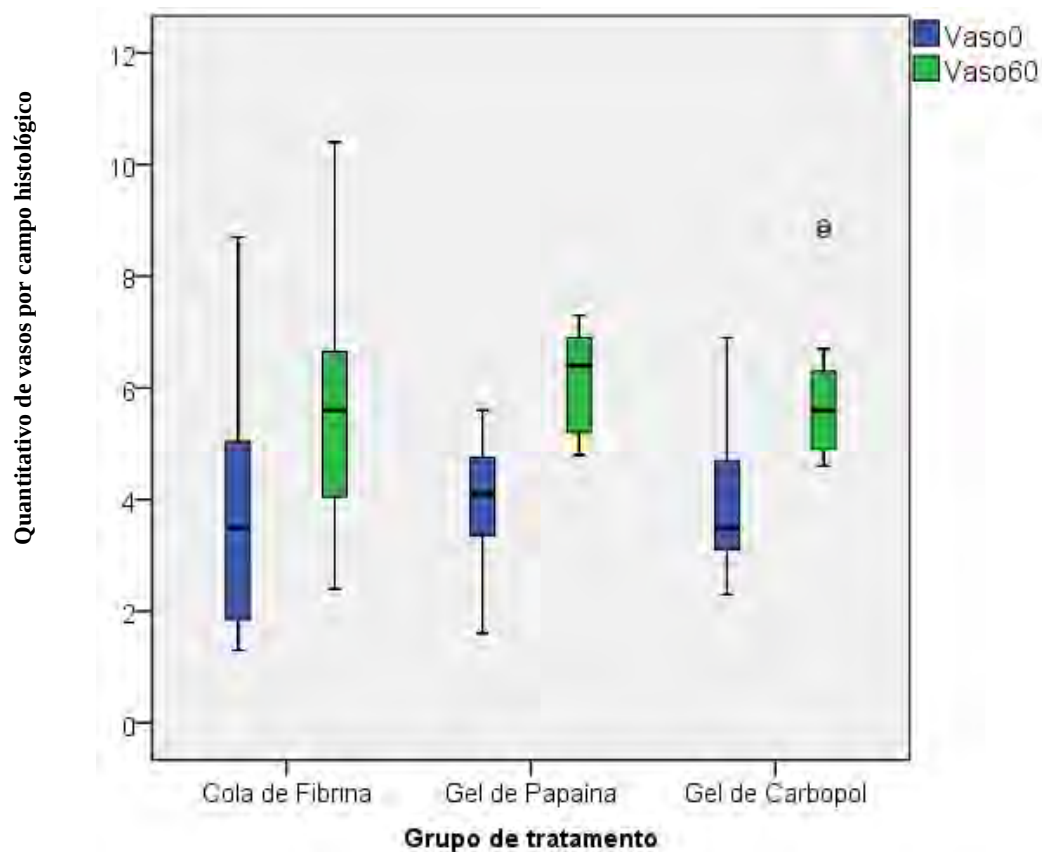


Figura 4: Ilustração do percentual pixel referente a vasos nas áreas vascularizadas nos intervalos D0 e D60

Em todos os grupos houve aumento do número de vasos sanguíneos no D60, sem diferença estatística ($p > 0,05$).

Na tabela 7, são descritos os dados referentes à cicatrização total ou áreas finais $< 0,5\text{cm}^2$, nas 21 úlceras foi de 14,3% (3) das tratadas com cola de fibrina 21,1% (4) das 19 úlceras em uso do Gel de papaína e 30,4% (7) das 23 do grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa na cicatrização total das úlceras durante o seguimento de 60 dias em relação aos grupos ($p > 0,05$).

Tabela 7: Distribuição de frequência de cicatrização total ou áreas $< 0,5\text{cm}^2$ por grupo de estudo

Tratamento	Cicatrização		Total N (%)
	Sim N (%)	Não N (%)	
Cola de Fibrina	3 (14,3%)	18 (85,7%)	21 (100%)
Gel de Papaína	4 (21,1%)	15 (78,9%)	19 (100%)
Controle (Gel de Carbopol)	7 (30,4%)	16 (69,6%)	23 (100%)

$p > 0,05$

Os eventos adversos não sérios presentes neste estudo foram queixas de dor referidas por 2 (9,5%) pacientes do Gfib e por 2 (10,5%) do Ggap e a presença de úlcera satélite observada apenas em 1 (4,8%) paciente do Gfib. Os eventos adversos sérios como a presença de sinais clínicos de infecção foram observados em 1 (4,8%) indivíduo do Gfib, 1 (4,3%) do grupo controle e no Ggap em 1 (5,3%) paciente. O aumento da extensão da úlcera esteve presente em 1 (4,3%) paciente do grupo controle

4. DISCUSSÃO

A UV traduz um dos estágios mais avançados da doença venosa crônica (DVC)^(9,34-36). Alguns conhecidos fatores de risco predisponentes interferem na sua evolução como o sexo, idade, raça, DM, HAS, obesidade e tabagismo^(8,35-38) foram analisados.

A prevalência maior do sexo feminino a partir dos 70 anos foram concordantes com Abbade *et al.*⁽⁸⁾, Abbade *et al.*⁽³⁶⁾ Robertson *et al.*⁽³⁷⁾ e aumento progressivo das UV após a terceira década de vida nas mulheres com Maffei *et al.*⁽³⁸⁾. Nos homens houve uma prevalência maior na faixa etária dos 50 aos 59 anos de idade, com aumento progressivo da prevalência da UV a partir desta faixa etária. Embora não esteja estabelecida a predominância do sexo feminino ou masculino em pacientes com UV, alguns estudos mostram uma prevalência de duas a três vezes maior no sexo feminino⁽³⁵⁻⁴¹⁾ com uma razão mulher/homem de 3:1^(36,39) porém, nossos dados demonstraram uma razão mulher/homem de 1,4:1.

A influência da raça como fator de risco para o desenvolvimento de úlcera venosa é controverso na literatura. Em estudos anteriores^(8,36,38,40) e neste foram observados o predomínio da raça branca em indivíduos portadores de úlceras em membros inferiores

abertas e/ou cicatrizadas. De acordo com o Censo demográfico 2011⁽⁴¹⁾ os brancos ainda são a maioria (47,33%) da população brasileira. Possivelmente a predominância de determinada raça em um estudo é influenciada pelo tipo de população estudada^(8,39). A maioria dos pacientes, que procuram atendimento no nosso serviço foi da raça branca.

Em nosso estudo a HAS, o DM e a obesidade não interferiram no processo de cicatrização, apesar de pacientes diabéticos apresentarem uma cicatrização mais lenta. Estes dados foram concordantes com a literatura^(8, 9, 42-43), onde observou-se descrição de que estes fatores não predispoem a recorrência, o tamanho e tempo de úlcera ativa.

A ação dos efeitos deletérios do tabagismo na cicatrização é descrito na literatura e estes são controversos, pela falta de estudos clínicos, que especifiquem a quantidade de nicotina necessária à ação deletéria no processo de cicatrização⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾. Neste estudo o tabagismo não interferiu no processo de cicatrização.

O tempo de úlcera ativa e áreas extensas do leito da úlcera são considerados fatores preditivos para o tempo de cicatrização⁽³⁾. A avaliação destes dois fatores é de grande importância, pois além de ser índice prognóstico para o tempo de cicatrização, também podem refletir tratamentos ineficazes e inapropriados^(8,48). O tempo de úlcera ativa, em nosso estudo foi de 61,2 meses, dados próximos aos encontrados por Abbade *et al.*⁽⁸⁾ de 64 meses e Azoubel *et al.*⁽⁴⁹⁾ de 60 meses. E em outro estudo o tempo encontrado foi de 30,6 meses⁽⁵⁰⁾. Provavelmente o elevado tempo de úlcera ativa bem como áreas extensas encontradas em nossa população possa ter ocorrido pela dificuldade de acesso a tratamentos adequados e pelo fato dos ambulatórios de dermatologia e de cirurgia vascular serem considerados serviços de referência recebendo pacientes, que não responderam a terapêuticas anteriores.

Na tentativa de contribuir com uma melhor resposta terapêutica e minimizar os efeitos da hipertensão venosa⁽⁵¹⁻⁵²⁾, foi estabelecido em nossos protocolos a aplicação de faixas de alta compressão para todos os pacientes. Além disto, a terapia compressiva é o tratamento chave para UV, sendo ética sua utilização em todos os pacientes em ensaios clínicos, que testam diversos tratamentos tópicos. Em nosso estudo utilizamos a faixa elástica, que possui retângulos em sua superfície e que se transformam em quadrados quando o estiramento atinge a tensão apropriada⁽⁵³⁾. Este marcador visual proporcionou um treinamento eficaz aos pacientes e/ou seus cuidadores, fato observado em relação à pequena frequência de efeitos adversos com uso desta terapia compressiva.

Quanto à capacidade de remoção de tecidos desvitalizados, os resultados foram semelhantes nos três grupos, inclusive no grupo que utilizou apenas o veículo carbopol, que não é considerado agente debridante.

As úlceras crônicas possuem um microambiente favorável à frequente colonização de bactérias aeróbias e/ou anaeróbias e fungos. Quando estes agentes adquirem patogenicidade suficiente para inibir o processo de cicatrização, a colonização passa a ser crítica⁽⁵⁴⁾. Úlceras com colonização crítica geralmente não possuem bom tecido de granulação podendo ter leito friável e de coloração violáceo, amarelo, esverdeado (quando colonizada por *Pseudomonas*) ou fundo violáceo podendo apresentar excesso de exsudação e odor fétido⁽⁵⁴⁾. Nossos resultados demonstraram que os tratamentos tiveram comportamentos semelhantes contribuindo possivelmente com a redução da carga bacteriana em razão da redução de sinais visuais presentes no leito das úlceras, que sugerem colonização crítica.

À medida que os fatores precipitantes da resposta inflamatória como, tecidos desvitalizados e carga bacteriana são removidos, ocorre, conseqüentemente redução da exsudação^(4,54-55). Este evento pôde ser observado, em todos os grupos, a partir do intervalo D₄₅ momento em que ocorreu a melhora do aspecto do tecido presente nos leitos das úlceras e redução das características da colonização crítica.

Uma vez estabelecido o equilíbrio no leito da úlcera, os fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos sintetizam fatores de crescimento, que promovem a migração e a proliferação celular, a síntese de componentes da MEC e a neoangiogênese^(2,3,7). Em sequência o leito da úlcera estará totalmente preenchido pelo tecido de granulação, a circulação é restabelecida pela neovascularização e a rede linfática é regenerada. Visualmente, esta transformação no tecido pode ser identificada quando as bordas estão coladas e no mesmo nível do leito da úlcera (bordas epitelizadas) indicando boa evolução do processo de cicatrização^(2,3,7,56). A epitelação das bordas ficou evidente nos três grupos a partir do intervalo D₄₅. No entanto, não encontramos diferença estatisticamente significativa para julgar um tratamento mais eficaz que outro neste aspecto.

Todos os grupos progrediram de forma similar ao longo do intervalo de avaliação na ação desbridante. A neovascularização foi avaliada em todos os grupos por meio da coleta de biópsia no D₀ e no D₆₀ e estas biópsias foram realizadas apenas nos pacientes, que não alcançaram a cicatrização. Todos os grupos apresentaram aumento similar da neoangiogênese em relação ao tempo de tratamento.

As úlceras reduziram de tamanho de acordo com o tempo de utilização dos agentes terapêuticos, porém, aquelas de menor tamanho (até 10 cm²) cicatrizaram independente do tratamento proposto. Nossos resultados são concordantes com a descrição de Margolis *et al.*⁽⁵⁷⁾ que sugeriram alguns fatores de risco para a falha na cicatrização da úlcera mesmo em uso da terapia compressiva, dentre eles a extensão da área da úlcera e o tempo prolongado de úlcera ativa inflamatória^(1,3,5).

A utilização da faixa de alta compressão auxiliou na redução das úlceras com maior velocidade. Por outro lado, pacientes que não utilizaram a terapia compressiva ou a fizeram de forma irregular apresentaram um ligeiro aumento na área das úlceras.

Em resumo, nas úlceras dos três grupos de tratamento ocorreu diminuição de suas áreas, aumento de tecidos de granulação viáveis, diminuição da colonização crítica, diminuição da exsudação e aumento da neoangiogênese. Estes resultados favoráveis podem estar relacionados ao tratamento compressivo e também aos cuidados e orientações específicas destinadas a todos os pacientes em cada consulta.

Em relação à terapia compressiva seus efeitos são na macro e microcirculação. Na macrocirculação age aumentando o retorno venoso profundo, diminuindo o refluxo patológico durante a deambulação e aumentando o volume de ejeção durante a ativação dos músculos da panturrilha⁽⁵¹⁻⁵³⁾. A compressão do membro aumenta a pressão tissular favorecendo a reabsorção do edema e melhorando a drenagem linfática⁽⁵²⁻⁵³⁾. Além disso, age na microcirculação diminuindo a saída de líquidos e macromoléculas dos capilares e vênulas para o interstício, podendo estimular também a atividade fibrinolítica⁽⁵³⁾. Todos estes efeitos são fundamentais para estimular o processo de cicatrização das UV.

Os efeitos adversos presentes em nosso estudo foram queixas de dor, infecção e presença de úlcera satélite. A dor foi referida por dois pacientes em uso da cola de fibrina e do gel de papaína na primeira semana de aplicação. No paciente que usou a cola de fibrina, ela foi de intensidade leve (score 1 a 3) e de moderada intensidade (score de 4 a 6) no paciente que usou o Gel de papaína. As enzimas proteolíticas possuem capacidade de desencadear resposta inflamatória em razão de quebra de componentes viáveis sobre o leito da úlcera. E esta resposta inflamatória tem sido considerada por alguns autores como um fator predisponente a sensação dolorosa^(4,56-57). Provavelmente a queixa de dor tenha sido mais acentuada com a aplicação do gel de papaína em razão da concentração utilizada (8%), que pode acentuar sua ação proteolítica. Não houve a necessidade de descontinuação, os pacientes foram orientados a realizar trocas frequentes do curativo mantendo a limpeza local com SF

0,9% em jato e retorno semanal para avaliação. Nos encontros subsequentes a queixa não foi relatada novamente.

Os sinais clínicos de infecção em partes moles como eritema, edema, dor e calor local em região peri-lesional foram observados em um paciente de cada grupo. Porém, os mesmos tornaram-se evidentes no D₆₀. Estes pacientes foram encaminhados para avaliação clínica dermatológica.

O aparecimento de úlcera satélite esteve presente em paciente em uso da cola de fibrina. Não percebemos correlação do agente terapêutico a este fato, mas associamos a aplicação inadequada da faixa de alta compressão, já que a lesão encontrava-se distante da UV e a região peri-lesional evidenciava marcas de compressão excessiva. A paciente foi orientada quanto à forma de aplicação não havendo extensão do problema.

5. CONCLUSÕES

Em relação à capacidade de atuar como agentes debridantes, todos os tratamentos mostraram-se capazes de remover os tecidos desvitalizados com melhora proporcional do aspecto do tecido presente no leito da úlcera, redução das alterações visuais, que indicariam uma colonização crítica, controle da exsudação e ampliação na epitelização das bordas das úlceras.

As áreas das úlceras reduziram significativamente de acordo com o tempo, sem diferença quanto aos tratamentos e o uso da faixa elástica fez com que as úlceras diminuíssem em maior velocidade. Por outro lado, os pacientes que não utilizaram a terapia compressiva ou a fizeram de forma irregular apresentaram um ligeiro aumento na área das úlceras.

A utilização da terapia compressiva contribuiu para amenizar os efeitos da hipertensão venosa, porém, sua ação deve ser complementada por curativos, levando-se em conta o tempo de úlcera ativa e sua extensão.

Quanto à neoangiogênese não houve diferença entre os tratamentos e todos os grupos apresentaram um aumento proporcional dos vasos neoformados. A cicatrização ocorreu de forma homogênea entre os grupos independente do tempo de úlcera ativa, porém, úlceras com áreas menores tiveram melhor cicatrização. Os efeitos adversos encontrados não foram significativos nos três grupos de tratamento.

Ao término deste estudo não podemos afirmar que um tratamento tenha sido mais promissor do que o outro, acreditamos que outros estudos randomizados com número maior de pacientes devam ser realizados para complementar os nossos resultados.

6. REFERÊNCIAS

1. Mendonça RJ, J. C-N. Cellular aspects of wound healing. *An Bras Dermatol.* 2009;84(3):257-62.
2. Stuart E HK. Wound bed preparation: the science behind the removal of barriers to healing. *wounds.* 2003;15(7):213-29.
3. Falanga V. The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. *Blood Cells Mol Dis.* 2004 Jan-Feb;32(1):88-94.
4. Falanga V. Wound Bed Preparation and the Role of Enzymes: A Case for Multiple Actions of Therapeutic Agents *Wound Repair Regen.* 2002;14(2):57-.
5. Smith RG. Enzymatic Debriding Agents : An Evaluation of the Medical Literature *Ostomy wound management.* 2008;54(8):16-34.
6. Panuncialman J, Falanga V. The science of wound bed preparation. *Surg Clin North Am.* 2009 Jun;89(3):611-26.
7. Schultz GS FV, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration* 2003;11(2):S1-S27.
8. Abbade LP LS, de Almeida Rollo H, Stolf HO. A sociodemographic, clinical study of patients with venous ulcer. *Int J Dermatol* 2005;44(12):989-92.
9. Chukwuemeka NE PT. Venous ulcers. *Clinics in Dermatology.* 2007;25(1):121-
10. Ramundo J, M. G. Enzymatic Wound Debridement *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2008;35(3):273-80.

-
11. Atiyeh BS, Loannovich J, Al-Amm CA, KA. E-M. Management of acute and chronic open wounds: the importance of moist environment in optimal wound healing. *Curr Pharm Biotechnol*. 2002;3(3):179-95.
 12. Ajlia SA, Majid FA, Suvik A, Effendy MA, HS. N. Efficacy of papain-based wound cleanser in promoting wound regeneration. . *Pak J Biol Sci*. 2010;13(12):596-603.
 13. Monetta L. Uso da papaína nos curativos feitos pela enfermagem. *Rev Bras Enf*. 1987;40(1).
 14. Monetta L. Autilização de novos recursos em curativos feitos pela enfermagem. *Rev Bras Enf*. 1989;40(1):66-73
 15. Monetta L. A importância da atuação científica do enfermeiro na execução dos curativos feitos com papaína. *Rev Paul Enf*. 1990;9(3):83-7.
 16. Monetta L. Análise evolutiva do processo de cicatrização em Úlceras diabéticas, de pressão e venosa com uso da papaína [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1998
 17. Neto RS, Barone B, Teves DC, Simões MJ, Novo NS, Y. J. Aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas cutâneas de ratos com e sem tratamento com solução de papaína a 2%. *Acta Cir Bras*. 1993;8(1):18-23
 18. Rogenski NMB, Baptista CMC, SofiaMH. O uso da papaína nas lesões provocadas pela síndrome de Fournier: a propósito de 14 casos. *Rev Paul Enf*. 1998;17(1/3):39-45.
 19. Pieper B, MHLC. C. A Review of the Evidence for the Use of Sugar, Papaya/Papain, and Fatty Acids. . *Nontraditional Wound Care*. 2003;30(4):175-83.
 20. Clark R. Fibrin glue for wound repair: facts and fancy. *Thromb Haemost*. 2003;1003–6:1003-6.
 21. Kucharzewski M, Waler J, Franek A, Gierat-Kucharzewska. Autologous cultured single-keratinocytes in fibrin glue suspension in chronic venous leg ulcers. . *Phlebologie*. 2001;30:44-7.
-

-
22. Ruszczak Z. Effect of collagen matrices on dermal wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2003;55: 1595– 611.
 23. Yoshida WB, Naresse LE, Rodrigues AC, Fabris VE, Angeleti AH. End-to-end arterial anastomosis with fibrin glue in larger arteries: histology, hydroxyproline concentration and tensile strength study in carotids of rabbits. *Acta Cir. Brás.*2002;17(1):4-11
 24. Almeida JA, Yoshida WB, Hafner L, Sequeira J, Santos JH, Masseno APB, Moreno JB, Silvia SL. Biomechanical and histologic analysis in aortic endoprosthesis using fibrin glue. *Journal of Vascular Surgery.* 2011;53(5):1368-1374.
 25. Navarro E. Curativos bioativos: estudo da forma farmacêutica, vida de prateleira e controle de qualidade [Dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Medicina de Botucatu; 2008.
 26. Garcia M. Uso de biocurativo na abordagem de úlceras crônicas. [Dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista- Faculdade de Medicina de Botucatu; 2004.
 27. Araujo IFC. Tratamento de feridas crônicas de membros inferiores com biocurativos. [Dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Medicina de Botucatu; 2007.
 28. Felix M. Potencial imunogênico dos curativos bioativos: aspectos imunohematológicos e leucoplaquetários [Dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Medicina de Botucatu; 2009.
 29. Giovanazzi RSD. Uso do curativo bioativo em pacientes com feridas de origem multifatorial [Dissertação]. Botucatu: UNESP- Universidade do estado de São Paulo - Faculdade de Medicina de Botucatu; 117.
 30. Saghaei M. Random Allocation Software. In: v.1.0.0, editor. University of Medical Sciences. Iran; 2004.
 31. Pereira LVS, Laleiros FAE. Mensuração e avaliação da dor pós-peratória: uma breve revisão. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 1998;6 (3):77-84.
 32. Woo KY, RG. S. Chronic wound pain. *Adv Skin Wound Care.* 2008;21:175-88
-

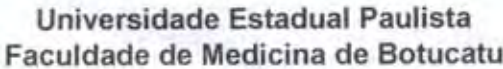
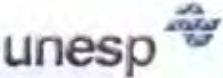
-
33. Miot HA, Mendaçolli TJ, Costa SV, Haddad GR, LP. A. Úlceras crônicas dos membros inferiores: avaliação pela fotografia digital. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(2):145-8.
 34. França L TV. Chronic venous insufficiency: An update. *J Vasc Br.* 2003;2(4):318-2
 35. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS DS. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol.* 2005;15(3):175-84.
 36. Abbade LP LS. Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. *Int J Dermatol.* 2005;44(6):449-56.
 37. Robertson L, Evans C, FG. F. Epidemiology of chronic venous disease. . *Phlebology.* 2008;23(3):103-11.
 38. Maffei FH, Magaldi C, SZ. P. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1,755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol.* 1986;15:210-7.
 39. Fowkes FG, Evans CJ, AJ. L. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. *Angiology.* 2001;52:1:S5-15.
 38. (Brasil). IBdGeE. Censo 2010. Brasília; 2010 [updated 2010; cited 10.01.2012]; Available from.
 40. Bergonse F, E. R. Evaluation of arterial circulation using the ankle/brachial blood pressure index in patients with chronic venous ulcers. *An Bras Dermatol.* 2006;812:131-
 41. (Brasil). IBdGeE. Censo 2010. Brasília; 2010 [updated 2010; cited 10.01.2012]; Available from.
 42. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, WB. K. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med.* 1998;4(2):96-101.
 43. Sugerman HJ, Sugerman EL, Wolfe L, Kellum JM, Jr. SM, EJ. D. Risks and benefits of gastric bypass in morbidly obese patients with severe venous stasis disease. *Ann Surg.* 2001;234(1):41-6.
 44. Biondo-Somões MLP, Tetilla MR, Biondo-Simões R, Martinas MM. The influence of nicotine on the density of collagen in cutaneous scars in rats. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2009;36(5): 425-430.
-

-
45. Rayner R. Effects of cigarette smoking on cutaneous wound healing. Primary intention. 2006;14(3):100-104
 46. Towler J. Cigarette smoking and its effects on wound healing. Journal of Wound Care. 2000; 9(3):100-104.
 47. Pudner R. Journal of Community Nursing. 2002;68.144-47.
 48. Skene AL, JM S, Dore CJ, Charlett A, JD L. Venous leg ulcers: a prognostic index to predict time to healing. BMJ 1992. 1992;305(6862):119-21.
 49. Azoubel R, Torres GV, SilvaLWS, Gomes FV LR. Effects of the decongestive physiotherapy in the healing of venous ulcers Rev esc enferm USP. 2010;44(4):1085-92
 50. Ruckley C, Evans CJ, Allan PL, Lee AJ, FG. F. Chronic venous insufficiency: clinical and duplex correlations. The Edinburgh vein study of venous disorders in the general population. . J Vasc Sug. 2002;36(3):520-5.
 51. Borges EL, Caliri MHLC, VJ H. Systematic review of topic treatment for venous lucers. Rev Latino-am Enfermagem. 2007;15(6):1163-70.
 52. Network SIG. Management of chronic venous leg ulcers. A national clinical guideline. Edinburgh; 2010. p. 40.
 53. Abbade LPF, L. S. Management of patients with venous leg ulcer. An bras dermatol. 2006;81(6):509-22.
 54. Kheit S. Wound Bed Preparation: Bacterial Imbalance in Chronic Wounds. Wounds. 2003;15(7):8-14.
 55. Falabella A. Debridement and wound bed preparation. Dermatol Ther. 2006;19(6):317-25.
 56. Mandelbaum SH DSE, MandelbaumMHS. Cicatrization: current concepts and auxiliary resources - Part I. An bras Dermatol. 2003;78(4):393-410.
 57. Margolis DJ, JA B, BL S. Risk factors associated with the failure of a venous leg ulcer to heal. . Arch Dermatol. 1999;135(8):920-6.
-



Anexos

ANEXO - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenação: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997

Botucatu, 01 de dezembro de 2008

Of. 515/08-CEP

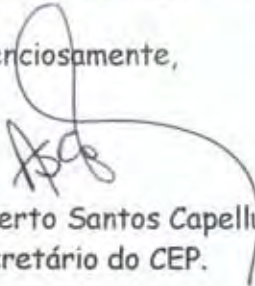
Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Sidney Lastória
Departamento de Cirurgia e Ortopedia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Dr. Sidney,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "Estudo comparativo de curativos bioativos: Cola de fibrina versus Gel de papaína no processo de cicatrização de úlceras crônicas de etiologia venosa", a ser conduzido por Illymack Canedo Ferreira de Araújo, orientada por Vossa Senhoria, Co-orientada pela Profª Drª Luciana P. F. Abadde, com a colaboração da Drª Elenice Deffune, recebeu do relator **parecer favorável**, aprovado em reunião de 01/12/2008.

Situação do Projeto: **APROVADO**. **Apresentar Relatório Final de Atividades ao final da execução deste projeto.**

Atenciosamente,



Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.

15:45 0101401E 090000 UTM : 2 2 : 164 28 -450750 03 -17200



Apêndices

APÊNDICE A - Envelopes e ficha sequencial Aleatória.**Figura 5:** Envelopes lacrados referentes a randomização e ficha sequencial Aleatória.

APÊNDICE B - Termo Livre Esclarecido

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de um estudo comparativo de curativos bioativos: Cola de fibrina *versus* Gel de papaína no processo de cicatrização de úlceras crônicas de etiologia venosa. O estudo será realizado no ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Sua participação é voluntária, ficando desde logo esclarecido que o estudo é de cunho científico vinculado a Diretoria de Pesquisa do Programa de Pós-Graduação em Bases Gerais da cirurgia: área de concentração em isquemia, reperfusão e trombose.

Informo que após o seu consentimento, o Sr.(a) será incluído(a) a este estudo mediante a realização de um sorteio que viabilizará de forma aleatória a sua inclusão em um dos 3 grupos a serem formados: grupo pap (que utilizará gel de papaína), grupo cf (que utilizará cola de fibrina) e grupo C–controle (que utilizará gel base) como curativo. Após a realização do sorteio o Sr (a) ficará ciente do curativo a ser utilizado e será fornecido orientações verbais e escritas em relação à sua aplicação, transporte e conservação dos curativos, bem como possíveis reações adversas conhecidas destes produtos e como proceder nesta situação.

Antes do recebimento dos curativos e após 60 dias em caso de não cicatrização será realizado uma biópsia na borda da sua ferida. A biópsia é realizada com anestesia local e retirado um pequeno fragmento da pele (4mm) para análise no laboratório.

Este estudo tem como objetivo: realizar uma análise comparativa destes curativos no processo de cicatrização das feridas localizadas nas pernas.

O Sr(a) será acompanhado (a) semanalmente durante um período de 60 dias, pela pesquisadora deste projeto enfermeira Illymack C. F. de Araujo sob a supervisão da Pr^a Dr. Luciana P. F. Abbade co-orientadora deste estudo.

A cada retorno será fornecido o produto a ser aplicado no curativo de forma gratuita.

Seu consentimento se dá no pleno gozo de suas faculdades mentais, em sã consciência, tendo sido esclarecida e entendida a natureza da pesquisa, livre de qualquer coação, dependência, subordinação ou intimidação. Tem conhecimento de que a pesquisa é sigilosa, e que poderá desligar-se dela a qualquer momento sem qualquer tipo de penalização.

Após ter lido e entendido as informações e esclarecido todas as minhas dúvidas referentes a este estudo com a enfermeira Illymack Canedo Ferreira de Araújo, **CONCORDO VOLUNTARIAMENTE**, em participar do mesmo. Eu, _____

(*responsável legal, do paciente se for o caso*) após ter lido e entendido as informações e esclarecido todas as minhas dúvidas referentes a este estudo **CONCORDO VOLUNTARIAMENTE**, em participar do mesmo, ficando com a 1º via deste documento.

Para maiores esclarecimentos, entrar em contato com os pesquisadores nos telefones abaixo relacionados.

Enf^{ma}Mcs. Illymack C. F. de Araujo
Tel: (19) 81353509 Se necessário ligar a cobrar
E- mail: illyaraujo@uol.com.br

Prof^a Dr^a Luciana P.F. Abbade
Tel: (14) 38116167
UNESP – Ambulatório de Dermatologia

Botucatu, _____ / _____ /2008

Pesquisador: Illymack C. F. de Araujo

APÊNDICE C - Ficha de Abordagem – Avaliação do paciente.

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
Ficha de Avaliação e acompanhamento de pacientes
Programa de Pós-graduação: Doutorado/Bases Gerais da Cirurgia
Área de concentração: Isquemia, Trombose e Reperusão

Prontuário: **Idade:**

Data de Admissão: **Sexo:** () Fem. () Masc. **Raça:** () Branca () Negra () Amarela

Nº sequencial de randomização: () Índio.

I) Antecedentes pessoais:

1) HAS () sim () não **2) DM** () sim () não

3) Tabagismo () sim () não **4) Outras:**

5) Comorbidades:

6) Medicação de uso contínuo: () sim () não

Quais:

7) História de Trombose venosa profunda (TVP) progressiva nos membros inferiores acometidos: () sim () não

8) Recorrência de Úlcera: () sim () não

II) Classificação do estado nutricional dos pacientes

	IMC	Estado nutricional
()	< 18,5	Magreza
()	18,5 – 24,9	Eutrófico
()	25 a 29,9	Obesidade leve
()	30 a 39,9	Obesidade moderada
()	>40	Obesidade grave

IV) Tempo de evolução da(s) úlcera(s): meses (direita) meses (esquerda)

V) Área da úlcera (cm²):

VI) Avaliação:

Pulso pedioso : () cheio () fino () não consegui palpar

Pulso poplíteo: () cheio () fino () não consegui palpar

Perfusão periférica:

Temperatura do membro: () aquecido () frio

Classificação CEAP:

ITB: () < 0,9 Anotar valor () > 0,9

VII) Avaliação do leito da úlcera

Tecido presente no leito : () Vitalizado () Desvitalizado

Presença de exudato: () sim () não

Se sim : () Pequena () média () grande

Sinais de colonização crítica: () sim () não

Borda epitelizada: () sim () não

VIII) Presença de dor relacionada a úlcera? () sim () não

Escala verbal numérica



() 1 a 3 = Dor de fraca intensidade; () 4 a 6 = Dor de intensidade moderada;

() 7 a 9 = Dor de forte intensidade; () 10 = Dor de intensidade insuportável.

IX) Presença de dor relacionada a aplicação do gel? () sim () não

Escala verbal numérica



() 1 a 3 = Dor de fraca intensidade; () 4 a 6 = Dor de intensidade moderada;

() 7 a 9 = Dor de forte intensidade; () 10 = Dor de intensidade insuportável.

X) Prescrição de Enfermagem

Orientação quanto:

- Auto-cuidado ☐ troca de curativo primário 1 vez ao dia
☐ troca de curativo secundário quantas vezes for necessário

hidratação corporal e em região peri-lesional

- ☐ elevar MMII em ângulo de 30° para cada 1 hora de pé 40 mim com o membro elevado
☐ manter os membros inferiores elevados durante a noite em altura que varia de 15 a 20cm;
☐ realizar breves caminhadas, três a quatro vezes por dia;
☐ evitar tabagismo,

- Alimentação ☐ hipossódica, hipolipídica,
☐ rica em frutas, verduras e legumes
☐ ingestão de água e frutas ricas em vitamina C

Assinatura e COREN

Ficha de orientações – Cuidados domiciliares



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Ficha de Avaliação e acompanhamento de pacientes

Programa de Pós-graduação: Doutorado/Bases Gerais da Cirurgia

Área de concentração: Isquemia, Trombose e Reperusão

Cuidados Domiciliares – Data;/...../09

1. Manter Gel sob refrigeração na porta da geladeira. Não coloque garrafas ou alimentos próximo.
 2. Retirar gel cerca de 30 min antes de realizar o curativo. E retornar ao término do curativo.
- . Nunca faça o curativo com o gel gelado, espere que o mesmo fique a temperatura ambiente.**
- . O Soro fisiológico após ser aberto deve permanecer acondicionado na geladeira junto com o gel. E também deve ser retirado cerca de 30 min antes de realizar o curativo para que o mesmo fique a temperatura ambiente.**
3. Realizar o curativo de acordo com orientações abaixo:
 - ◆ procurar uma ambiente tranquilo onde possa ter privacidade,
 - ◆ fechar as janelas,
 - ◆ lavar bem as mãos com água e sabão e calçar luvas descartáveis; abrir gaze estéril, abrir espátula estéril.
 - ◆ irrigar curativo anterior com soro fisiológico para descolar a gaze da úlcera,
 - ◆ lavar o leito da ferida com Soro fisiológico 0,9% 250 ml em jato e aquecido
 - ◆ aplicar fina camada do gel gaze com auxílio de uma espátula,
- Não se deve lavar o leito da ferida com água e sabão, já que a água tem cloro e iodo que são metais tóxicos às células, que são essenciais ao processo de cicatrização e o sabão retira gordura matando o tecido,
- Não esfregar gaze sobre o leito da ferida. Com esta técnica há remoção importante de células e favorece sangramento retardando o processo de cicatrização,
- Limpar o leito apenas com SF 0,9% aquecido e em jato de soro com pressão adequada para a remoção de detritos celulares e não tecido.
- . furar o SF 0,9% 250 ml com agulha 40x12mm (o soro deve ter este volume e esta agulha para que o jato alcance uma pressão de 8 à 15 psi. Pressão necessária para limpeza e não destruição tecidual,**
- Não secar o leito da ferida após o jato de soro
- a. Aplicar a gaze com o gel sobre o leito da ferida. Após preencher todo o leito com estas gazes, as mesmas devem ser irrigadas com Soro fisiológico 0,9% em jato. Em seguida, sobre as gazes anteriores aplicar gases secas, atadura crepom e faixa elástica de compressão.
3. Trocar o curativo primário, ou seja, o que vai sobre o leito da ferida 1 vez ao dia, pois, quanto menos se altera a temperatura e o pH melhor evolui o processo de cicatrização. Caso tenha muita secreção só não retire as gazes que estavam com o gel e troque o restante quantas vezes achar necessário.

Assinatura de COREN

Caso tenha dúvida entrar em contato com a Enfermeira Illy – 1981353509 (se necessário ligar a cobrança)

Ficha de encaminhamento para o Laboratório de Biologia Celular



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Ficha de Avaliação e acompanhamento de pacientes

Programa de Pós-graduação: Doutorado/Bases Gerais da Cirurgia

Área de concentração: Isquemia, Trombose e Reperusão

Projeto Doutorado Illymack

Ficha de Identificação

Nome do paciente:.....

Prontuário:

Data:

Nº de identificação sequencial:

.....
Illymack C.F de Araujo

Aos cuidados do Hemocentro de Botucatu

Biocurativos – Leandro ou Esmite

Horário de Atendimento:

09 às 12:00 hs 14:00 ÀS 16:00 hs

Local: Estacionamento Livre, entrada do almoxerifado
do hemocentro

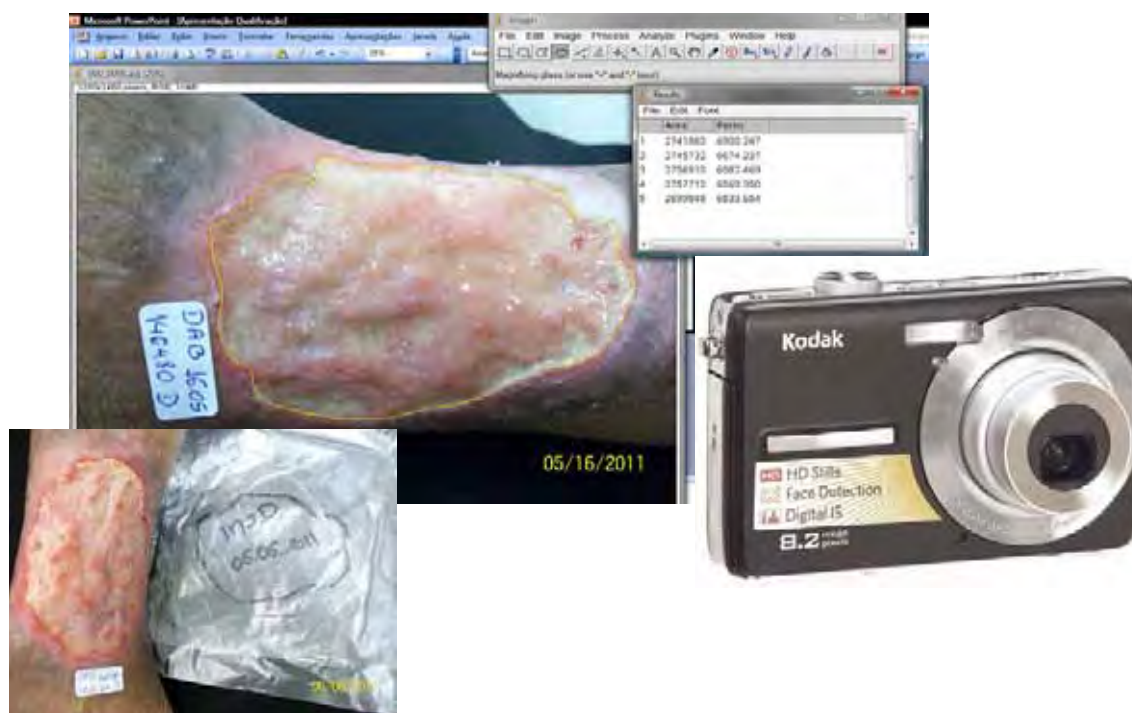
APÊNDICE D - Kit Tratamento



Figura 6: Kit paciente contendo: Original do termo Consentimento Livre Esclarecido, Ficha de encaminhamento para o Laboratório de biologia celular, Caixa de isopor com gelo reciclado, Faixa de elástica, Bisnagas recicladas do produto terapêutico, Sacola plástica para transporte.

APÊNDICE E - Coleta de Biópsia de borda de úlcera

Figura 7: Coleta de Biópsia (Punch) 4mm de borda de úlcera.

APÊNDICE F - Demonstração de análise do *software Image J*.**Figura 8:** Demonstração de análise de imagens utilizando o *software Image J*.

APÊNDICE G - Exemplo: Pannel de avaliação do aspecto do tecido presente no leito da úlcera

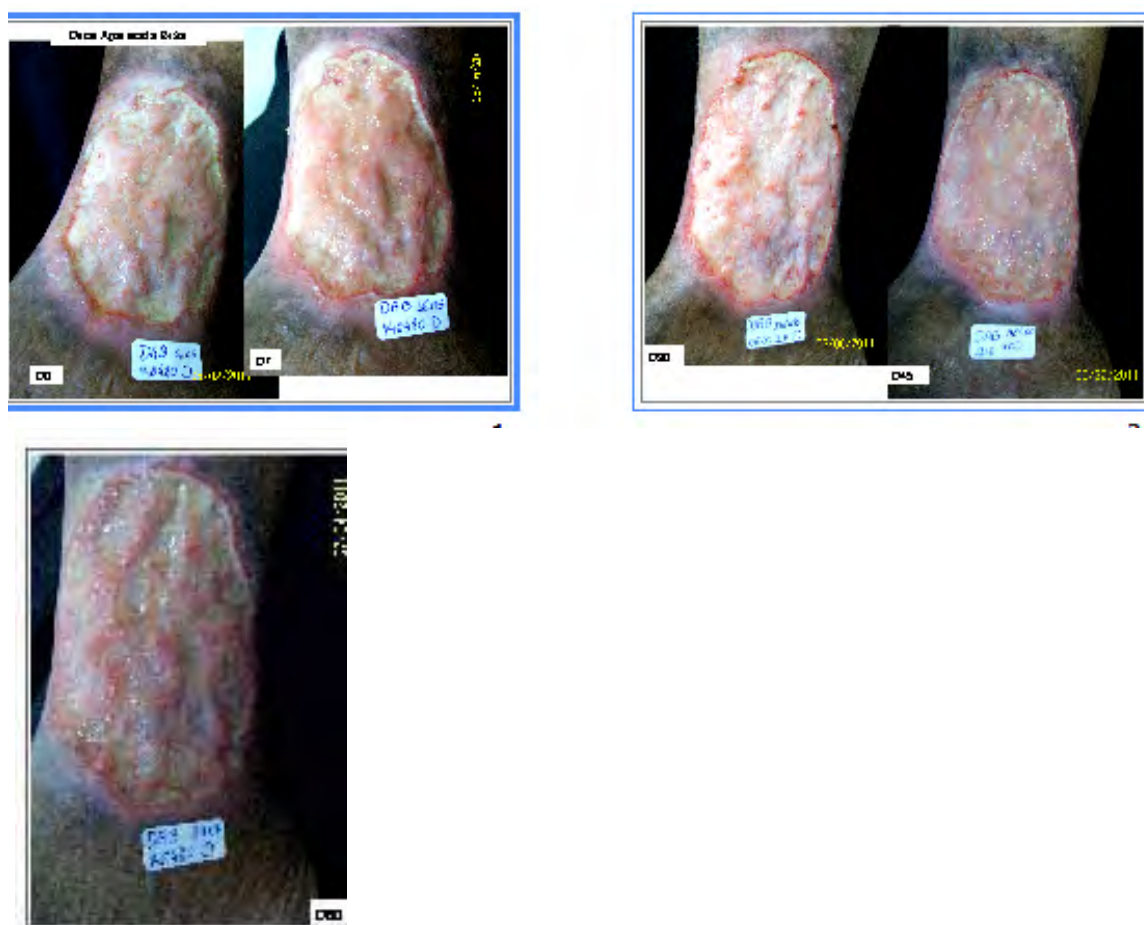


Figura 9: Pannel de imagens sequenciais por Intervalo de avaliação.

Após observar as imagens assinale a alternativa abaixo, de acordo com o aspecto do tecido presente no leito da úlcera.

1. O tecido presente no leito da úlcera para estar:

D₀ () Vitalizado () Desvitalizado D₁₅ () Vitalizado () Desvitalizado
D₃₀ () Vitalizado () Desvitalizado D₄₅ () Vitalizado () Desvitalizado
D₆₀ () Vitalizado () Desvitalizado

2. O tecido presente no leito da úlcera apresenta sinais de colonização crítica?

D₀ () Sim () Não D₁₅ () Sim () Não
D₃₀ () Sim () Não D₄₅ () Sim () Não
D₆₀ () Sim () Não

3. A borda da úlcera apresenta-se:

D₀ () Sim () Não D₁₅ () Sim () Não
D₃₀ () Sim () Não D₄₅ () Sim () Não
D₆₀ () Sim () Não

Assinatura..... Coren: Data:/...../2011

Lista de definição dos termos:

Tecido desvitalizado: corresponde a todo tecido de granulação de coloração vermelho opaco e friável, tecido de coloração amarela ou branca (esfacelo) que adere ao leito da ferida e apresenta - se como cordões ou crostas grossas e tecidos de coloração preta, marrom ou castanha (necrose) que aderem firmemente ao leito ou às bordas da ferida podendo apresentar-se mais endurecido ou mais amolecido.

Colonização crítica: Úlceras com colonização crítica geralmente não possuem bom tecido de granulação podendo ser leito friável e de coloração violáceo, amarelo, esverdeado (quando colonizada por *Pseudomonas*) ou fundo violáceo

Borda epitelizada: Bordas estão coladas e no mesmo nível do leito da úlcera

APÊNDICE H - Lâmina imunocoradas com anticorpo CD34

Figura 10: Lâmina imunocorada com anticorpo monoclonal anti- CD34

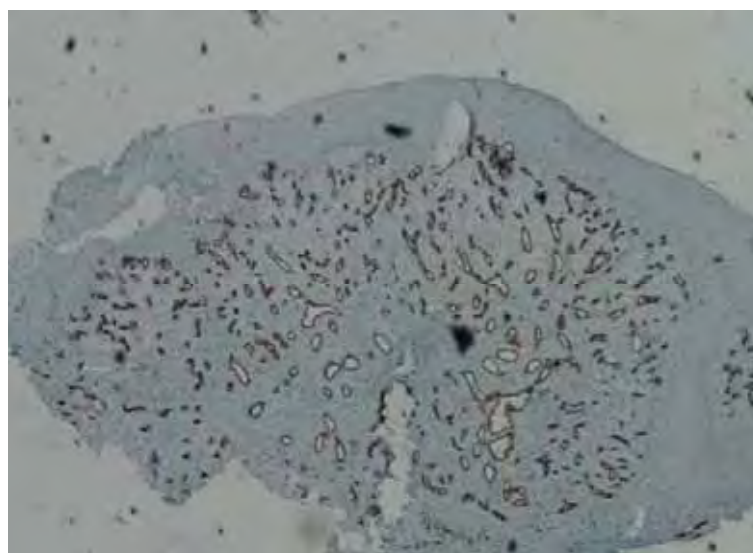


Figura 11: Fotografadas no microscópio Nikon Coolscope II sob magnificação (4x)



Figura 12: Figura representativa do microscópio Nikon Coolscope II