

**ESTUDO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO, DUPLO CEGO, COMPARATIVO EM
CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS DE ESTASE DE MEMBROS INFERIORES
ENTRE CURATIVOS PADRÃO E CURATIVO PADRÃO COM EXTRATO DE
*Syzygium cumini***

Farmacologia, Toxicologia e Produtos Naturais

Linha de Pesquisa: Química e atividade biológica de produtos naturais.

Tema da Pesquisa: Extratos de drogas vegetais e suas ações biológicas.

Candidato: Gilson Roberto de Araújo

Orientadora: Maria Rita Novaes

**ESTUDO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO, DUPLO CEGO, COMPARATIVO EM
CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS DE ESTASE DE MEMBROS INFERIORES
ENTRE CURATIVOS PADRÃO E CURATIVO PADRÃO COM EXTRATO DE
*Syzygyum cumini***

RESUMO

Úlceras venosas são a principal causa de ulcerações em membros inferiores podendo acometer até 1% da população adulta. Essa patologia leva a elevado grau de desabilitação ao trabalho, longo tempo de tratamento, alto gasto com curativos, licenças e estigma social. Piorando o quadro, encontramos um alto grau de desconhecimento e falta de capacitação dos membros da equipe de saúde quanto ao diagnóstico e condução do quadro, bem como na escolha e execução dos curativos adequados, o que torna o processo mais longo e doloroso. Em recentes revisões vemos, a despeito da grande quantidade de materiais diferentes no mercado, que o tipo de substância ou material que se coloca nos curativos não tem impacto nos resultados finais traduzidos em tempo de cicatrização e alívio da dor. Portanto, permanece em aberto a descoberta de algum medicamento ou substância que diminua o tempo de cicatrização e a dor referida pelos pacientes. Nesta intenção é que faremos um trabalho comparativo com curativos a base de *Syzygium cumini* que tem se mostrado em trabalhos com animais e com seres humanos, um bom anti-inflamatório, antimicrobiano, anti-alérgico e anticancerígeno. Pretendemos encontrar uma formulação que consiga diminuir o tempo de cicatrização das úlceras bem como tornar o processo menos doloroso.

1. INTRODUÇÃO

Úlceras venosas, ou de estase, são relativamente comuns na população adulta, e sua prevalência varia muito, dependendo dos diferentes métodos empregados nos estudos, idades das populações estudadas e definições de úlcera venosa.

A maioria dos estudos mostra prevalência de úlcera venosa ativa (não cicatrizada) de aproximadamente 0,3%, ou seja, em torno de um em 350 adultos, enquanto história de úlcera ativa ou cicatrizada ocorre em aproximadamente 1% da população adulta ⁽¹⁻⁴⁾. A prevalência aumenta com a idade, sendo superior a 4% em pessoas acima dos 65 anos.⁽²⁾

As úlceras venosas causam significativo impacto social e econômico devido a natureza recorrente e ao longo tempo decorrido entre sua abertura e cicatrização. Em países desenvolvidos, o tratamento da úlcera custa cerca de 1% das despesas com saúde.⁽⁵⁾ O custo anual de tratamento com bota de Unna em úlceras de difícil cicatrização chegam a US \$27.493,00 dólares⁽⁶⁾. O custo do tratamento das úlceras venosas nos EUA no ano de 2001 foi de 1 bilhão de dólares.⁽⁷⁾ Quando não manejadas adequadamente, cerca de 30% das úlceras venosas cicatrizadas recorrem no primeiro ano, e essa taxa sobe para 78% após dois anos.⁽⁸⁾ Dessa forma, devido a necessidade de terapêuticas prolongadas, o paciente portador de úlcera venosa precisa com frequência de cuidados médicos e de outros profissionais da saúde, além de se afastar do trabalho inúmeras vezes e com frequência se aposentam precocemente. De acordo com estudo anterior realizado em pacientes com úlcera venosa com idade média de 57 anos, 35% deles estavam aposentados, 16,1% afastados do trabalho devido a úlcera, 2,5% recebendo auxílio-doença, e 4,2% desempregados.⁽⁹⁾

Dentre os fatores que influenciam negativamente a cicatrização das úlceras venosas crônicas encontramos a história prévia de trombose venosa profunda, úlceras recorrentes prévias, longa duração da ulceração prévia, falta de tratamento com compressão, diminuição da mobilidade e do movimento de dorsiflexão do tornozelo.^(10,11)

Todos esses fatores causam importante ônus aos sistemas de saúde e previdenciário, além de interferir na qualidade de vida do paciente, seja pelos altos custos com tratamento ou pela possibilidade de faltas ao trabalho e perda do emprego, além de diminuição do prazer nas atividades cotidianas.

O impacto da úlcera venosa na qualidade de vida dos pacientes foi convenientemente avaliada e validado pelo questionário Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire (CCVUQ). O Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire (CCVUQ) é citado como o único e mais importante questionário específico de qualidade de vida para a úlcera venosa. Por ser simples, sensível e com curto tempo de administração é considerado um instrumento valioso na avaliação da progressão e resposta ao tratamento^(12,13). Posteriormente foi traduzido e validado para o Brasil.^(14,15)

Existe um grande número de curativos para úlceras venosas atualmente no mercado, porém duas revisões separadas feitas pela Cochrane, concluíram que os curativos de alginato e espumas não melhoram a taxa de cicatrização das úlceras e mais pesquisas são necessárias para que sejam recomendadas.^(16,17) Resultados semelhantes foram mostrados em curativos hidrocolóides.⁽¹⁸⁾ Também não há evidências para dar suporte ao uso rotineiro de curativos com prata.⁽¹⁹⁾ O uso de Cadexomer e bandagens impregnadas com óxido de zinco parecem ter melhor resultado.^(20,21) Em todas essas revisões, o único denominador comum que melhora o índice de cicatrização é o fato do curativo ser com compressão, quer seja elástica ou inelástica, sendo que com 1 camada de compressão elástica tem um índice de cicatrização menor que o de 2, 3 ou 4 camadas. Os sistemas que contenham uma camada elástica tem melhor índice de cicatrização que os curativos multicamadas sem compressão elástica em 1 ano de tratamento, não tendo diferença significativa com 6 meses de tratamento.⁽²²⁾

Em estudo comparativo entre compressão inelástica ajustável (CirCaid®) e curativo elástico de 4 camadas, a compressão inelástica se mostrou mais eficaz na melhora do índice de cicatrização (Hazard Ratio de 0,56; intervalo de confiança de 0,33-0,96 ⁽⁷⁾, bem como os pacientes tem maior comodidade de ajustar o nível de compressão. ⁽²³⁾

A eficácia do uso rotineiro de antibióticos sistêmicos em úlceras venosas não foi demonstrada em uma revisão Cochrane baseada em 25 estudos randomizados bem como houve a piora nos índices de cicatrização com o uso prolongado de antibióticos tópicos e sistêmicos.^(20,24) Devido ao aumento crescente da resistência bacteriana, os antibióticos devem ser usados somente em infecções nas úlceras e não nas colonizações.

2. JUSTIFICATIVA

Encontrar uma substância que tenha poder de cicatrização, ação bactericida, ação antiinflamatória e cicatrizante, de baixo custo e baixo risco de reação alérgica, tem sido o desejo para quem lida com o tratamento das úlceras de estase, uma vez que Scotton e Abbade em seu trabalho mostram que episódios de infecção, pobre aderência ao tratamento de compressão, tratamento antibioticoterápico prolongado quer sistêmico ou tópico, são fatores independentes que influenciam a cicatrização de úlceras venosas crônicas.⁽²⁵⁾

Encontramos na farmacopéia Brasileira o *Syzygium cumini* ou *S. jambulanum*, potencial substância que atende a essas necessidades, pois apresenta atividade antibacteriana,^(26,27,28,29,30) antioxidante^(28,31,32), antiproliferativo, anti-inflamatória^(33,34) e anti tumoral.⁽³²⁾

Estudo realizado na Universidade de Brasília analisou infecção em rabos de porcos por *Staphylococcus hyicus* que levavam à ulcerações e a necrose. Foi feito tratamento em 7 porcos com cada um dos extratos (*S. cumini* e *C. officinalis*), etanólico a 20%, pingado a cada 3 dias na lesão, apresentando recuperação plena da lesão sem a necessidade de antibioticoterapia sistêmica.⁽³⁵⁾

O *Syzygium cumini* (L) é uma espécie da família Myrtaceae, tendo mais de 4.620 espécies agrupadas em 129 gêneros e em 5 tribos, que se dividem em 2 sessões: a primeira contém as Myrteas, as Lepiospermas e Chamaleuceas, e a segunda, as Lecythideas e a Puniceas.⁽³⁶⁾ Originária da Ásia, sendo encontrada há muitos anos na Índia subcontinental e muitas regiões subjacentes como Bangladesh, Burma, Nepal, Paquistão, Sri Lanka e Indonésia. Tem ampla distribuição nas áreas tropicais e subtropicais com dispersão nas américas e

Austrália. A maior diversidade se encontra da Malásia até nordeste da Austrália. ⁽³⁷⁾ Apresenta 38 sinônimos⁽³⁸⁾, a maioria com elevado grau de confiabilidade sendo os principais: *Syzygium jambolana*, *Eugenia cumini*, *Eugenia jambolana* Lam, *S. caryophyllifolium* D.C., *Eugenia caryophyllifolium* Lam., *Calyptanthus cumini* (L) Pers., *Calyptanthus jambolana* (Lam) Wild, *Myrtus cumini* L., etc.

Conhecida popularmente no Brasil como jambolão, jamelão, jalão, azeitona, azeitona preta, azeitona roxa, oliva, e nos outros países como jambolan, black plum, jamun, java plum, Indian blackberry, Portuguese plum, Malabar plum, purple plum, Jamaica and damson plum.^(36,37)

O Jamelão faz parte da medicina Ayurvédica e vem sendo usada há muitos anos na medicina tradicional em diversos países, notadamente Índia e Sri Lanka, para muitas doenças, principalmente o diabetes. As suas várias partes tem sido utilizadas na medicina popular, a saber:

- Casca - Carminativo, digestivo, atividade antidiarreica, anti hiperglicêmico, anti-helmíntico, antibacteriano, tratamento de hemorragias, leucorréias, antisséptico, ulcerações bucais, gengivites, estomatites, anti-inflamatórios, queimaduras, cardiotônico antipirético.
- Folhas – Antibacteriano, Gengivites, diabetes, constipação, leucorréia, febre, gastropatia, dermatopatia, inibir sangramento intestinal, anti-inflamatório, diurético.
- Frutos – Diabetes, faringite, esplenopatia, tratamento gastrointestinal, adstringente e oralmente para úlceras de estômago, carminativo, diarreia aguda e crônica, anti-inflamatório, antipirético, gengivites.
- Sementes – Hipoglicemiante, anticonvulsivante, adstringente e obstipação, anti-hemorrágico, anti-inflamatório, bactericida, diarreia, disenteria, hipertensão.
- Flores - Atividade antibiótica.
- Raiz - Antiemético, aumentar a lactação em lactentes.^(36,39,40)

Turatti⁽⁴¹⁾ demonstra em seu trabalho que o estudo de citotoxicidade apresentou índice de morte celular IC₅₀ na concentração de 400,0 µg/mL do extrato de *S. cumini*. A frequência de micronúcleos, em células da medula óssea de camundongos, não demonstrou efeito mutagênico em 24 e 48 horas após administração do extrato seco dos frutos de *S. cumini*. O ensaio do micronúcleo em *T. pallida*, realizado para a avaliação da mutagenicidade demonstrou efeito mutagênico nas concentrações de 1250,0 e 2500,0 µg/mL. O teste de Ames não detectou mutagenicidade. A genotoxicidade, avaliada pelo ensaio do cometa, foi positiva para as concentrações de 25,0; 50,0 mg/kg para o tempo de 24 horas. O controle microbiológico do extrato seco dos frutos de *S. cumini* e das formulações de sabonete líquido, de gel e da emulsão não-iônica, demonstrou ausência de crescimento microbiano de *Salmonella* sp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Na contagem do número total de bactérias e de fungos ocorreu crescimento inferior a 10 UFC/g de amostra, valor aceito pelos compêndios oficiais. Para a determinação da concentração bactericida e fungicida mínima do extrato, a maior sensibilidade apresentada foi na concentração de 78,1 µg/mL frente a *S. epidermidis*. Para os microrganismos *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *C. krusei*, as concentrações necessárias foram de 312,5; 625,0 e 625,0 µg/mL, respectivamente. Para os demais microrganismos como *E. coli*, *C. albicans* e *C. parapsilosis*, a atividade foi considerada baixa. Nas determinações da concentração bactericida e fungicida mínima das formulações propostas com o extrato, observou-se que o sabonete líquido adicionado de extrato apresentou maior atividade. Para o teste de desafio para bactérias, as formulações com o extrato apresentaram atividade conservante significativa quando comparadas com as formulações isentas do extrato. O extrato se apresentou ineficaz neste tipo de ensaio realizado para fungos. O mesmo extrato dos frutos de *S. cumini* mostrou-se seguro sob o ponto de vista toxicológico, quando aplicado nas concentrações propostas; seu emprego como conservante foi detectado, somente, frente a algumas espécies de bactérias Gram positivas, não apresentando adequada atividade frente aos fungos e a bactérias Gram negativas. Vemos nesse trabalho o potencial de uso dermatológico do *S. cumini*.

Em camundongos se verificou que o uso oral de extrato hidroalcolico de *S. Cumini* não apresentou nenhuma toxicidade aguda ou crônica nas doses de 1-

6g/kg via oral por 30, 60, 180 dias. Em ratos com as doses de 0,1, 1 e 2g/kg via oral também não apresentou nenhuma morte ou toxicidade em 30, 60 ou 180 dias. Somente o uso intraperitoneal é que apresentou morte de ratos com dose de 2g/kg. Na investigação de toxicidade crônica, os exames bioquímicos se alteraram levemente no Período de 30 dias com discreta queda de uréia e creatinina e pequena elevação de fosfatase alcalina. Os exames hematológicos bem como a análise patológica dos tecidos (Fígado, pulmões, rins, estômago, intestino, coração e pâncreas) não mostraram nenhuma toxicidade. ⁽⁴²⁾

O extrato de *Syzygium cumini* tem sido usado já por décadas em nossa farmacopéia para os diversos usos acima descritos e inclusive no seu uso dermatológico como gel cicatrizante formulado em farmácias de manipulação. Nenhum estudo clínico, porém foi feito até hoje para comprovar a eficácia dessa formulação.

Encontramos em nosso ambulatório (Cirurgia Vascular- HRAN), um grande número de paciente que por suas características sócio-culturais, tem dificuldades no acompanhamento dos curativos e nosso sistema de saúde não oferece material de curativo compressivo de multicamadas, nem tem pessoal treinado para a confecção deste curativo. Por outro lado, tem placas de alginato e hidrocolóides de fácil colocação, porém, de custos elevados que segundo a revisão referida acima, não mostram vantagens na cicatrização das úlceras.

Assim, procuramos um produto encontrado em abundância no cerrado, barato, de fácil aplicação, que tenha no mínimo a mesma eficácia dos curativos padronizados na SES-DF e que possa reduzir a contaminação das feridas sem o uso de antibióticos bem como diminuir a dor do paciente.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

Testar a eficácia e segurança do curativo de hidrocolóide com extrato de *Syzygium cumini* na cicatrização das úlceras venosas crônicas em relação ao curativo de hidrocolóide (curativo padrão).

3.2 Objetivos específicos

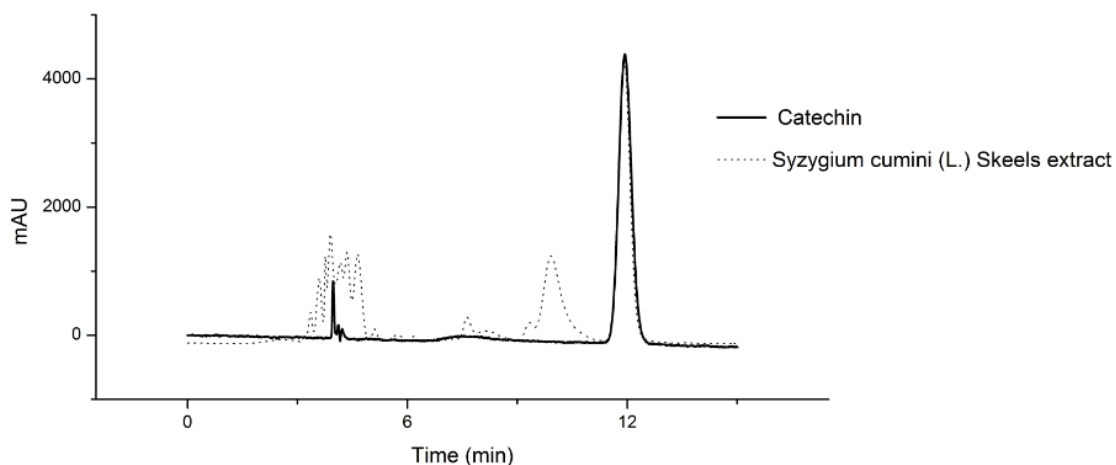
- Comparar a velocidade de cicatrização entre os curativos padrão de hidrocolóide com e sem o extrato de *Syzygium cumini*.
- Avaliar a ação anti-inflamatória de indivíduos com úlceras em uso de curativos de hidrocolóide com e sem extrato de *Syzygium cumini* através de avaliação clínica como eritema e dor.
- Avaliar qualidade de vida de indivíduos com úlcera venosa em tratamento com curativos hidrocolóide com e sem extrato de *Syzygium cumini* mediante aplicação do questionário *Charing Cross Venous Ulcer Questionnary* (CCVUQ), ano 2000, na sua versão traduzida e adaptada para o Brasil, ano 2016.
- Avaliar ação antimicrobiana de indivíduos com úlceras colonizadas/infectadas em tratamento usando curativos de hidrocolóide com e sem extrato de *Syzygium cumini* através de culturas.
- Avaliar custo de tratamento de indivíduos com úlcera em uso de curativos de hidrocolóide com e sem extrato de *Syzygium cumini*

4. MÉTODOS

Trata-se de estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, comparativo entre curativos padrão oferecidos na Secretaria de Estado de Saúde do DF (hidrocolóides), com curativos de hidrocolóide com o fitoterápico (*Syzygium cumini*).

Neste trabalho usaremos o extrato alcoólico feito na empresa Distriol®- SP, que em seu laudo tem claro a utilização em uso Cosmético/dermatológico (laudo em anexo).

Na análise cromatográfica HPLA feita no departamento de Farmácia da UnB, o marcador encontrado foi a catequina.



Será avaliada uma formulação de hidrogel contendo o extrato de jambolão. Para a formulação base foram utilizados carboximetilcelulose sódica, propilenoglicol, EDTA-dissódico, metilparabeno, propilparabeno e água de acordo com a Tabela 1. A adição do extrato hidroalóolico ao hidrogel se deu na proporção 1:1 (Tabela 2). As características das formulações podem ser observadas na Figura 1 e Tabela 3. O pH final do gel de jambolão foi de 5,51, enquanto o pH do gel base (controle sem extrato) foi de 6,03.

Tabela 1. Composição da formulação base

COMPONENTE	%	FUNÇÃO
Carboximetilcelulose sódica	5,0	Polímero doador de viscosidade
Propilenoglicol	20,0	Umectante
EDTA-dissódico	0,1	Quelante
Metilparabeno	0,5	Conservante
Propilparabeno	0,15	Conservante
Água Milli-Q	q.s.p 100,0	Veículo

Tabela 2. Formulação jambolão (gel com extrato)

COMPONENTE	%	FUNÇÃO
Gel base de CMC	50,0	Veículo
Extrato de jambolão	50,0	Ativo

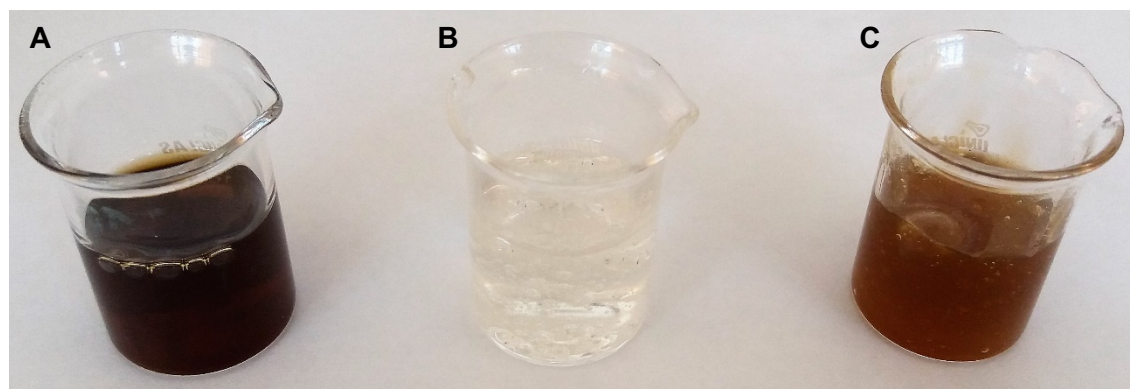


Figura 1: Aspecto visual do extrato hidro-alcoólico de jambolão (A), gel base de CMC (B) e gel com extrato de jambolão (C).

Tabela 3. Características organolépticas das formulações desenvolvidas.

Características	Gel base	Gel de jambolão
Aspecto	Homogêneo	Homogêneo
	Translúcido	Translúcido
Cor	Incolor	Castanho
Odor	Característico	Característico
Sensação ao tato	Liso	Liso

4.1 SELEÇÃO DE PACIENTES

Os pacientes serão selecionados no ambulatório de Cirurgia Vascular do HRAN e referenciados dos centros de saúde da SES-DF, com úlcera venosa, aberta, de diâmetro > 3cm², com mais de 02 semanas de evolução, sem

leucocitose, que não necessite de antibioticoterapia sistêmica, sem doenças ou uso de medicamentos concomitantes que sabidamente dificultam a cicatrização.

4.2 DESENHO DO ESTUDO

O estudo terá 2 braços: A) curativos padrão de hidrocolóides com compressão, B) curativos padrão de hidrocolóides com *S. Cumini* com compressão. Serão 50 pacientes em cada braço, randomizados aleatoriamente por ordem randômica a ser determinada.

V0 - Visita de triagem.

Os participantes da pesquisa serão esclarecidos sobre os procedimentos do estudo e serão convidados a participar. Os que concordarem serão submetidos aos procedimentos de triagem e será preenchida a sua ficha clínica - CRF (anexo I):

- Avaliar elegibilidade.
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.
- Coleta de exames laboratoriais: hemograma, glicemia de jejum, HgA1c, bilirrubinas, TGO, TGP, creatinina, ureia, albumina sérica.
- Coleta de fragmento da ferida para cultura.
- Registro fotográfico da úlcera para cálculo do índice de cicatrização (mm²/dia).
- Eco-Doppler venoso (poderá ser feito na visita de triagem ou agendado até no dia da randomização).
- Aplicação do Charing Cross Venous Ulcer Questionnary (CCVUQ) sua na versão traduzida e adaptada para o Brasil.
- Aplicação de questionário para avaliação da dor (EVA).

- Coleta de dados: História clínica dos pacientes, peso, altura, cálculo do IMC, idade, sexo, pressão arterial, frequência cardíaca, medicações concomitantes, reações alérgicas, avaliação da quantidade de secreção na ferida.

Caso o paciente preencha todos os critérios de inclusão e não tenha nenhum critério de exclusão, será randomizado e alocado em algum dos 2 braços.

V1 - Visita de randomização (15 dias +/- 3 dias após V0)

- Avaliar exames de segurança e verificar critérios de inclusão e exclusão.
- Entregar código de randomização.
- Registro fotográfico da úlcera para cálculo do índice de cicatrização (mm^2/dia).
- Fazer o primeiro curativo e treinar o participante ou acompanhante/cuidador quanto aos procedimentos para troca do mesmo, que poderá ser feito em domicílio ou em centro de saúde previamente cadastrado e treinado.
- Dispensa do material necessário para a troca dos curativos.
- Dispensa de formulários a serem preenchidos durante a troca de curativos, como formulário de avaliação da dor (EVA) e de secreção.
- Avaliação de medicamentos concomitantes.
- Avaliação de eventos adversos.
- Entrega do cartão do participante.

V2 a V12 - Visitas intermediárias (feitas a cada 15 dias, +/- 3 dias).

- Avaliação da dor.
- Avaliação de medicamentos concomitantes.
- Avaliação de eventos adversos.

- Registro fotográfico da úlcera para cálculo do índice de cicatrização (mm^2/dia).
- Avaliar quantidade de secreção da ferida.
- Na V2 será colhido cultura da ferida, caso não tenha ainda cicatrizado.

V13/ VF - Visita de 13 semanas ou visita final - caso a cicatrização se dê antes da 13ª semana.

- Coleta de exames laboratoriais: hemograma, glicemia de jejum, HgA1c, creatinina, ureia, albumina sérica, TGO, TGP, bilirrubinas.
- Avaliação da dor.
- Avaliação de medicamentos concomitantes.
- Avaliação de eventos adversos.
- Registro fotográfico da úlcera para cálculo do índice de cicatrização (mm^2/dia), caso ainda não tenha cicatrizado.
- Avaliar quantidade de secreção da ferida, caso ainda não tenha cicatrizado.
- Aplicação do questionário Charing Cross Venous Ulcer Questionnary (CCVUQ) sua na versão traduzida e adaptada para o Brasil.

4.3. AVALIAÇÕES

a) Periodicidade

O participante da pesquisa será acompanhado no ambulatório pelo investigador a cada 15 dias (+ou- 3 dias), ou sempre que necessário, pelo período de 13 semanas, quando deverá ser feito a análise de porcentagem de úlceras cicatrizadas, porcentagem de redução da área da úlcera venosa e do índice de cicatrização em mm^2/dia .

O cálculo da porcentagem de redução da área da úlcera venosa será feita com a seguinte Formula:

$$[(\text{área inicial} - \text{área final}) \times 100] / \text{área inicial}$$

O paciente será orientado a fazer os curativos no posto de saúde ou em domicílio e levará consigo o material necessário para o curativo. Caso a cicatrização não se dê até a 13ª semana, o paciente será acompanhado regularmente até a completa cicatrização da úlcera.

b) Avaliação da ferida

Será feito o registro fotográfico para análise morfométrica utilizando-se uma câmara digital com tripé, mantida a uma distância de 27 cm da ferida e as imagens serão digitalizadas em microcomputador, com o auxílio do software Image J 1.3.1 (NIH, Estados Unidos), no início de tratamento, calculando-se a medida do diâmetro da ulceração e a área em mm² para cálculo do índice de cicatrização (mm²/dia). Essa medida será feita a cada 15 dias até a cicatrização completa. Caso a cicatrização se de antes da próxima visita, será solicitado ao participante da pesquisa que registre em seu cartão o dia em que considerou a ferida cicatrizada.

Será feito em cada troca de curativo, uma avaliação da quantidade de secreção encontrada segundo o modelo do anexo II

c) Avaliação da dor

A cada visita será aplicado pelo pesquisador ou por membro de sua equipe designado para tal um questionário de avaliação da dor segundo a escala EVA (anexo III).

d) Avaliação da qualidade de vida.

Na visita de triagem e na visita da 13ª semana ou visita final caso a cicatrização se de antes das 13 semanas, será aplicado o questionário Charing Cross Venous Ulcer Questionary (CCVUQ) sua na versão traduzida e adaptada para o Brasil. Este questionário será preenchido pelo participante em ambiente tranquilo e privado em que o participante não sofra nenhum tipo de pressão assédio ou constrangimento. (anexo IV)

e) Avaliação de eventos adversos.

A cada visita o participante será questionado sobre a ocorrência de eventos adversos e será classificado segundo o manual de boas práticas de pesquisa clínica (GCP). Quanto a relação do evento adverso com a medicação da pesquisa será utilizado o protocolo no anexo V.

4.4 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO (curativos, coleta de cultura, etc)

a) Medida do peso.

Será feita a medida do peso em balança calibrada pelo Inmetro calculando-se até 2 casas decimais com o participante com o mínimo de roupa possível.

b) Medida de Pressão Arterial (PA)

A PA será verificada com o paciente deitado em ambiente calmo e com temperatura agradável após 5 minutos de repouso. Serão feitas 2 medidas e calculada a média. Caso a diferença entre as medidas seja $>10\text{mmHg}$, será reiniciado o processo.

c) Medida de frequência cardíaca

Será verificada a frequência cardíaca tomando-se o pulso do participante após repouso de 5 minutos em ambiente calmo e com temperatura amena. A medida será expressa em batimentos por minuto.

d) Medida da temperatura.

A temperatura será verificada em graus Celsius em região axilar até 1 casa depois da vírgula, com termômetro com atestado de calibração e dentro do prazo de validade.

e) Medidas do índice Tornozelo/Braço (ITB)

O participante deverá ficar em repouso deitado por no mínimo 5 minutos e as pressões serão verificadas com Doppler de ondas contínuas e esfigmomanômetro calibrado pelo Inmetro.

As medidas deverão seguir a seguinte ordem: MSE-MIE-MID-MSD. Serão feitas 2 avaliações nos membros superiores e calculado a média, caso haja discrepância de 10mmhg ou mais entre as 2 medidas, o processo será repetido.

Nos membros inferiores serão feitas 2 medidas em cada sítio, a saber, Tibial Posterior (TP) e Pediosa (P). Será considerada para o cálculo aquela de maior valor médio.

O cálculo do ITB será feito com a Formula:

Maior media encontrada em cada membro inferior/maior media dos membros superiores. Assim teremos um ITB para o MID e um para o MIE.

O manguito do esfigmomanômetro deverá ser colocado o mais distal Possível da perna, de preferência em tornozelo se assim a úlcera o permitir.

f) Coleta de cultura

1. Coleta material biológico

Tipo: fragmento de tecido.

Método: após a lavagem extensiva da ferida com Soro Fisiológico a 0,9% e clorexidina degermante a 2%, colher fragmento da borda lesão com PUNCH dermatológico nº 4 com profundidade de 0,5mm.

Armazenamento: em tubo seco de vidro esterilizado por autoclave ou método similar. Manter em temperatura ambiente até 4 horas. Não refrigerar.

Identificação da amostra: numero de randomização do participante, registro SES, número da amostra, data e hora.

2. Cultura do material

Material necessário:

- 1 placa agár-sangue,
- 1 placa agár-Mac Conkey,
- 1 meio frasco com meio de enriquecimento tioglicolato,
- Alça bacteriológica,

Técnica: esfregar o fragmento de tecido coletado na parte superior de cada placa e semear em zig-zag com parte central linear.

Incubação: estufa a 35°C (+ 1 ou - 1 grau Celsius).

Interpretação:

- Primeira leitura em 24 horas de incubação. Caso haja crescimento bacteriano em uma ou duas placas, isolar a(s) colônia(s) e identificar método de automação VITEK 2 ou Microscan Walkaway.
- Após 48 horas sem crescimento desprezar os meios.
- Caso haja pequeno crescimento em uma das placas (poucas colônias) olhar a turbidez do tioglicolato. Caso não haja turbidez pode tratar-se de contaminação do meio.
- Múltiplas colônias diferentes na mesma placa: indicado repicar em placas diferentes cada colônia para obter-se o isolado microbiano. Pode haver crescimento microbiano de até 4 colônias de bactérias diferentes no mesmo meio, principalmente nos casos de gram negativos. Para identificação final da bactéria utiliza-se aparelho de automação.
- Isolamento de *Streptococcus sp*: encubar em ambiente enriquecido com CO₂.

g) Curativos

Os curativos serão feitos a cada visita com limpeza rigorosa com soro fisiológico, cobertura da área da úlcera com o gel, aposição de gaze e cobertura

com faixa de crepon. Após a cobertura com crepon sera feito a compressão com CirCaid®Juxtalite/Medi.

O curativo deverá ser trocado a cada 7 dias ou sempre que necessário pelo acúmulo de secreção.

h) Coleta de sangue.

Será feita na visita de triagem e na visita final. O participante deverá estar sentado, com o braço escolhido pela melhor veia para punção, apoiado, e será usado material estéril, descartável e a vácuo, conforme técnica padrão dos laboratórios.

i) Execução do Eco-Doppler colorido

O exame de eco-Doppler colorido será feito em todos os pacientes para se determinar que a ulceração tenha como causa a insuficiência venosa. Deverá ser feita entre a visita de triagem e a visita de randomização. A técnica de exame está escrita no anexo VI.

4.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO

Inclusão:

- Pacientes maiores de 18 anos de ambos os sexos.
- Paciente que tenha assinado o termo de consentimento livre e esclarecido.
- Úlcera venosa em membro inferior há mais de 02 semanas de área >3cm² .

Exclusão:

- Úlcera com necessidade clínica de uso de antibiótico terapia sistêmica ou que tenha usado antibiótico terapia há menos de 2 semanas.
- Úlceras que acometam a musculatura e tendões (estágio II e III da IAET).
- Mulheres grávidas ou em amamentação.

- Mulheres com potencial de engravidar e que não estejam em uso de método anticoncepcional aceitável (uso de anticoncepcionais, método de barreira com gel espermicida, abstinência sexual até 2 semanas após a última administração da medicação, menopausa, histerectomizadas, ligadura tubária).

- Leucocitose > 11.000 leucócitos.

- Cultura positiva com mais de 100.000 colônias/g de tecido.

- Pacientes com infecção sistêmica.

- Índice de pressão tornozelo/Braço (ITB) < 85.

- Pacientes com doenças clinicamente significativas que dificultem a cicatrização, incluindo doenças hepáticas, renais, imunes, reumáticas, hematológicas, neurológicas, câncer (exceto de pele não melanoma). Como nos exemplos, mas não limitados a:

- Insuficiência renal com clearance de creatinina < 30ml/min.

- Insuficiência hepática definida como bilirrubina > 2mg/dL ou albumina sérica < 25g/L.

- HbA1c >9%.

- Hemoglobina < 10g/dL.

- Hematócrito < 30%.

- Plaquetas < 100.000/mm³

- Dificuldade geográfica de fazer o acompanhamento ambulatorial ou qualquer outro critério que o investigador considere alta probabilidade de abandono do tratamento.

- Reação alérgica conhecida a algum dos componentes utilizados nos curativos.

- Úlcera que não conseguiu ser caracterizada como de origem venosa.

- Uso crônico de corticóides (>15 dias) ou quimioterápico.
- Edema de MMII relevante de origem cardíaca ou sistêmica outra que não a insuficiência venosa.
- Participação de qualquer outro estudo clínico no último ano.

4.6 RISCOS

Os riscos são os inerentes aos dos curativos, isto é, apresentação de alguma reação alérgica a algum dos componentes do gel fabricado. Atentamos para o fato de que os hidrocolóides apresentam muito baixo índice de reação alérgica relatados e o extrato de Jambolão não ter no momento registro de reações alérgicas graves na literatura, tendo inclusive propriedades anti-alérgicas.

Esclarecemos também que temos nos critérios de descontinuação descritos abaixo que se a ferida apresentar piora, o paciente será retirado do trabalho e tratado da maneira que o investigador achar mais adequada.

4.7 BENEFÍCIOS

Não haverá nenhum tipo de compensação financeira aos participantes. Os benefícios que se esperam são os de haver diminuição no tempo de cicatrização, diminuição no índice de contaminação da ferida e por conseguinte diminuição da dor nas feridas.

4.8 CRITÉRIOS DE DESCONTINUAÇÃO

- Manifestação do participante ou seu representante legal solicitando a descontinuação de sua participação no estudo.
- Eventos adversos e/ou sintomas e/ou sinais de toxicidade a critério do investigador.
- Qualquer condição em que, na opinião do investigador seja vantajoso para o participante não cumprir os procedimentos especificados no protocolo, como a

piora do ferimento com o tratamento instituído e necessidade de mudança da terapêutica.

- Surgimento de sinais/sintomas de infecção que necessite de antibiótico terapia sistêmica.
- Ausência de 2 ou mais visitas intermediárias que impossibilitem a avaliação do produto em estudo.

4.9 ANÁLISE DE DADOS

A análise estatística necessita avaliação e discussão pormenorizada com equipe de estatística. Propõe-se estudo prospectivo comparativo randomizado. Os resultados serão analisados com técnicas estatísticas descritivas, modelo de Análise de Variância (ANOVA) para dados longitudinais e análise de dados pré-teste, pós-teste paramétricos (a priori) e não-paramétricos (caso não sejam encontradas as condições necessárias para os testes estatísticos paramétricos).

5.0 CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com o programa GPower e foram utilizados os seguintes parâmetros:

- Teste t de student para amostras independentes;
- Alocação igualitária de participantes;
- Teste bicaudal;
- Erro tipo I de 5%;
- Erro tipo II de 5%;
- Poder do teste estatístico de 95%;
- Tamanho do efeito de 90%, baseado nos resultados de cicatrização obtidos por Weller CD et al (Weller CD, Evans SM, Staples MP, Aldons P, McNeil

JJ. Randomized clinical trial of three-layer tubular bandaging system for venous leg ulcers. Wound Rep Reg, 2012; 20: 822 - 829.).

Com os critérios supracitados, o tamanho total da amostra foi calculado em 88 (oitenta e oito) participantes, isto é, 44 pacientes por grupo.

5.1 RANDOMIZAÇÃO E OCULTAMENTO

Na V1 o pesquisador confirmará a elegibilidade e o participante receberá um código alfanumérico de acordo com a randomização previamente realizada pela estatística (random.org). Cada código corresponderá a um grupo de randomização (Hidrocolóide ou Hidrocolóide+Syzygium).

A randomização será feita em blocos de 4 participantes e gerado a sequência de números através do site random.org no serviço de randomização aleatória de números inteiros.

Serão tomados os seguintes cuidados para minimizar os vieses:

- A randomização será feita somente após confirmar a elegibilidade.
- A identificação da medicação fornecida aos participantes será feita com códigos e as embalagens serão as mesmas com características de consistência, cor e odor iguais para garantir que o participante e membros do estudo não sejam capazes de distinguir qual o produto oferecido.
- Os kits para a troca dos curativos terão rigorosamente os mesmos materiais.

5.2 MONITORAÇÃO DE ADESÃO DO PARTICIPANTE E DESVIOS DE PROTOCOLO.

O pesquisador deverá avaliar a adesão por parte do participante aos procedimentos especificados neste protocolo. A coordenadora de estudos deverá conferir a realização desses procedimentos e relatar suas observações em relatórios. Caso haja desvios de protocolo por parte do participante ou da equipe dos centros, deverão ser adotados os procedimentos abaixo.

- Novo treinamento das equipes dos centros.
- Reforço no treinamento do paciente/cuidador.
- Retirada do participante do estudo caso a violação seja repetida e não responda ao treinamento, comprometendo assim o estudo.

5.3 VIABILIDADE TÉCNICA DA EXECUÇÃO DO PROJETO

O estudo será feito com pacientes do serviço de Cirurgia Vascular do HRAN bem como com pacientes referenciados dos centros de saúde do DF. Será feito em nível ambulatorial dentro do horário normal de atendimento aos pacientes, com horários pré-agendados.

A preparação da medicação de fitoterápicos será feita no departamento de farmacotécnica da UnB, financiada pelo investigador.

O equipamento para a execução do eco-Doppler é o da unidade de Cirurgia Vascular do HRAN e os exames serão agendados dentro do horário normal de atendimento.

O sistema de compressão CirCaid®Juxtalite/Medi será financiado pelo fomento FAAP, bem como o restante do material para curativo.

A chefia imediata se comprometeu em liberação de parte da carga horária para a execução do projeto, assim não vemos impeditivo técnico para que o projeto chegue ao fim em bom termo.

6. CRONOGRAMA

	Data início	Data fim
Coleta de Dados	01/09/2017	30/09/2019
Análise de Variáveis	02/07/2018	30/12/2019
Revisão Bibliográfica	24/04/2017	30/04/2018
Organização de resultados	02/07/2018	30/12/2019
Análise estatística	03/09/2019	28/12/2019
Publicação dos Resultados	01/01/2020	30/03/2020

Quadro 1: cronograma de execução do projeto

7. ORÇAMENTO

ORÇAMENTO DETALHADO (Material de Consumo)

Materiais a serem adquiridos com recursos da FAPDF	Qtd	R\$ Unitário	R\$ Total
Papel sulfite tamanho A4 75g/m ² – 500 folhas	10	21,90	219,00
Toner Laserjet 36A Preto HP M1120	04	510,00	2.040,00
Pasta c/elást.polip. 245x335x40 fumê A40 Plascony PT 1 UM.	100	3,60	360,00
MIDIA SONY 50DMR47BULK DVD - R 120MIN / 4.7GB 16X C / 50 UND BULK cod: 6663	2	60,59	121,18
Etiqueta adesiva Pimaco (a4) ink jet/laser 288,5x200mm Ref.a4267, caixa.	4	20,50	82,00
Etiqueta tarjada OP3578 36x80mm sem pauta c/15 un PIMACO	4	2,56	10,24
Bloco Adesivo Post-it® Refil Puxa Fácil Amarelo - 76 mm x 76 mm - 100 folhas PT 4 Un.	4	20,50	82,00
HD externo 1tb usb portátil Expansion STEA100040 Seagate CX 1 UN	1	459,00	459,00
Grampeador de mesa 23/6 - 23/13 até 80 fls C-800 Easy Office CX 1 UN	1	65,90	65,90
Grampo p/grampeador enak 23/13 galvanizado Spiral Grampos CX 5000 UN	2	13,90	27,80
Papel Sulfite A4 75gr 210x297 pct c/500 Branco GIMBA	5	11,99	59,95
Caneta Esferográfica Azul 1,0mm Cristal Cx 50 unid – BIC	5	23,69	118,45
Caneta Esferográfica Vermelha 1,0mm Cx 50 unid - FABER CASTELL	5	33,15	165,75
Pasta Aba Elástica Ofício Duplex Preta 1 unid CLIPCOLOR	15	1,43	21,45
Borracha Plástica c/ Capa Protetora unid RADEX	5	0,70	3,50
Régua 20cm Plástica Cristal – WALEU	5	0,34	1,70
Corretivo Líquido unid com 18ml a base de água - Art-Maxi	5	1,01	5,05
Tape Flag Post-it, marcador 4 setas em cores sortidas - 96 folhas - 3M	5	22,22	111,10
Curativos CirCaid / MEDI	100	340,00	34.000,00
TOTAL GERAL		R\$ 37.954,07	

JUSTIFICATIVA DO ORÇAMENTO DETALHADO (Material de Consumo)

Justificativa do materiais de consumo a serem adquiridos com recursos da FAPDF
O papel sulfite A4, assim como os materiais de escritório, foram solicitados para o processamento físico dos documentos da pesquisa. O valor unitário foi cotado em Abril de 2017, diretamente do sítio de loja, para <u>compras online</u> , não incluso valor de frete.
O Toner tem um rendimento médio de 2.000 páginas e foi solicitado para reposição ao término do toner que acompanha a impressora. O valor unitário foi cotado em Abril de 2017, diretamente do sítio de uma loja, para <u>compras online</u> , já incluso valor de frete.

O HD externo foi solicitado para armazenar os dados da pesquisa, prontuários dos pacientes, tabelas, etc. O valor unitário foi cotado em Abril de 2017, diretamente do sítio de uma loja, para compras online, não incluso valor de frete.

ORÇAMENTO DETALHADO (Serviços de Terceiros)

Serviços a serem pagos com recursos da FAPDF	Qtd	R\$ Unitário	R\$ Total
Análise estatística do trabalho	1	10.000,00	10.000,00
TOTAL GERAL			10.000,00

JUSTIFICATIVA DO ORÇAMENTO DETALHADO (Serviços de Terceiros)

Justificativa dos Serviços de Terceiros Pessoa Jurídica a serem contratados com recursos da FAPDF
Tenho necessidade de realizar análise estatística em vista que este trabalho é um estudo clinico prospectivo, randomizado, duplo cego, de análise multivariada. Está prevista a elaboração da tese de doutorado, trabalho este que apresenta muitas informações e variáveis que estão descritas no projeto.

ORÇAMENTO DETALHADO (Serviços de Terceiros Pessoa Física)

Serviços a serem pagos com recursos da FAPDF	Qtd	R\$ Unitário	R\$ Total
Tradução de 03 artigos do Português para o Inglês		3.500,00	10.500,00
TOTAL GERAL			10.500,00

JUSTIFICATIVA DO ORÇAMENTO DETALHADO (Material de Consumo)

Justificativa do materiais de consumo a serem adquiridos com recursos da FAPDF
Durante o curso de doutorado serão necessárias a produção de três artigos científicos e os mesmos deverão ser traduzidos para a língua inglesa.

ORÇAMENTO DETALHADO (Serviços de Terceiros Pessoa Jurídica)

Serviços a serem pagos com recursos da FAPDF	Qtd	R\$ Unitário	R\$ Total
Exames laboratoriais – Laboratório Sabin	200	189,97	37.994,00
1) Ureia	exames de cada – cada paciente fará duas coletas de sangue.		
2) Glicose			
3) Hemoglobina Glicada			
4) Hemograma completo			
5) Bilirrubina total e frações			
6) Creatinina			
7) TGO			
8) TGP			
9) Albumina			
TOTAL GERAL			37.994,00

JUSTIFICATIVA DO ORÇAMENTO DETALHADO (Serviços de Terceiros Pessoa Jurídica)

Justificativa dos Serviços de Terceiros Pessoa Jurídica a serem contratados com recursos da FAPDF
Os pacientes farão duas coletas de sangue ao longo do trabalho. Cada coleta foi orçada pelo Laboratório Sabin de Análises Clínicas em R\$ 189,97 com os pedidos feitos pela Secretaria de Saúde. Como serão 100 pacientes, teremos 200 exames a serem realizados.

ORÇAMENTO DETALHADO (Curativos)

Serviços a serem pagos com recursos da FAPDF	Qtd	R\$ Unitário	R\$ Total
Curativos Circaid® juxtalite panturrilha 33cm para ser usado na ferida.	100	340,00	34.000,00
TOTAL GERAL			34.000,00

ORÇAMENTO DETALHADO (Material Para Fabricação do Gel)

Serviços a serem pagos com recursos da FAPDF	Qtd	R\$ Unitário	R\$ Total
Álcool metílico HPLC/UV	4 Litros	22,50	90,00
COLUNA LUNA 5µ C18(2) 100ª 300X3,9mm Marca Phenomenex	1	4.324,68	4.324,68
Filtro cartucho pré coluna C18 4X3.0 mm Marca Phenomenex 10/PCT	1 pct	1.235,66	1.235,66
Kit completo suporte seguard para coluna 2-7.8mm DI	1	611,89	611,89
NIPAGIN PA METILPARABENO frasco	250g	50,00	50,00
NIPAZOL PA PROPILPARABENO frasco	250g	50,00	50,00
CARBOXIMETILCELULOSE SODICA	2 Kg	150,00	300,00
PROPILENOGLICOL	8 L	44,00	352,00
EDTA SAL DISSODICO 2H2O PA 500g	1	240,00	240,00
Essência de Jambolão	25 Kg	60,00	1.500,00
TOTAL GERAL			8.754,23

ORÇAMENTO DETALHADO (Material Para Análise Microbiológica)

Serviços a serem pagos com recursos da FAPDF	Qtd	R\$ Unitário	R\$ Total
Placas descartáveis prontas com Agar Sangue para meio de cultura	500 un	3,88	1.940,00
Placas descartáveis prontas com Agar Mac Conkey para meio de cultura	1.000 un	3,88	3.880,00
Meio de enriquecimento Tioglicolato BHI Caldo	500g	244,00	244,00
Alça bacteriológica descartável 10 µl	500 un	0,1697	84,85
Bico de Bunsen com registro de gás	1 peq	55,32	55,32
Punch para retirada de fragmentos 4mm	10 un	108,00	1.080,00
Descarpac tamanho 13 litros	1 un	4,75	4,75
Cartão de identificação do aparelho MicroScan Walk Away 96, marca Beckman Coulter Dade Behring para bactérias Gram +. PC 41	300 un	50,00	15.000,00
Cartão de identificação do aparelho MicroScan Walk Away 96, marca Beckman Coulter Dade Behring para bactérias Gram -. NC66	300 un	50,00	15.000,00
Tubo de ensaio em vidro neutro com tampa rosqueável tamanho 100x15mm	200 un	2,23	446,00
Lâmina para microscopia fosca caixa com 50 unidades. Tamanho 26.0 x 76.0mm. Espessura 1.0 a 1.2mm	5 caixas	3,90	19,50
Lâmina de bisturi 22mm	200 un	0,2182	43,64
Luva descartável caixa com 100 un Tamanho M	4 caixas	16,00	64,00
Álcool 70% frasco 1L	5 litros	6,00	30,00
Pinça cirúrgica anatômica esterilizável	3 un	13,86	41,58
Escova de lavar tubos de laboratório pequena	3 un	4,83	14,49
Coletor sem par estéril individual com tampa vermelha 50ml	300 un	0,29	87,00
Conjunto para coloração de GRAM – Coloração diferencial em bacteriologia. Marca Newprov	1 kit	63,00	63,00
TOTAL GERAL			38.098,13

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bergqvist, D., Lindholm, C., Nelzen O. Chronic leg ulcers: the impact of venous disease. *J Vasc Surg*. 1999; 29: 7525.
2. Callam, M.J., Ruckley, C.V., Harper, D.R., Dale, J.J. Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 290: 1855-6.
3. Maffei, F.H., Magaldi, C., Pinho, S.Z., Lastoria, S., Pinho, W., Yoshida, W.B., et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol*. 1986; 15:210-7.
4. O'Meara, S., Cullum, N.A., Nelson, E.A., et al. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11: CD000265.
5. Nelzem, O. Leg ulcers: economic aspects, *Phlebology* 2000; 15:110-14.
6. Schonfeld, W.H., Villa, K.F., Fastenau, J.M., Mazonson, P.D., Falanga, V. An economic assessment of Apligraf (Graftskin) for the treatment of hard- to-heal venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2000; 8:251-7.
7. Blecken, R. S., Villavicencio, J.L., and Kao, T,C. Comparison of elastic versus nonelastic compression in bilateral venous ulcers: A randomized trial. *J Vasc Surg* 2005; 42: 1150 –5.
8. Mayer, W., Jochmann, W., Partsch, H. Ulcuscruris: Abheilungunterkonservativer Therapie. Eineprospektive Studie. *Wien Med Wochenschr*. 1994; 144: 250-2.
9. Abbade, L.P., Lastoria, S., Rollo, H., Stolf, H.O. A sociodemographic clinical study of patients with venous ulcer. *Int J Dermatol*. 2005; 44: 989-92.
10. Finlayson, K., Wu, M.L., Edwards, H.E. Identifying risk factors and protective factors for venous leg ulcer recurrence using a theoretical approach: A longitudinal study. *International Journal of Nursing Studies* 52 (2015) 1042–1051.

11. Parker, C.N., Finlayson, K.J., Shuter, P., Edwards, H.E. Risk factors for delayed healing in venous leg ulcers: a review of the literature. *Int J Clin Pract*, September 2015, 69, 9, 967–977.
12. Smith, J.J., Guest, M.G., Greenhalgh, R.M., Davies, A.H. Measuring the quality of life in patients with venous ulcers. *J Vasc Surg*. 2000 Apr;31(4): 642-9.
13. Leal, J., Mansilha, A. Como avaliar o impacto da doença venosa crônica na qualidade de vida. *Rev Angiol Cir Vasc*. 2010; 6(4): 173-87.
14. Couto, R.C., Leal, F.J., Pitta, G.B.B., Bezerra, R.C.B., Segundo, W.S.S., Porto, T.M. Tradução e adaptação cultural do Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire - Brasil. *J Vasc Bras*. 2012; 11(2):102-6
15. Couto, R.C., Leal, F.J., Pitta, G.B.B. Validação do questionário de qualidade de vida na úlcera venosa crônica em língua portuguesa (Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire – CCVUQ-Brasil). *J Vasc Bras*. 2016 Jan.-Mar.; 15(1):4-10
16. O'Meara, S., Martyn-St James, M. Foam dressings for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5:CD009907.
17. O'Meara, S., Martyn-St James, M. Alginate dressings for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4:CD010182.
18. Palfreyman, S., Nelson, E.A., Michaels, J.A. Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2007; 335:244.
19. Michaels, J.A., Campbell, B., King, B., Palfreyman, S.J., Shackley, P., Stevenson, M. Randomized controlled trial and cost- effectiveness analysis of silver-donating antimicrobial dressings for venous leg ulcers (VULCAN trial). *Br J Surg* 2009; 96: 1147e56.
20. O'Meara, S., Al-Kurdi, D., Ologun, Y., Ovington, L.G. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD003557.

21. Stacey, M.C., Jopp-Mckay, A.G., Rashid, P., Hoskin, S.E., Thompson, P.J. The influence of dressings on venous ulcer healing e a randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13:174e9.
22. O'Meara, S., Cullum, N., Nelson, E.A., Dumville, J.C. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14; 11:CD000265. Dói: 10.1002/14651858.CD000265.pub3.
23. Damstra, R.J. and Partsch, H. Prospective, Randomized Controlled Trial Comparing the Effectiveness of Adjustable Compression Velcro-Wraps versus Inelastic Multilayer Compression Bandages in the Initial Treatment of Leg Lymphedema. *J Vasc Surg: Venous and Lym Dis* 2013; 1: 13–19.
24. Scotton, M.F., Miot, H.A., Abbade, L.P.F. Factors that influence healing of chronic venous leg ulcers: a retrospective cohort. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(3):414-22.
25. Scotton, M.F., Miot ,H.A., Abbade, L.P.F. Factors that influence healing of chronic venous leg ulcers: a retrospective cohort. *An Bras Dermatol* 2014; 89(3): 414-22
26. Malvezzi, C.K., Atividade antimicrobiana de produtos naturais para obtenção de novos biofármacos: Estudo dos extratos brutos e suas associações. Tese (Doutor em Ciências – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Industrial na Área de Conversão de Biomassa) – Escola de Engenharia de Loren da Universidade de São Paulo.
27. Vieira, T.I., Gondim, B.L.C., Santiago, B.M., Valença, A.M.G. In vitro antibacterial and non-stick activity of extracts from leaves of *Psidiumguineense* Sw. And *Syzygiumcumini* (L) Skeels on oral microorganisms. *Rev Gaúcha de Odontologia*., Porto Alegre, V.60, n.3, p.359-365, jul./set., 2012.
28. Amal, A. M., Sami, I.A., Farouk, K. E.B. Antioxidant and Antibacterial Activities of Crude Extracts and Essential Oils of *Syzygiumcumini* Leaves. *PLoS ONE* 8(4): e60269. doi:10.1371/journal.pone.0060269.

29. Oliveira, G.F.; Furtado, N.A.J.C.; Silva, F.A.A.; Martins, C.H.G.; Bastos, J.K.; Cunha, W.R.; Silva, M.L.A. Antimicrobial activity of *syzygiumcumini*(myrtaceae) leaves extract. Brazilian journal of microbiology (2007) 38:381-384 issn 1517-8382.
30. Nascimento, G.G.F.; Locatelli, J.; Freitas, P.C.; Silva, G.L. Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic- resistant bacteria. Brazilian Journal of Microbiology (2000) 31:247-256 Antibacterial activity of plant extracts ISSN 1517-8382.
31. Zhi, P.R., Liang, L.Z. and Yi, M.L. Evaluation of the Antioxidant Activity of *Syzygiumcumini*Leaves. *Molecules* 2008, 13, 2545-2556; DOI: 10.3390/molecules13102545.
32. Farrukh, A., Akash, G., Radha, M., Jeyaprakash, J., Hina, K., Ramjee, S., Inder, P.S., and Ramesh, C.G. Antioxidant and antiproliferative activities of anthocyanin/ ellagitannin-enriched extracts from *Syzygiumcumini*L. ('jamun', the Indian Blackberry). *Nutr Cancer*. 2012 April; 64(3): 428–438. doi:10.1080/01635581.2012.657766.
33. Siani, A.C., Souza, M.C., Henriques, M .G.M.O. and Ramos, M.F.S. Anti-inflammatory activity of essential oils from *Syzygiumcumini* and *Psidiumguajava*. *Pharm Biol*, 2013; 51(7): 881–887
34. Srivastava, S., Chandra, D.J. Pharmacological potentials of *Syzygium cumini*: a review.*Sci Food Agric*. 2013 Jul;93(9):2084-93. doi: 10.1002/jsfa.6111. Epub 2013 May 15.
35. Silva, F.L.; Araújo, J.M.; Valle, A.C.V., Junior, C.A.S.; melo, F.R.; Murata, L.S.; Tratamento de necrose de cauda em leitões ao ar livre com extrato etanolico de Jamelão (*Syzygium cumini* L. Skeels): Relato de caso. XXIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil-2016, Belo Horizonte-MG. 21-24/set/2016.
36. Migliato, K.F. et all; Ação farmacológica de *Syzygium cumini* (L) Skeels. *Acta Farm. Bonaerense* 25 (2): 310-4 (2006)

37. Ayyanar, M.; Babu, P.S.; *Syzygium cumini* (L) Skeels: A review of its phytochemical constituents and tradicional uses. Asian Pac J Trop Biomed 2012; 2(3): 240-46.
38. The plant list – <http://www.theplantlist.org/tp11.1/record/kew-199476> acessado em 05/04/2016.
39. Srivastana, S.; Chandra, D.; Pharmacological potenciales os *Syzygium cumini*: a review. J Sci Food Agric 2013; 93: 2084-2093.
40. Morton, J. 1987. Jambolan. p. 375–378. In: Fruits of warm climates. Julia F. Morton, Miami, FL. <https://hort.purdue.edu/newcrop/morton/jambolan.html> acessado em 29/05/2016.
41. Turatti KF. *Syzygium cumini* (L.) skeels: avaliação da qualidade, estudo morfo-anatômico, estudo da atividade antimicrobiana, conservante, genotóxica, mutagênica, citotóxica e incorporação em formulações cosméticas para uso tópico. / Karina Andrade de Prince. – Araraquara, 2008.184 f. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Orientador: Hérica Regina Nunes Salgado Co-orientador: Marcos Antonio Corrêa.
42. Silva, S. do N., Abreu, I.C., Silva, G.F.C., Ribeiro, R.M., Lopes, A.de S., Cartágenes, M.S.S., Freire, S.M.F., Borges, A.C.R., Borges, M.O.R. The toxicity evaluation of *Syzygium cumini* leaves in rodents. Rev. Bras. Farmacogn. Braz. J. Pharmacogn. 22(1): Jan./Feb. 2012

ANEXO I – FICHA CLÍNICA DO PACIENTE

VISITA 0 – TRIAGEM

NOME:

_____.

ENDEREÇO:

_____.

TELEFONES:

_____.

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____.

SEXO: M () F () DATA DE ASSINATURA DO TCLE: ____/____/____.

DADOS FÍSICOS:

PESO: ____ kg ALTURA: ____ cm IMC: ____.

PA: ____X____ mmHg FC: ____ bpm. Temperatura: ____ °C

DOENÇAS CRÔNICAS CONCOMITANTES:

() DM () HAS () TVP () CARDIOPATIA () ICC ()
NENHUMA

() CÂNCER () OUTRAS : _____

DATA DE INÍCIO DA DOENÇA (MÊS/ANO): ____/____/____.

MEDICAÇÕES CONCOMITANTES:

ALERGIAS CONHECIDAS:

HISTÓRIA CLÍNICA DA ÚLCERA (DATA DE INÍCIO E TRATAMENTOS INSTITUIDOS):

DESCRIÇÃO DA ÚLCERA (GRANULAÇÃO, ÁREA DE ERITEMA, BORDOS, CARACTERÍSTICA DA SECREÇÃO, NECROSE/FIBRINA, etc):

CLASSIFICAÇÃO CEAP: _____.

TRATAMENTO PRÉVIO DE VARIZES: () SIM () NÃO.

TIPO DE TRATAMENTO: _____.

DATA DO TRATAMENTO: ____/____/____.

AFERIÇÃO DO ÍNDICE TORNOZELO/BRAÇO (ITB):

Membro Superior Esquerdo:

Medida1: _____ Medida 2: _____ MÉDIA: _____.

Membro Inferior Esquerdo:

a) Tibial Anterior

Medida 1: _____ Medida 2: _____ MÉDIA: _____.

b) Pediosa

Medida 1: _____ Medida 2: _____ MÉDIA: _____.

Membro Superior Direito:

Medida 1: _____ Medida 2: _____ MÉDIA: _____.

Membro Inferior Direito:

a) Tibial Anterior

Medida 1: _____ Medida 2: _____ MÉDIA: _____.

b) Pediosa

Medida 1: _____ Medida 2: _____ MÉDIA: _____.

ITB – Esquerdo : _____ ITB - Direito: _____.

DATA DA COLETA DE AMOSTRA DE SANGUE: ____/____/____.

RESULTADOS:

Hm: ____ milhões/mm³ Htc: ____% Hg: ____g/dl

Leucócitos: ____ /mm³

Bastões: ____ /mm³ ____%

Segmentados: ____ /mm³ ____%

Eosinófilo: _____ mm³ _____ %;

Basófilo: _____ /mm³ _____ %;

Linfócitos: _____ mm³ _____ %

Monócitos: _____ mm³ _____ %

Plaquetas: _____ X 10³/mm³ VPM: _____ fl.

Glicose: _____ mg/dl HbA1c: _____ %

Uréia: _____ mg/dl

Creatinina: _____ mg/dl Clearance de creatinina: _____ ml/min (cálculo pela fórmula de XXXX)

TGO: _____ U/L TGP: _____ U/L Albumina Sérica: _____.

Bilirrubinas: _____.

COLETA DE CULTURA

DATA DA COLETA: ____/____/____. ()POSITIVO ()
NEGATIVO.

GERME(S) ISOLADO(S):

1 _____ (_____ X10³col/mg)

2 _____ (_____ X10³col/mg)

3 _____ (_____ X10³col/mg)

SENSIBILIDADE ANTIBIÓTICA:

1_____

2_____

3_____

REGISTRO FOTOGRÁFICO

DATA DO REGISTRO: ____/____/____.

ÁREA CALCULADA (PÓS DESBRIDAMENTO): _____mm².

VISITA 1 – RANDOMIZAÇÃO

NOME: _____

DATA: ____/____/____.

CHECAR CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO:

POSSUI TODOS OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO? ()SIM () NÃO.

POSSUI ALGUM CRITÉRIO DE EXCLUSÃO? () SIM () NÃO. SE SIM,
QUAIS?

_____.

EFETUAR RANDOMIZAÇÃO:

NÚMERO DE RANDOMIZAÇÃO: _____.

EVENTOS ADVERSOS:

MEDICAÇÕES CONCOMITANTES: (SE HOUVE MUDANÇA DESDE A VISITA 0):

CONFEÇÃO DO PRIMEIRO CURATIVO:

HORÁRIO: _____ . DATA: ____/____/____.

DISPENSADO MATERIAL PARA NOVOS CURATIVOS? () SIM () NÃO.

DISPENSADO CARTÃO DO PARTICIPANTE? () SIM () NÃO.

REGISTRO FOTOGRÁFICO

DATA DO REGISTRO: ____/____/____.

ÁREA CALCULADA: _____ mm².

VISITAS INTERMEDIÁRIAS

V____ NÚMERO DE RANDOMIZAÇÃO: _____

DATA: ____/____/____.

EVENTOS ADVERSOS:

MEDICAÇÕES CONCOMITANTES:

REGISTRO FOTOGRÁFICO

DATA DO REGISTRO: ____/____/____.

ÁREA CALCULADA: _____mm².

PREENCHIMENTO DO QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA DOR?

() SIM () NÃO

DATA: ____/____/____.

COLETA DE CULTURA (A SER FEITA SOMENTE NA PRIMEIRA VISITA INTERMEDIÁRIA, APÓS A VISITA DA RANDOMIZAÇÃO):

DATA DA COLETA: ____/____/____. ()POSITIVO () NEGATIVO.

GERME(S) ISOLADO(S):

1_____ (_____ X10³col/mg)

2_____ (_____ X10³col/mg)

3_____ (_____ X10³col/mg)

SENSIBILIDADE ANTIBIÓTICA:

1_____

2_____

3_____

VISITA FINAL V13 OU VISITA PÓS-CICATRIZAÇÃO

NÚMERO DE RANDOMIZAÇÃO: _____.

DATA: ____/____/____.

DADOS FÍSICOS:

PESO: _____ kg ALTURA: _____ cm IMC: _____.

PA: _____ X _____ mmHg FC: _____ bpm Temperatura: _____ °C

MEDICAÇÕES CONCOMITANTES:

_____.

DATA DA COLETA DE AMOSTRA DE SANGUE: ____/____/_____.

RESULTADOS:

Hm: _____ milhões/mm³ Htc: _____% Hg: _____g/dl

Leucócitos: _____/mm³

Bastões: _____/mm³ _____%

Segmentados: _____/mm³ _____%

Eosinófilo: _____mm³ _____%;

Basófilo: _____/mm³ _____%;

Linfócitos: _____mm³ _____%;

Monócitos: _____mm³ _____%

Plaquetas: _____ X 10³/mm³ VPM: _____ fl

Glicose: _____mg/dl

HbA1c: _____%

Uréia: _____mg/dl

Creatinina: _____mg/dl

Clearance de creatinina: _____ml/min (cálculo pela fórmula de XXXX)

TGO: _____U/L TGP: _____U/L Albumina Sérica: _____.

Bilirrubinas: _____.

COLETA DE CULTURA (CASO AINDA NÃO TENHA CICATRIZADO):

DATA DA COLETA: ____/____/_____. ()POSITIVO ()
NEGATIVO.

GERME(S) ISOLADO(S):

1 _____ (_____ X10³col/mg)

2 _____ (_____ X10³col/mg)

3 _____ (_____ X10³col/mg)

SENSIBILIDADE ANTIBIÓTICA:

1 _____

2 _____

3 _____

REGISTRO FOTOGRÁFICO (CASO AINDA NÃO TENHA CICATRIZADO)

DATA DO REGISTRO: ____/____/_____.

ÁREA CALCULADA: _____mm².

EVENTOS ADVERSOS:

ANEXO II – Versão traduzida e adaptada do CCVUQ no Brasil.

Anexo 1. Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire

Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire

1. Eu tenho dor por causa da minha úlcera:

Nenhuma parte do tempo	Pouca parte do tempo	De vez em quando	Freqüentemente	Sempre
1	2	3	4	5

2. Estar com uma úlcera na minha perna me impede em fazer o seguinte:

	Nenhuma parte do tempo	Pouca parte do tempo	De vez em quando	Freqüentemente	Sempre
a) Reunir com parentes e amigos	1	2	3	4	5
b) Viajar de férias	1	2	3	4	5
c) Realizar meus passatempos(hobbies)	1	2	3	4	5
d) Usar transporte público	1	2	3	4	5

3. Quanto verdadeiro ou falso são as seguintes informações considerando sua úlcera na perna:

	Definitivamente falso	Na maior parte falso	Não sei	Na maior parte verdadeiro	Definitivamente verdadeiro
a) Minha úlcera, geralmente faz com que eu realize minhas atividades de forma mais lenta	1	2	3	4	5
b) Minha úlcera me deixa preocupado em meus relacionamentos pessoais	1	2	3	4	5
c) A secreção da minha úlcera é um problema	1	2	3	4	5
d) Eu gasto muito tempo pensando sobre minha úlcera	1	2	3	4	5
e) Eu fico preocupado que minha úlcera nunca cure	1	2	3	4	5
f) Eu estou cansado de gastar muito tempo tratando da minha úlcera	1	2	3	4	5

4. Eu sou triste por causa da aparência das minhas pernas devido a úlcera e/ou curativos:

Não, definitivamente não	De vez em quando	Freqüentemente	Toda hora(sempre)
1	2	3	4

5. A úlcera da minha perna me limita de fazer as seguintes tarefas de casa:

	Nenhuma parte do tempo	Pouca parte do tempo	De vez em quando	Freqüentemente	Sempre
a) Cozinhar	1	2	3	4	5
b) Limpar	1	2	3	4	5
c) Fazer compras	1	2	3	4	5
d) Cuidar do quintal	1	2	3	4	5

6. Eu me sinto deprimido por causa da minha úlcera na perna:

Nunca	De vez em quando	Freqüentemente	Sempre
1	2	3	4

7. Com relação aos curativos da sua perna, indique o quanto é um problema para você:

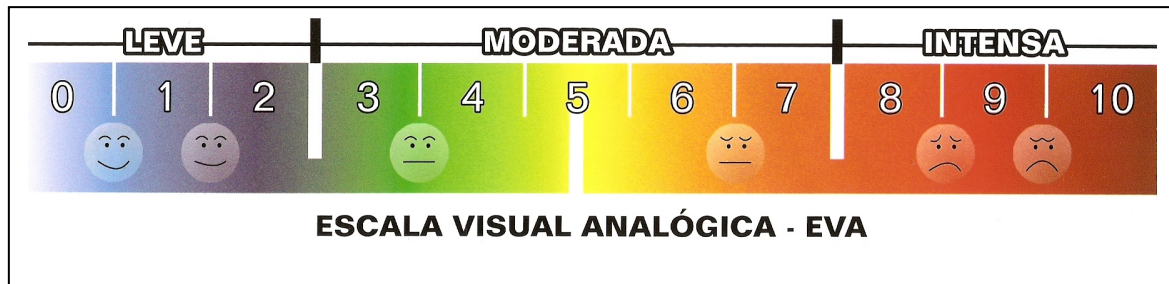
	Nenhum problema	Pequeno problema	Moderado problema	Grande problema	Enorme problema
a) O volume deles	1	2	3	4	5
b) A aparência deles	1	2	3	4	5
c) a influência nas roupas que eu uso	1	2	3	4	5

8. Eu tenho dificuldade de andar por causa da úlcera na minha perna:

Nunca	De vez em quando	Freqüentemente	Sempre
1	2	3	4

ANEXO III

ESCALA VISUAL ANALÓGICA – EVA



A Escala Visual Analógica – EVA consiste em auxiliar na aferição da intensidade da dor no paciente, é um instrumento importante para verificarmos a evolução do paciente durante o tratamento e mesmo a cada atendimento, de maneira mais fidedigna. Também é útil para podermos analisar se o tratamento está sendo efetivo, quais procedimentos têm surtido melhores resultados, assim como se há alguma deficiência no tratamento, de acordo com o grau de melhora ou piora da dor.

A EVA pode ser utilizada no início e no final de cada atendimento, registrando o resultado sempre na evolução. Para utilizar a EVA o atendente deve questionar o paciente quanto ao seu grau de dor sendo que **0** significa **ausência total de dor** e **10** o nível de **dor máxima** suportável pelo paciente.

Dicas sobre como interrogar o paciente:

- Você tem dor?
- Como você classifica sua dor? (deixe ele falar livremente, faça observações na pasta sobre o que ele falar)

Questione-o:

- a) Se não tiver dor, a classificação é **zero**.
- b) Se a dor for moderada, seu nível de referência é **cinco**.
- c) Se for intensa, seu nível de referência é **dez**.

OBS.: Procure estabelecer variações de melhora e piora na escala acima tomando cuidado para não sugestionar o paciente.

ANEXO IV – Definição de Evento Adverso

Evento Adverso (EA): É qualquer ocorrência médica desfavorável ao paciente ou sujeito da investigação clínica e que não tem necessariamente relação causal com o tratamento. Um EA pode ser qualquer sintoma ou sinal, desfavorável e não intencional, ou doença temporalmente associada ao tratamento, incluindo achados laboratoriais anormais.

Evento Adverso Inesperado: evento adverso cuja natureza ou severidade não é consistente com as informações aplicáveis ou conhecidas do produto, e não está descrito na bula ou monografia do produto, brochura do pesquisador ou no protocolo do estudo.

Evento Adverso Sério: qualquer ocorrência médica desfavorável que resulta em:

a) Morte;

b) Ameaça ou risco de vida – entende-se por risco de vida quando o evento adverso coloca o paciente em iminência de morte. Este conceito não se aplica àquele evento adverso que, se ocorresse de uma forma mais severa, poderia causar morte.

c) Hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização preexistente, excetuando-se as cirurgias eletivas e as internações previstas no protocolo;

d) Incapacidade persistente ou significativa, ou seja, prejuízo na capacidade de uma pessoa de conduzir as funções normais de vida.

e) Anomalia congênita ou defeito de nascimento;

f) Ocorrência médica significativa - quando, baseado em julgamento médico apropriado, o evento pode prejudicar o paciente e/ou pode requerer intervenção médica ou cirúrgica para prevenir qualquer das demais ocorrências supracitadas.

Classificação dos Eventos Adversos

Intensidade (Gravidade/Grau)

* **Grau 1: (leve)** o evento causa um desconforto, mas não interfere com as atividades habituais do paciente;

- * **Grau 2: (moderado)** o desconforto causado pelo evento adverso é suficiente para interferir com as atividades habituais do paciente;
- * **Grau 3: (grave)** há comprometimento significativo das atividades habituais do paciente ou mesmo incapacitação total;
- * **Grau 4:** Risco à vida/limitante
- * **Grau 5:** Óbito

Causalidade (Relação com o Medicamento)

- **Não relacionado:** a relação temporal entre o evento e a ingestão ou administração do medicamento é inexistente ou duvidosa ou, ainda, existe um outro fator que possa responder como fator causal da reação;
- **Remota:** a relação com o medicamento é improvável mas não pode ser definitivamente descartada;
- **Possível:** a relação temporal entre o evento e a administração do medicamento é bem definida, mas existe outro possível fator causal;
- **Provável:** a relação temporal é bem definida e não existe outro possível fator causal. Neste caso, há uma relação quase certa entre a reação e o medicamento.

Obs.: Costumava-se utilizar o termo "definitiva" para uma relação com a droga que ocorre após o seu uso, desaparece após sua suspensão e reaparece após sua reintrodução. Esse critério, entretanto, muito raramente era completamente aplicado e o termo caiu em desuso.

Seriedade

- **Sério:** é todo evento que evolui para morte ou causa risco de vida imediato, incapacitação/invalidez significativa ou permanente, requer ou prolonga hospitalização ou que seja classificado pelo prescritor como "importante evento médico";
- **Não sério:** qualquer outro evento não incluído na classificação acima.

Previsibilidade

Esperados: evento adverso cuja natureza ou intensidade faça parte das

informações constantes na bula ou na brochura do investigador

Inesperados: é todo evento cuja natureza ou intensidade não seja consistente com as informações previstas em bula (para medicamentos comercializados) ou na brochura do investigador (para medicamentos em fase de pesquisa clínica).

ANEXO V

PROTOCOLO DE REALIZAÇÃO DE ECO-DOPPLER COLORIDO

1.0. Exigências básicas para condução, documentação e relato dos procedimentos

Dados completos e de boa qualidade, são exigências básicas que possibilitarão a condução, documentação e relato dos procedimentos relacionados ao estudo. Quaisquer violações da GCP (Good Clinical Practices) ou desvios do protocolo, resultarão em notificação ao CEP, por escrito.

1.1 Identificação do paciente

De acordo com a GCP, a identidade do paciente deve ser preservada. A identificação do exame, portanto, deve ser feita com:

- ☐ O número do paciente;
- ☐ As iniciais do paciente;
- ☐ A data de nascimento do paciente;
- ☐ A data da realização do exame.

1.2 Instrumentação (Equipamento/ Especificações técnicas)

O equipamento deve ser um Ultrassonógrafo de alta resolução, que disponibilize Modo Bidimensional (Modo B), Doppler Colorido (DC), Power Doppler e Doppler espectral Transdutores Lineares multifrequenciais, com variação de frequência na faixa de 5 a 12 MHz (perna), 4 a 7 MHz (coxa) ou convexas (5 a 8 MHz ou de baixa frequência, 2 a 5 MHz), para estudo do segmento ilíaco.

Excepcionalmente, em pacientes obesos ou com edema importante, até um transdutor convexo na faixa de 2,0-5MHz de frequência pode ser utilizado, embora com prejuízo na qualidade das imagens obtidas.

Transdutores convexas com frequências mais altas (4-7 MHz, 5-8 MHz) são mais indicados nesses casos, mas são mais difíceis de fazerem parte da configuração básica dos equipamentos de ultrassom.

Geralmente os equipamentos dispõem de apenas um transdutor convexo, com frequência média de 3,5 Mhz, dedicado ao estudo abdominal.

1.3 Preparo, limitações e posicionamento

PREPARO

Apesar do US-DC ser um exame não-invasivo, deve-se fazer uma breve explanação ao paciente de como será o procedimento, uma vez que sua colaboração é de fundamental importância.

LIMITAÇÕES

Presença de feridas abertas, incisões recentes, suturas com secreções ou curativos que limitem o acesso do transdutor à área a ser examinada

Fatores ligados ao Paciente (dificuldade de cooperação ou de posicionamento).

No caso da necessidade de se fazer o exame na área da ulceração para detecção de Possíveis perfurantes ou refluxo em veias varicosas, se usará uma luva de procedimento com gel em seu interior para que não haja contato do probe com a úlcera a fim de evitar contaminações/infecções.

POSICIONAMENTO

1. Maca posicionada em posição de Trendelenburg reversa, com inclinação de 20-30°. A cabeceira da cama deve ser elevada, para o conforto do paciente.
2. O paciente é examinado à direita do examinador. Inicia-se o exame com o paciente em decúbito dorsal, com o membro a ser examinado ligeiramente fletido e com rotação externa do joelho.
3. O paciente deve ser posicionado em decúbito lateral direito ou esquerdo, dependendo da região a ser examinada.
4. As veias da panturrilha são melhor examinadas em decúbito ventral, com os membros elevados com um apoio, formando uma angulação de cerca de 45 graus. Se não for possível, o exame deverá ser feito em decúbito lateral ou com o paciente sentado, com os membros pendentes paralelos à mesa de exame.

5. Depois do exame deitado, o paciente deverá ficar de pé, em plataforma própria, apoiado pelos braços e o exame deverá começar pela região da virilha até o tornozelo com o membro pouco fletido e em rotação externa. Todo o sistema venoso superficial deve ser examinado. Para se ver a presença de refluxo se deve fazer a compressão distal do membro examinado e medir o tempo de refluxo, que não deve ultrapassar 0,5 segundos.

2.0 ASPECTOS TÉCNICOS

1. Escolher o transdutor adequado para a área a ser examinada, na faixa de 4 a 7 MHz (coxa) e de 5 a 12 MHz (perna), e selecionar o preset VENOSO. Se excepcionalmente for necessário utilizar o transdutor convexo (abdominal), selecionar o preset AORTA.
2. Os padrões de referência na tela de exame com o paciente em decúbito dorsal, com a cabeça à direita e junto ao examinador são: à esquerda da tela (cranial), à direita da tela (podálico), para cima da tela (anterior) e para baixo da tela (posterior)
3. Estudo Bidimensional: Ajustar o ganho total, o ganho por profundidade e o foco. Os planos da pele, gordura, fáscia e plano muscular, devem ser bem definidos. Ajustar a profundidade, para aproximar a veia profunda e sua respectiva artéria. Utilizar o Zoom, para melhor visibilização dos vasos. O foco deve ser colocado um pouco abaixo da zona de interesse no estudo.
4. Doppler Colorido: Ajustar o ganho do Color, para que a cor não exceda os limites do vaso (excesso de ganho), nem para que hajam falhas no preenchimento da cor (falta de ganho).
5. Posicionar corretamente a inclinação do Box (steer) de acordo com a inclinação do vaso, otimizar o filtro (baixo) e o PRF (Pulse Repetition Frequency ou Escala), também baixo, mas que pode ser elevado, para corrigir eventual aliasing. Deve-se utilizar o PRF com o menor valor possível, para a detecção de baixas velocidades. O PRF elevado e o ganho do color baixo podem levar a simular oclusão do vaso (ausência de cor ao mapeamento colorido)
6. Análise Espectral: Com a imagem em modo color congelada, ajustar o ganho espectral, ajustar o posicionamento e o tamanho da amostra de volume e otimizar o

PRF, corrigindo eventual aliasing (artefato). Medir a velocidade do fluxo venoso utilizando ângulo de inclinação Doppler de até no máximo 60 graus, limite que não deve ser nunca ultrapassado, para não gerar superestimar a velocidade do fluxo. Nesse estudo, a análise espectral será feita nas veias femorais comuns comparativamente, com o intuito de avaliar fasicidade e velocidade do fluxo, além da resposta positiva à manobra de compressão distal. Esses dados irão inferir indiretamente, a perviedade das veias ilíacas, que não serão examinadas por acesso direto nesse protocolo. Quantificar a duração do tempo do refluxo, se necessário. Refluxo Venoso significativo no sistema venoso profundo é quando a duração é maior que 1 seg. Particularmente nesse estudo, a presença de refluxo nas veias profundas fará a suspeição de trombose venosa profunda antiga, importante diagnóstico diferencial com a trombose recente.

3.0 PROTOCOLO DE EXAME

Veias examinadas

Os seguintes vasos deverão ser examinados desde a virilha até o tornozelo:

- ☐ Veia femoral comum (VFC)
- ☐ Junção safeno-femoral (JSF)
- ☐ Veia Femoral profunda (VFP)
- ☐ Veia Femoral (VF) obs: veia fem. superficial (VFS)
- ☐ Veia Poplítea (VP)
- ☐ Veias Fibulares (VF)
- ☐ Veias Gastrocnêmias mediais e laterais (VGM e VGL)
- ☐ Veias Soleares (VS)
- ☐ Veias tibiais posteriores (VTP)
- ☐ Veias tibiais anteriores (VTA)
- . Grandes veias safenas ou safena Magna
- . Pequenas veias safenas ou Safenas parvas

. Perfurantes e colaterais

Para cada segmento venoso examinado:

- ☐ Obter imagens em modo B, com varreduras transversais e longitudinais.
- ☐ Em corte transversal, comprimir a veia com o transdutor para determinar o colapamento total ou parcial da luz do vaso. A compressão deve ser feita a cada 2-3 cm, em toda a extensão do vaso.

Manter sempre a imagem arterial como referência para o sistema venoso profundo.

- ☐ Certificar-se que o transdutor está posicionado no tecido muscular e que a compressão não está sendo limitada pelas estruturas ósseas. A pressão necessária utilizada para a compressão venosa vai variar, dependendo da profundidade em que se encontra o vaso.
- ☐ Obter as imagens em Color Doppler e realizar a análise espectral em cortes longitudinais.
- ☐ A manobra de compressão da musculatura distal ao local que está sendo examinado, irá elevar a velocidade do fluxo sanguíneo, preenchendo a luz do vaso, quando se utiliza a técnica do Doppler colorido. A análise espectral mostrará a elevação da curva da velocidade do fluxo sanguíneo.
- ☐ A manobra de compressão proximal ao transdutor ou a realização da Manobra de Valsalva pelo paciente, determinará uma parada no fluxo venoso. Imediatamente após a manobra de Valsalva, o fluxo sanguíneo se reestabelecerá, e poderão ser observadas as variações fásicas normais do fluxo sanguíneo, com a respiração.

Passo a passo:

- ☐ Inicia-se o estudo na região da virilha, com a identificação da Veia femoral comum (VFC), junção safeno-femoral (JSF), e a confluência da Veia femoral (VF) com a Veia femoral profunda (VFP). A veia femoral corresponde à veia femoral superficial (VFS), que com a nova nomenclatura foi denominada apenas veia femoral.

- Para avaliação indireta da veia ilíaca, avaliar a fascicidade do fluxo com a respiração, na veia femoral comum em corte longitudinal, com o Doppler colorido e com o Doppler espectral.
- A Junção safeno-femoral (JSF) é avaliada com o objetivo de excluir a presença de refluxo na junção à manobra de Valsalva.
- A Veia femoral profunda (VFP) deve ser avaliada em longitudinal com o Doppler colorido, no segmento distal do vaso (cerca de 3 cm), incluindo a confluência com a veia femoral superficial
- A Veia femoral (VF) deve ser avaliada em toda sua extensão, desde a junção com a veia femoral profunda até o canal dos adutores, no terço distal da coxa.
- A Veia poplítea (VP) deverá ser avaliada no cavo poplíteo, com paciente em decúbito ventral ou lateral, conforme a possibilidade, com o membro elevado para facilitar o ângulo de insonação, a transição femoro-poplíteo até a região das junções das veias tibiais posteriores e fibulares, correspondendo ao tronco arterial tíbio-fibular.
- As Veias fibulares podem ser examinadas com o mesmo posicionamento utilizado para o estudo da veia poplítea, localizando-se a imagem hiperecogênica da fíbula, a artéria e as veias, medialmente situadas em relação ao osso. Até esse ponto, todas as veias devem ser estudadas com o transdutor linear com frequência mais baixa.
- As Veias gastrocnêmias e soleares devem ser avaliadas com os transdutores lineares disponíveis, com frequências mais baixas e mais altas e, também com o paciente em decúbito ventral ou lateral, o que for possível. A varredura deve ser feita em toda a extensão da panturrilha, localizando-se os músculos gastrocnêmios mediais e laterais e os músculos soleares, estes últimos situados mais profundamente na perna. Lembrar que as veias gastrocnêmias drenam na veia poplítea e se acompanham de uma pequena artéria genicular. Já o plexo solear, que encontra-se no interior do músculo sóleo, drena nas veias tibiais e fibulares.
- As Veias tibiais posteriores são mais facilmente localizadas na região do maléolo tibial e, em varredura transversal, estende-se a avaliação até o terço proximal da

perna. A referência arterial é muito importante na avaliação dos segmentos venosos da perna, devido ao pequeno diâmetro das veias. A compressão distal também é imprescindível para o adequado preenchimento do vaso no DC ao lado da compressão com o transdutor, que atesta a ausência de trombose

□ As Veias tibiais anteriores deverão ser estudadas quando houver suspeição de TVP, na face anterior da região do tornozelo, estendendo-se o estudo para a face anterolateral de toda a perna, se for o caso.

□ As veias superficiais devem ser avaliadas com o paciente de pé, com o membro discretamente fletido e em rotação externa. Se inicia o exame na virilha, desde a junção safeno-femoral e descendo em sentido distal fazendo compresso com o transdutor para verificar a compressibilidade. Também se deve fazer a compressão muscular distal para se ver a presença ou não de refluxo.

□ As veias safenas devem ser mapeadas medindo-se seu diâmetro em crossa, coxa proximal, media e distal bem como em perna proximal, media e distal. O desenho das veias dilatadas e com refluxo devem ser feitos em modelo próprio anexo abaixo.

4.0 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

EXAME NORMAL

1. Os achados de um exame normal devem demonstrar o colapamento total das paredes das veias profundas em modo B, com a compressão realizada com o próprio transdutor.
2. Deve-se observar a fasicidade do fluxo e a resposta à manobra de compressão distal no modo espectral. Também deve ser demonstrado o padrão do fluxo unidirecional em relação ao coração (ausência de refluxo significativo, com duração menor que 1 seg), e o total preenchimento do vaso, utilizando-se o Doppler Colorido.

ANEXO VI

AVALIAÇÃO DA SECREÇÃO

NÚMERO DO PARTICIPANTE: _____

DATA DA AVALIAÇÃO: __/__/____.

QUANTIDADE DE SECREÇÃO:

() POUCA (MOLHA AS GAZES PORÉM NÃO ESTÃO ENCHARCADAS)

() MÉDIA (MOLHA TOTALMENTE AS GAZES PORÉM NÃO EXTRAVASA O CURATIVO)

() MUITA (MOLHA AS GAZES E EXTRAVASA PARA FORA DO CURATIVO).

DATA DA ÚLTIMA TROCA: __/__/____