CENTRO UNIVERSITÁRIO FRANCISCANO

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA E EXTENSÃO

ÁREA DE CIÊNCIAS TECNOLÓGICAS

Curso de Mestrado em Nanociências

ELENICE SPAGNOLO RODRIGUES MARTINS

EFEITO DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS EM PORTADORES DE ÚLCERA VENOSA

Santa Maria, RS

2010

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

ELENICE SPAGNOLO RODRIGUES MARTINS

EFEITO DO ÁCIDO HIALURÔNICO NANOESTRUTURADO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS EM PORTADORES DE ÚLCERA VENOSA

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Nanociências do Centro Universitário Franciscano de Santa Maria como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Nanociências.

Orientadora: Profª. Drª. **SOLANGE CRISTINA DA SILVA MARTINS HOELZEL**

Santa Maria, RS

2010

Ao João, Miguel e Felipe,
pelo apoio, pelo incentivo, pela paciência,
dedicação, ajuda, por trazerem
sentido e felicidade a minha vida e
por me completarem,
dedico este trabalho
com todo o meu amor,
OBRIGADA!

AGRADECIMENTOS

- ✓ *À Deus por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminho nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades;*

- ✓ *À minha família, a qual amo muito, razão do meu viver... meu marido e meu amor João, por entender a minha ansiedade em todas as grandes etapas que o mestrado possui, pelo apoio e suporte médico nesta pesquisa, por me trazer calma e carinho sempre que precisei; aos meus filhos e meus tesouros Miguel e Felipe, por entenderem a minha ausência nesta etapa, ao Miguel pela "dicas" em Química e Física, e ao Felipe pela sua companhia durante as madrugadas de estudo frente ao computador... Amo vocês;*

- ✓ *Às minhas orientadoras e amigas Profas, Drª Solange Cristina M. Hoelzer e Drª. Marta Palma Alves, por me mostrarem o caminho da ciência despertando em mim a vontade de realizar este trabalho, pelos constantes incentivos abrindo meus olhos nas fases difíceis, pelas sugestões e contribuições que muito me auxiliaram, pela paciência e por serem exemplos de profissional e de mulheres as quais sempre farão parte da minha vida, e sem dúvida, pela valiosa amizade;*

- ✓ *A professora Teresinha Marchesan, obrigada pela disponibilidade e pelo grande auxílio na estatística do trabalho;*

- ✓ *Ao Prof. Dr. Luis Carlos Rodrigues, pela valiosa contribuição na revisão deste estudo;*

- ✓ *Aos médicos angiolistas, que confiaram em mim encaminhando seus pacientes para participarem deste estudo, em especial ao Dr. Adroir Martins, Dr. Cleoni Pedron , Dr Adriano Rios e Drª Mônica Becker, muito obrigada pelo apoio;*

- ✓ *As enfermeiras Geórgia Figueira Rampelotto, Adriane Finger e Fabiane Cappellari, que participaram diretamente deste trabalho me ajudando em todos os momentos;*

- ✓ *À coordenadora do curso de Enfermagem da UNIFRA, Profª Mara Marinho, colega e amiga, pelo apoio, incentivo, pelas palavras de sabedoria, discernimento, e também por oportunizar o espaço para o desenvolvimento desta pesquisa;*

- ✓ *Aos amigos que fizeram parte desses momentos sempre me ajudando e incentivando estiveram ao meu lado me encorajando nas horas difíceis e me aplaudindo nos momentos de glória;*

- ✓ *As minhas colegas da UNIFRA, que sempre estiveram presentes me aconselhando e incentivando com carinho e dedicação;*

- ✓ *Um agradecimento especial para a colega/amiga/confidente Quéli Fernandez Lenz, pelo companheirismo e amizade de todos os dias. A amizade construída nesses dois anos não tem preço e não vai ter fim;*

- ✓ *Ao Bítio, Neno e André, pela amizade construída durante o mestrado e pelas horas agradáveis de estudo, seminários e trocas de idéias. Vocês são ótimos. Contem comigo;*

- ✓ *À odontologia da UNIFRA, pela contribuição na esterilização dos materiais de curativo;*

- ✓ *E enfim, aos pacientes que participaram desta pesquisa, pois sem eles nenhuma dessas páginas estaria completa.*

“META, a gente busca.
CAMINHO, a gente acha.
DESAFIO, a gente enfrenta.
VIDA, a gente inventa.
SAUDADE, a gente mata.
SONHO, a gente realiza!”

(autor desconhecido)

RESUMO

O ácido hialurônico(HA) é uma substância encontrada no organismo, preenchendo o espaço entre as células em todos os órgãos do corpo. É um dos polímeros naturais pertencentes a classe dos glicosaminoglicanos não sulfatados e representa o componente principal da matriz extracelular da derme, apresentando funções fundamentais para a manutenção de uma estrutura de tecido devido à sua capacidade de criar volume, lubrificar tecidos e afetar a integridade, mobilidade e proliferação celular. O ácido hialurônico também desempenha um papel fundamental no tecido em regeneração e angiogênese com propriedades osmóticas, visco-elásticas e altamente eficientes nos processos de cicatrização dos tecidos. As úlceras venosas são lesões de difícil cicatrização e correspondem de 60 a 80 % das ulcerações de membros inferiores. Este estudo tem como objetivo avaliar o efeito do ácido hialurônico em forma de gel nanoestruturado, com gel de ácido hialurônico na forma macroestruturada, no reparo e na cicatrização e de feridas em pacientes portadores de úlcera venosa. A pesquisa realizada foi do tipo experimental, com pacientes portadores de úlcera de perna (n=31), com lesões de qualquer tamanho, de ambos os sexos. Os voluntários que participaram deste estudo foram divididos aleatoriamente em três grupos, grupo A-pacientes que tiveram suas feridas tratadas diariamente com gel contendo ácido hialurônico a 10%, na forma macroestruturada, grupo B – tratados com ácido hialurônico a 0,1%, na forma nanoestruturada e grupo C foi o grupo grupo controle. As feridas foram tratadas durante um período de 90 dias e ou até completar a cicatrização da lesão,e os pacientes foram esclarecidos sobre as características do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os resultados da cicatrização foram analisados quinzenalmente pela mensuração da área da úlcera, análise fotográfica e análise estatística. A faixa etária dos participantes do estudo variou de 43 a 72 anos (média 57,5 anos), sendo que 61% de sexo masculino e 39% feminino. Os resultados mostraram que as úlceras venosas tratadas com ácido hialurônico tanto na forma macro como nanoestruturada, apresentaram melhor aspecto com diminuição do exsudato, do odor e da formação de fibrina, apresentaram diminuição de edema de borda, e quando completamente cicatrizadas observamos a regeneração tecidual sem cicatriz no local em que se localizava a úlcera. Na análise estatística o ácido hialurônico na forma macroestruturada apresentou melhores resultados de redução da área da lesão (87,53%),

quando comparado com a forma nanoestruturada e ao grupo controle. O teste de Mann-Whitney mostrou que todos os grupos do estudo apresentaram redução significativa da área das lesões ($p < 0,05$)**.** Os resultados desse estudo sugerem que o ácido hialurônico, poderá ser utilizado como uma alternativa para a terapêutica de lesões de difícil cicatrização, devido as suas propriedades em acelerar o processo de regeneração tecidual. Sugere-se que mais estudos comparativos sejam realizados, numa amostragem maior e com úlceras de áreas mais uniformes, quesitos que certamente poderão comprovar as propriedades cicatrizantes do ácido hialurônico. Esta pesquisa contribuiu para o desenvolvimento de um trabalho interdisciplinar, em pacientes portadores de úlceras venosas, fornecendo as condições necessárias aos enfermeiros no auxílio de condutas terapêuticas do processo de cicatrização das feridas, observando sempre os princípios científicos, éticos e psico-sociais do paciente.

Palavras chave: Úlcera venosa. Cicatrização. Ácido hialurônico. Cuidados de Enfermagem.

ABSTRACT

The hyaluronic acid (HA) is a substance found in the organism, filling the space among the cells in all body organs. It is one of the natural polymers which belong to the non-sulfated glycosaminoglycans. It represents the main component of dermis extra-cellular matrix. This acid presents underlying functions for the maintenance of a tissue structure due to its capacity to create volume, lubricate tissues and affect cellular integrity, mobility and proliferation. The hyaluronic acid also plays a fundamental role in the tissue in regeneration and angiogenesis with osmotic, viscoelastic properties which are highly efficient in the tissue cicatrisation processes. The venous ulcers are injuries with difficult cicatrisation and they correspond from 60 to 80% of the inferior limb ulcerations. This study has the aim of assessing the hyaluronic acid effect in gel nanostructured, with gel of hyaluronic acid in macro-structured form, in the repair and in the cicatrisation and of wounds in patients, carriers of venous ulcer. The research carried out was of the experimental kind, with patients carriers of leg ulcer (n=31), with lesions of any size, in both sexes. The volunteers who participated in this study were divided randomly into three groups: group A – patients who had their wounds treated daily with gel containing hyaluronic acid 10% in a macro-structured form; group B – treated with hyaluronic acid in a nanostructured 0,1% form; and group C – was the group group control roup. The wounds were treated for a period of 90 days and or up to complete the lesion cicatrisation. The patients were enlightened about the study features and they signed a free and explicit consent. The cicatrisation outcomes were analyzed fortnightly through ulcer area measurement, photographic analysis and statistic analysis. The study participants' age range ranged from 43 to 72 years old (mean: 57.5 years old), being 61% males and 39% females. The results showed that the venous ulcers treated with hyaluronic acid both macro and nanostructured form, presented better aspect with the decrease of exudate, of smell and of fibrin formation. They also showed reduction of edge edema, and when they were completely cicatrized one observed the tissue regeneration without scar in the local where the ulcer was located. In the statistical analysis, hyaluronic acid in macro-structured form presented better results with reduction of the injury area (87.53%), when compared to nanostructured form and to the group control. Mann-Whitney's test showed that all the groups of the study demonstrated significant reduction of the injury area ($p < 0.05$).This study outcomes

suggest that hyaluronic acid can be utilized as an alternative for therapeutics of difficult cicatrisation injuries owing to its properties in accelerating the tissue regeneration process. One suggests that more comparative studies are carried out, in a greater sampling and with ulcers of more regular areas, issues which certainly can prove the cicatrising properties of hyaluronic acid. This research contributed to the development of an interdisciplinary work, in patients, carriers of venous ulcers, providing with necessary conditions to the nurses in the support of therapeutics conducts of wound cicatrisation process, always noting the patient's scientific, ethical and psyco-social principles.

Keywords: Venous ulcer, Cicatrisation, Hyaluronic acid, Nursing care.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura da pele..... 24

Figura 2 - Desenho da ferida no acetato..... 34

Figura 3 - Desenho do contorno da ferida..... 35

Figura 4 - Ângulo reto formado pelas retas traçadas na maior extensão horizontal e maior extensão vertical..... 35

Figura 5 - Representação gráfica do venoso superficial profundo e veias perfurantes comunicantes..... 37

Figura 6 - Sistema venoso superficial, profundo e veias perfurantes comunicantes..... 38

Figura 7 - Dilatação do sistema venoso com ulceração da pele..... 39

Figura 8 - Estase venosa e formação da úlcera na pele..... 39

Figura 9 - Estrutura química do ácido hialurônico..... 44

Figura10 - Mapeamento da área das úlceras com auxílio de folhas de acetato..... 54

Figura 11 - Mensuração da área da úlcera utilizando o software Adobe Photoshop CS2 (versão 9.0), onde **A**: Medida Horizontal (MH) e **B** : Medida vertical (MV)..... 54

Figura 12 - Área inicial e final das úlceras venosas do grupo de pacientes tratados com ácido hialurônico na forma macroestruturada..... 59

Figura 13 - Comparação da lesão de úlcera venosa no paciente 10A (GRUPO A) mostrando a evolução da cicatrização do 1º ao 90º dia de evolução..... 62

Figura 14 - Comparação da lesão de úlcera venosa no paciente 5A (GRUPO A) mostrando a evolução da cicatrização do 1º ao 54º dia de evolução..... 63

Figura 15 - Comparação da lesão de úlcera venosa no paciente 7ª (GRUPO A) mostrando a evolução da cicatrização do 1º ao 90º dia de evolução..... 64
Figura 16 - Área inicial e final das úlceras venosas do grupo de pacientes tratados com ácido hialurônico na forma nanoestruturada..... 67
Figura 17 - Comparação da lesão de úlcera venosa no paciente 1 B (GRUPO B) mostrando a evolução da cicatrização do 1º ao 90º dia de evolução..... 70
Figura 18 - Comparação da lesão de úlcera venosa no paciente 2 B (GRUPO B) mostrando a evolução da cicatrização do 1º ao 23º dia de evolução..... 71
Figura 19 - Comparação da lesão de úlcera venosa no paciente 7 B (GRUPO B) mostrando a evolução da cicatrização do 1º ao 45º dia de evolução..... 72
Figura 20 - Área inicial e final de úlceras tratadas no pacientes tratados no grupo controle..... 74
Figura 21 - Comparação da lesão de úlcera venosa no paciente 1C (GRUPO C) mostrando a evolução da cicatrização do 1º ao 90º dia de evolução..... 77
Figura 22 - Comparação da lesão de úlcera venosa no paciente 4C (GRUPO C) mostrando a evolução da cicatrização do 1º ao 90º dia de evolução..... 78
Figura 23 - Resultados da cicatrização nos grupos A, B e C, comparando a idade com o tempo de cicatrização das feridas..... 80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Concentração do ácido hialurônico nos diversos tipos de tecidos.....	45
Tabela 2	- Grupo de pacientes com úlceras tratadas com gel de ácido hialurônico forma macroestruturada (Grupo A).....	57
Tabela 3	- Razão das úlceras do grupo de pacientes tratados com ácido hialurônico na forma macroestruturada (Grupo A).....	60
Tabela 4	- Doenças de base de acordo com o sexo nos pacientes do grupo A.....	61
Tabela 5	- Grupo de pacientes com úlceras tratadas com gel de ácido hialurônico na forma nanoestruturada (Grupo B).....	66
Tabela6	- Razão das úlceras do grupo de pacientes tratados com ácido hialurônico na forma nanoestruturada (Grupo B).....	68
Tabela 7	- Doenças de base de acordo com o sexo nos pacientes do grupo B.....	69
Tabela 8	- Grupo de pacientes com úlceras tratadas com Colagenase (Grupo .C).....	73
Tabela 9	- Razão das úlceras do grupo de pacientes tratados com Colagenase (Grupo C).....	75
Tabela 10	- Doenças de base de acordo com o sexo nos pacientes do Grupo C	76
Tabela 11	- Incidência das doenças de base entre os grupos A, B e C.....	82
Tabela 12	- Comparação da evolução da razão das medidas quinzenais das áreas das úlceras nos grupos (A, B e C).....	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AH - Ácido Hialurônico

CD44- Glicoproteína que atua como um receptor de ácido hialurônico**.**

cm - centímetro

cm^2 - centímetro quadrado

g - gramas

IVC - Insuficiência venosa crônica

Kg - Kilograma

L- Litro

MV- Medida Vertical

MH- Medida Horizontal

MP- Medida da Profundidade

mg- miligramas

mL- mililitro

nm- nanometro

rxy – Coeficiente de correlação(x= variável independente; y= variável dependente)

S - Desvio padrão

U – Unidades

LISTA DE SÍMBOLOS

% - Porcentagem

° - Símbolo de graus

SUMÁRIO

1 **INTRODUÇÃO** **19**

2 **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA** **22**
2.1 PELE **23**
2.2 FERIDAS **24**
2.2.1 **Classificação das feridas** **25**
2.2.2 **O processo de cicatrização** **26**
2.2.3 **Fases do processo de cicatrização** **27**
2.2.4 **Fatores que interferem no processo de cicatrização** **29**
2.2.5 **Avaliação da cicatrização** **32**
2.2.6 **Morfometria das feridas** **33**
2.3 ÚLCERAS VENOSAS **35**
2.4 ÁCIDO HIALURÔNICO **44**
2.5 NANOESTRUTURAS **48**

3 **METODOLOGIA** **50**
3.1 MATERIAIS **51**
3.1.1 Matéria prima e outros materiais **51**
3.1.2. Equipamentos e utensílios **51**
3.2 MÉTODOS **52**
3.2.1 Seleção de pacientes **52**
3.2.2 Padronização dos grupos e delineamento experimental do estudo **52**
3.2.3 Coletas dos dados **53**
3.2.4 Análise dos dados **53**
3.2.5 Questões éticas **55**

4 **RESULTADOS E DISCUSSÕES** **56**
4.1 ANÁLISE E CARACTERÍSTICA DOS ENTREVISTADOS **57**
4.2 ESTUDO COMPARATIVO DOS GRUPOS DO ESTUDO **78**

CONCLUSÕES..... **83**
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... **86**
ANEXO ..... **.93**
ANEXO 1 Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário Francisca..... **94**
APÊNDICE ..... **.95**
APÊNDICE 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido **96**
APÊNDICE 2 Protocolo com técnica padrão de curativo ..... **.98**
APÊNDICE 3 Protocolo com técnica padrão de curativo domiciliar..... **.99**
APÊNDICE 4 Protocolo de dados de identificação dos pacientes ..... **.100**
APÊNDICE 5 Protocolo registro de medidas das feridas..... **.101**
APÊNDICE 6 Autorização do Coordenação do Curso de Enfermagem- UNIFRA..... **.102**

INTRODUÇÃO

O ácido hialurônico (HA) é uma substância encontrada no organismo, preenchendo o espaço entre as células em todos os órgãos do corpo. É um dos polímeros naturais pertencentes à classe dos glicosaminoglicanos não sulfatados (GAGS) e representa o componente principal da matriz extracelular da derme. Tem importantes funções estruturais e mecânicas, desempenhando papel fundamental no processo da cicatrização e também estimulando a formação de fibrina (CUEVAS; MÉNDEZ; ANDRADE, 2007).

Para Radaeva e Kostina (1998), o ácido hialurônico representa um dos mais importantes componentes do tecido conjuntivo, caracterizado pela alta viscosidade e elasticidade, sendo um composto que se liga facilmente à água e proteínas, tendo ação anti-inflamatória no reparo de feridas, pois sua ação na pele aumenta a sensibilidade da flora bacteriana aos antibióticos, diminuindo a carga microbiana em feridas, acelerando o crescimento dos tecidos de granulação. Devido a estas propriedades, o ácido hialurônico é usado como tratamento em vários casos de medicina, cosmetologia e na prática veterinária.

Em feridas crônicas, o processo de cicatrização é muito lento, e, dentre as feridas crônicas, talvez a de maior dificuldade de tratamento sejam as úlceras de membros inferiores de etiologia vascular (PRAZERES, 2009). As úlceras de perna são lesões que podem ter origem venosa ou arterial, sendo que úlceras venosas correspondem a cerca de 60 a 80 % das ulcerações de membros inferiores (SILVA; FIGUEIREDO; MEIRELES, 2007).

As úlceras venosas são, em sua maioria, causadas por hipertensão venosa, diminuindo a difusão de nutrientes no espaço intersticial pelos capilares, promovendo a desnutrição da pele, a uma profundidade limitada do tecido subcutâneo. A hipertensão venosa causa uma pressão capilar elevada até o ponto que os capilares começam a extravasar líquidos, macromoléculas e hemácias no espaço intersticial, resultando em edema da extremidade afetada associada ao enrijecimento da pele com presença de manchas e hemossiderina (IRION, 2005).

As lesões vasculares, principalmente as úlceras venosas de membros inferiores, fazem parte do cotidiano dos serviços de saúde, por se tratarem de lesões de difícil cicatrização. Têm índices de morbidade e mortalidade significativas, além de

provocarem considerável impacto econômico, pois o tratamento requer consultas frequentes ao médico, curativos diários, muitas vezes levando à perda de produtividade em pacientes mais jovens (DESIDÉRIO, 2003).

O impacto da doença sobre os pacientes é relevante, pois a sua qualidade de vida é envolvida, tanto causado pela apresentação pessoal comprometida, quanto pelo tempo gasto no tratamento, causando um desgaste substancial de recursos físicos e econômicos de seus portadores, junto com implicações psicológicas imensuráveis (ABBADE; LASTÓRIA, 2005). Prestar um cuidado aos clientes portadores de úlceras venosas é um desafio enfrentado por toda a equipe multidisciplinar de saúde, no entanto enfatiza-se que a demanda de maior impacto é na prática diária da enfermagem. O princípio da enfermagem é fazer do enfermeiro o profissional mais indicado para a prevenção, avaliação e tratamento de lesões, observando sempre os princípios científicos, éticos e psico-sociais do paciente (FERREIRA; BOGAMIL; TORMENA, 2008).

Para Mandelbaum, Di Santis e Mandelbaum (2003), embora já tenham sido verificados grandes avanços tecnológicos que visem à compreensão dos fenômenos envolvidos nas diversas fases da reparação tissular, a incidência e prevalência de úlceras crônicas ainda são extremamente altas, repercutindo em elevados custos financeiros, ocasionando profundas consequências sociais sobre os portadores.

Desta forma, vários pesquisadores têm desenvolvido técnicas para solucionar esse problema, investindo em pesquisas, tanto para quantificar de forma mais precisa tal população, como também para a busca de novos recursos e tecnologias. Sendo assim, a nanotecnologia tem revolucionado a ciência, pelo seu vasto campo de aplicações em diversas áreas do conhecimento; diversas pesquisas têm demonstrado grande potencial na área médica para o tratamento, prevenção e diagnóstico de inúmeras patologias.

As aplicações dessas descobertas estão sendo usadas principalmente nas lesões de pele, no tratamento de tumores, doenças crônicas, entre outros. Nos últimos anos, muitos estudos demonstraram que a distribuição de um fármaco no organismo pode ser modificada pelo uso de nanossistemas, pois proporcionam a liberação do fármaco no sítio de ação desejado, eliminando ou minimizando os efeitos colaterais da terapêutica convencional (ROSSI-BERGMANN, 2008).

Considerando que a úlcera venosa é uma ferida de difícil cicatrização, e, baseado em estudos existentes na literatura, avaliando o efeito cicatrizante do ácido hialurônico em modelos experimentais, utilizando ratos Wistar em lesões de queimaduras de pele (MEDEIROS et al, 1998), e, em seres humanos, nas lesões de pés diabéticos(CUEVAS; MÉNDEZ; ANDRADE, 2008), justifica-se este trabalho que teve como objetivo avaliar o efeito do ácido hialurônico em forma de gel nanoestruturado, e, na forma macroestruturada no reparo e na cicatrização e de feridas em pacientes portadores de úlcera venosa.

2-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 PELE

A pele é o manto de revestimento do organismo indispensável à vida, que tem função de isolar os componentes orgânicos do meio exterior e interior, pois é constituída de uma complexa estrutura de tecidos, formado de grupos celulares, dispostos e inter-relacionados, para adequarem-se de maneira harmônica no desempenho de suas funções (PRAZERES, 2009).

Considerada o maior órgão do corpo humano, a pele é indispensável à vida humana e representa em torno de 15% do peso corporal e recebe 1/3 do volume de sangue circulante. É formada por três camadas a epiderme, a derme e a hipoderme ou tecido celular subcutâneo (Figura 1). Possui funções importantes, representando a primeira linha de defesa do organismo, sendo uma barreira física contra traumas, microrganismos e outros parasitas; impede a perda excessiva de líquidos, mantém a homeostase, termorregulação e o metabolismo da vitamina D, servindo ainda como órgão sensorial (IRION, 2005).

A epiderme tem como principal função a de manter a integridade da pele, é a camada mais externa, é avascular e constituída de epitélio estratificado, contendo os melanócitos que produzem a melanina que dá a pigmentação da pele. É composta por cinco subcamadas distintas, desde a mais interna até a mais externa: estrato germinativo, estrato espinhoso, estrato granuloso, estrato lúcido e estrato córneo. O estrato germinativo liga a epiderme à derme. A epiderme costuma regenerar-se entre quatro e seis semanas e, à medida que se movem através dos estratos, as células gradualmente se nivelam, vindo a formar a queratina (DEALEY, 2008; HESS, 2002; IRION, 2005; SILVA; FIGUEIREDO; MEIRELES, 2008).

A derme é a segunda camada e a mais espessa, sendo composta por fibroblastos, colágeno e fibras elásticas, sendo que é considerada muito elástica e resiliente (com capacidade de recuperação). Situam-se nela as terminações nervosas, vasos sanguíneos e linfáticos, glândulas sebáceas, sudoríparas e folículos pilosos. A superfície da derme, que se entrelaça com a epiderme, é irregular, com projeções celulares denominadas papilas. A base da derme não é claramente definida à medida que se liga ao tecido subcutâneo, onde espessos feixes de colágeno ligam a derme à hipoderme. Sua principal

função é dar resistência, sangue, suporte e oxigênio à pele (DEALEY, 2008; HESS, 2002; POTTER; PERRY, 1998).

A hipoderme ou tecido subcutâneo é a camada mais profunda e é composta principalmente de tecido adiposo e conjuntivo, onde é responsável pelo isolamento térmico, reserva nutritiva e também o acolchoamento das protuberâncias ósseas, dando ainda suporte às estruturas superiores (HESS, 2002; IRION, 2005).

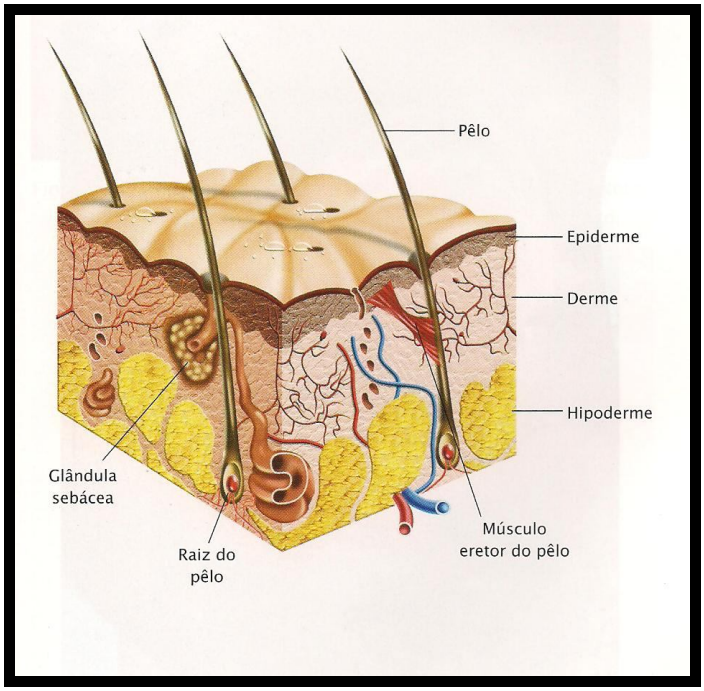

Figura 1- Estrutura da pele (adaptado de SILVA; FIGUEIREDO; MEIRELES, 2008).

2.2 FERIDAS

Toda e qualquer lesão que leve à descontinuidade do tecido pode ser chamada de ferida. As lesões podem atingir desde a epiderme até estruturas mais profundas como músculos, articulações, tendões, ossos ou qualquer outra estrutura do corpo. Podem ser causadas por fatores intrínsecos como úlceras, infecções, neoplasias ou extrínsecos, como em lesões acidentais ou incisões cirúrgicas (DEALEY, 2008).

Morais, Oliveira e Soares (2007) relatam que, no Brasil, as feridas acometem a população de forma geral, independente de sexo, idade ou raça, o que determina um alto índice de pessoas que sofrem com alguma alteração na integridade da pele. As autoras

ainda afirmam que dados estatísticos que comprovem esse fato são precários por falta de registros desses atendimentos. Contudo, o surgimento de lesões na pele onera os gastos públicos e prejudica a qualidade de vida da população.

2.2.1 Classificação das feridas

A perda tecidual pode atingir parte da derme ou atingir o tecido celular subcutâneo. A partir deste parâmetro é determinado o tipo de ferida, podendo ser classificada: quanto à espessura, presença de infecção e quanto ao comprometimento tecidual. Quanto à espessura, as feridas podem ser classificadas em: superficial, quando atinge apenas a epiderme e derme; profunda superficial, quando destrói a epiderme, derme e tecido subcutâneo; e profunda total, quando atinge o tecido muscular e estruturas adjacentes como tendões, cartilagens, ossos, entre outros (GEOVANINI; OLIVEIRA JUNIOR; PALERMO, 2007).

Blanck e Barrozo (2009) identificaram as feridas, quanto ao potencial de infecção, como limpas ou assépticas, ou não infectadas, livres de microrganismos patogênicos; limpas contaminadas, que ocorrem em tecidos de baixa colonização e sem contaminação significativa prévia; contaminadas, que são feridas colonizadas por flora bacteriana considerável; e infectadas ou sépticas, aquelas potencialmente colonizadas ou quando há contaminação grosseira por detritos ou microrganismos, como parasitas, fungos, bactérias ou vírus.

Para Geovanini, Oliveira Junior e Palermo (2007), as lesões, quanto ao comprometimento tecidual, são classificadas em estágios I, II, III, IV; em que no estágio I a pele é íntegra, com sinais de hiperemia, descoloração ou endurecimento; no estágio II, ocorre perda parcial do tecido envolvendo a epiderme ou derme, ulceração superficial com presença de bolhas ou cratera rasa; no estágio III há perda total do tecido cutâneo, necrose do tecido subcutâneo até a fáscia muscular; e no estágio IV, quando há grande destruição tecidual com necrose, atingindo músculos, tendões e ossos.

Dealey (2008) classifica as feridas quanto ao tempo de lesão que podem ser agudas ou crônicas. As feridas agudas são as traumáticas como cortes, queimaduras, lacerações e geralmente respondem bem aos tratamentos e cicatrizam sem complicações. Feridas crônicas são descritas como aquelas de longa duração e/ou de

recorrência frequente, em que os pacientes podem apresentar múltiplos fatores que irão interferir no processo de cicatrização das feridas. Como exemplos típicos há as úlceras por pressão e as úlceras de perna.

2.2.2 O processo de cicatrização

A cicatrização das feridas acontece de três formas: de primeira, segunda e terceira intenção. A cicatrização de primeira intenção se dá quando é possível juntar as bordas por meio de suturas ou aproximação com reduzido potencial de infecção; um exemplo são as feridas operatórias. A de segunda intenção está relacionada aos ferimentos infectados e as lesões têm perda acentuada de tecido, sendo impossível a junção das bordas, em que há necessidade de formação do tecido e granulação na lesão, onde se encaixam as úlceras venosas, abcessos, fistulas, entre outros. As feridas que cicatrizam por terceira intenção são aquelas que se romperam ou foram reabertas, onde existem fatores que retardam o processo de restauração tecidual como a aplicação de drenos, ostomias e feridas cirúrgicas infectadas (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003).

Silva, Figueiredo e Meireles (2008) descrevem que a cicatrização é uma complexa sequência de eventos coordenados e desencadeados pelo organismo, que objetivam reconstruir estrutural e funcionalmente o tecido comprometido em sua maior plenitude. Para Mandelbaum, Di Santis e Mandelbaum (2003), a cicatrização de feridas consiste em uma perfeita e organizada cascata de eventos celulares e moleculares que interagem para que ocorra a formação e a reconstituição do tecido. Tal evento é um processo que envolve fenômenos bioquímicos e fisiológicos, que atuam simultaneamente para realizar a restauração dos tecidos.

Lopes (1999) relata que o processo de cicatrização, de uma maneira geral, é sempre o mesmo: preencher espaço e selá-lo com uma cicatriz. Como essa lesão vai evoluir, entretanto, vai depender da presença ou ausência de bactérias, a natureza da ferida, do grau de suprimento sanguíneo, da quantidade de tecido morto para ser eliminado, do tipo de tecido lesado e entre outros fatores.

A cicatrização é um processo que envolve a organização celular, sinais químicos e a matriz extracelular, sendo um processo complexo com objetivo de reparar os

tecidos, buscando o fechamento rápido da lesão, com a finalidade de obter uma cicatriz funcional e esteticamente satisfatória. Somente durante a fase fetal é que o reparo da ferida se dá sem a formação da cicatriz, numa perfeita e organizada regeneração tecidual (MENDONÇA; COUTINHO NETTO, 2009).

De acordo com Medeiros e colaboradores (1998), estudos realizados nos últimos anos têm demonstrado que o feto tem um processo de cicatrização de feridas diferente do adulto. A cicatrização evolui mais rapidamente, sem contração, não deixando marcas e apresentando um padrão de colágeno mais organizado do que o encontrado no adulto. Afirmam ainda que as características peculiares da cicatrização fetal podem ser atribuídas à alta concentração de ácido hialurônico na matriz extracelular do tecido em cicatrização.

O colágeno é a maior classe de proteína fibrosa insolúvel encontrada na matriz extracelular e nos tecidos conectivos, é uma proteína que compõe a derme, é sintetizada pelos fibroblastos, que têm como principal função conferir estabilidade estrutural da pele, unindo e fortalecendo os tecidos. Com base na composição bioquímica das cadeias, reconhecem-se 11 tipos de colágenos, cada um característico de um tecido de origem. O colágeno tipo I, II e III são os mais abundantes do organismo, o tipo I está presente na pele, tendão e osso; o tipo II, em cartilagem e humor vítreo; e o tipo III, em pele e músculos (BRANDÃO; SANTOS, 2006; THOMAZ; HERDY, 1997; VARGAS, 1997).

2.2.3 Fases do processo de cicatrização

Diferentes classificações são utilizadas para facilitar o entendimento de um processo totalmente dinâmico e com fases tão interdependentes como a cicatrização. Para os autores, esse processo desenvolve-se em três fases: inflamatória ou defensiva, proliferativa ou reconstrutiva e reparadora ou de maturação (POTTER; PERRY, 1998; SILVA; FIGUEIREDO; MEIRELES, 2008; IRION, 2005).

A fase Inflamatória inicia imediatamente no momento da lesão e dura de quatro a seis dias. A inflamação depende, além de inúmeros mediadores químicos, das células inflamatórias, como os leucócitos polimorfonucleares (PMN), macrófagos e linfócitos. O macrófago é a célula inflamatória mais importante dessa fase, pois fagocita bactérias,

desbrida corpos estranhos e direciona o desenvolvimento de tecido de granulação. Essa fase apresenta sinais típicos do processo inflamatório como calor, eritema, edema e dor e prepara a ferida para a cicatrização, pois remove restos celulares e tecidos desvitalizados, levando células de defesa para o local da lesão (BRANDÃO; SANTOS, 2006; GEOVANINI; OLIVEIRA JUNIOR; PALERMO, 2007; SILVA; FIGUEIREDO; MEIRELES, 2008).

Segundo Geovanini, Oliveira Júnior e Palermo (2007), as principais funções dessa fase são a ativação do sistema de coagulação; a formação de trombos por meio de agregação plaquetária; o desbridamento da ferida; a defesa contra infecção e o controle central da cicatrização.

A próxima etapa da cicatrização a ser descrita é a fase proliferativa, que inicia de três a cinco dias após o ferimento, podendo durar meses. Caracteriza-se pelo desenvolvimento de um novo tecido que irá preencher a ferida e recobri-la com novo epitélio. Esse tecido formado nessa fase é denominado tecido de granulação que é vermelho, brilhante com aspecto de carne viva e granuloso, é composto de capilares, colágeno e fibroblastos (SILVA; FIGUEIREDO; MEIRELES, 2008; BRANDÃO; SANTOS, 2006; IRION, 2005).

Para Mandelbaum, Di Santis e Mandelbaum (2003), essa fase pode ser dividida em três subfases, reepitelização, fibroplasia e angiogênese. Na reepitelização, ocorre a migração de queratinócitos não danificados das bordas da ferida e dos anexos epiteliais, quando a ferida é de espessura parcial, e apenas as margens quando a ferida é de espessura total. Na fase de fibroplastia, ocorre a formação da matriz, que é extremamente importante na formação do tecido de granulação (coleção de elementos celulares, incluindo fibroblastos, células inflamatórias e componentes neovasculares e da matriz, como a fibronectina, os glicosaminoglicanos e o colágeno); e a última fase da proliferação, a angiogênese, que é essencial para o suprimento de oxigênio e nutrientes para a cicatrização.

Na fibroplastia ocorre formação de fibrina devido à ação enzimática sobre o exsudato inflamatório rico em fibrinogênio. A fibrina, além de propriedades hemostáticas, atua como molde para os elementos de reparação, formando uma rede onde ficam depositados os fibroblastos. A fibrina, quando em excesso, é prejudicial à

cicatrização, pois impede a migração celular, tanto dos fibroblastos quanto das células epiteliais (Thomaz; Herdy, 1997).

A migração e ativação de macrófagos e fibroblastos para a região da lesão, somada à presença de vasos recém-formados, permitem que os componentes da nova matriz extracelular possam ser produzidos por essas células. Outra substância produzida em grande quantidade nesse segundo estágio é o ácido hialurônico, com facilidade de se ligar à água, que auxilia na resistência do tecido a compressão (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

Ainda na fase proliferativa, o local da ferida é preenchido por tecido de granulação, as bordas se aproximam, reduzindo a superfície da ferida. Essa fase possui como principais características clínicas a formação do tecido de granulação, a contração da lesão e a reepitelização (HESS, 2002; BRANDÃO; SANTOS, 2006).

A fase reparadora corresponde à fase final do processo de cicatrização, na qual ocorre a formação do tecido conjuntivo novo e de epitelização. Ocorre a reorganização das fibras de colágeno, que se remodelam e amadurecem, dando força de tensão ao novo tecido. Essa fase visa à recuperação da integridade da superfície corporal, com a máxima resistência do defeito residual à tração de suas bordas, diminuindo as chances de reabertura da ferida (POTTER; PERRY, 1998; GEOVANINI; OLIVEIRA JÚNIOR; PALERMO, 2007; IRION, 2005; BRANDÃO; SANTOS, 2006).

Uma substância produzida em grande quantidade na fase reparadora da cicatrização é o ácido hialurônico, uma vez que tem facilidade de se ligar as moléculas de água, auxiliando na resistência do tecido à compressão, propiciando um microambiente eficiente para a movimentação celular. À medida que o processo de maturação da ferida avança, a concentração de ácido hialurônico diminui, aumentando a síntese de proteoglicanos e ou glicosaminoglicanos sulfatados. Essa modificação na composição da matriz extracelular favorece a fixação e imobilidade das células, auxiliando a diferenciação e maturação das células (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

2.2.4 Fatores que interferem no processo de cicatrização

Muitas variáveis, tanto de ordem geral como de ordem local, influenciam esse longo e complexo processo de cicatrização. Para realizarmos uma avaliação efetiva das feridas, é fundamental uma completa e minuciosa anamnese, é preciso ver o paciente de maneira holistica, pois a avaliação é uma prática importante para a definição e escolha do tratamento (PRAZERES, 2009).

Blanck e Barrozo (2009) descrevem a idade como fator importante no retardo do reparo tecidual, pois, com o passar do tempo, o metabolismo desacelera, ocasionando várias mudanças em nossa pele, deixando-a mais vulnerável e menos favorável ao processo de cicatrização. Ocorre, então, uma redução do número de células, interferindo na ação dos queratinócitos e fibroblastos, comprometendo a cicatrização, consequentemente a síntese do colágeno. Para Thomaz e Herdy (1997), a idade é uma influência muito importante, mas, quanto mais idoso ele for, mais lentamente se fará a cicatrização, devido ao fato de que os tecidos apresentam menor resistência.

Outro fator que interfere no processo cicatricial é o estado nutricional. A desnutrição aumenta o risco de infecção, embora a relação precisa entre a cicatrização e a nutrição permaneça incerta. O que há é uma evidência em estudos anteriores com pacientes portadores de úlceras de perna, onde o déficit nutricional dificultou o processo de reparação tissular em relação aos pacientes que apresentaram boa evolução cicatricial das suas lesões. A desnutrição é um estado patológico, resultado de uma deficiência relativa e ou absoluta de um ou mais nutrientes essenciais, como os carboidratos e proteínas (DEALEY, 2008). De acordo com Geovanini, Júnior e Palermo (2007), o estado nutricional do paciente interfere diretamente na integridade da pele e na cicatrização das feridas, uma vez que a escassez de nutrientes faz com que o organismo torne-se deficitário para suprir os processos energéticos celulares, a síntese do colágeno e na integridade da membrana capilar.

Em contrapartida, a obesidade é um fator significante, pois o excesso de peso pode ocultar problemas nutricionais como na obesidade mórbida. Pacientes obesos podem desenvolver má cicatrização em função da perfusão inadequada do tecido adiposo, pois geralmente vem acompanhada de diabetes e hipertensão arterial (PRAZERES, 2009).

As principais patologias associadas, como diabetes, cardiopatias, hipertensão arterial, insuficiência renal, doenças pulmonares, tumores, doenças vasculares periféricas, alterações imunológicas, alterações vasculares arteriais e ou venosas, são fatores que também afetam significadamente o processo de cicatrização, pois alteram o metabolismo do organismo, aumentando os efeitos adversos, diminuindo a resistência a infecções (SILVA; CREUTZBERG; MARQUES, 2005).

As drogas como medicações, nicotina ou o álcool também estão relacionadas aos fatores que interferem na cicatrização de feridas. Elas afetam o estado nutricional, como os quimioterápicos, corticosteróides, antibióticos, alcoolismo crônico e agem diminuindo a imunidade. A remoção do colágeno pode ser danificada pela ação dos anti-inflamatórios, que inibem a ação inflamatória, permitindo que grandes quantidades de líquido e proteína vazem dos vasos para os tecidos, formando o edema, retardando a cicatrização. O edema interfere na proliferação celular e na síntese protéica, diminuindo o fluxo sanguíneo e o metabolismo local, favorecendo a necrose celular e o crescimento bacteriano. O tabagismo reduz o nível de oxigênio no sangue, e a nicotina causa vaso-constrição nos vasos sanguíneos, acarretando hipóxia tecidual significativa (DEALEY, 2008; BLANCK; BARROZO, 2009).

A infecção também interfere na cicatrização, agindo com os microrganismos presentes na infecção, que competem pelo oxigênio e nutrientes com o tecido em formação, pois a infecção inibe a produção de colágeno pelos fibroblastos e estimula os leucócitos a liberar lisozinas, que é uma enzima que destrói o colágeno existente (GEOVANINI; OLIVEIRA JUNIOR; PALERMO, 2007).

A dor também pode ser considerada como um fator importante no retardo do processo de reparação tissular, pois a liberação de epinefrina, em resposta a dor, causa vasoconstrição, reduzindo o fluxo sanguíneo para o leito da ferida. A dor, por ser uma experiência desagradável e desconfortável para o paciente, muitas vezes pode ocasionar o estresse (PRAZERES, 2009).

De acordo com Dealey (2008), o estresse tem efeito fisiológico no retardo do tecido de regeneração dos tecidos, pois ele deprime o sistema imunológico, reduzindo a resposta inflamatória, favorecendo a infecção. Pacientes portadores de úlcera venosa estão expostos diariamente a situações de estresse, muitas vezes ocasionados pela

necessidade constante de repouso, tornando-os incapaz de realizar qualquer atividade que exija permanência por muito tempo em posição ortostática. O repouso favorece o retorno venoso, agindo na fisiopatologia da doença, ocasionando a diminuição do edema, acelerando o processo de cura. Pesquisas realizadas medindo o estresse em portadores de úlceras de perna mostraram que pacientes que apresentaram ansiedade e depressão tiveram sua cicatrização retardada.

Entre os fatores que podem também influenciar no progresso ou regressão da cicatrização, estão as técnicas de aplicação de curativos, pois, quando utilizadas de forma inadequada, podem comprometer o processo de cicatrização (THOMAZ; HERDY, 1997). Portanto, é necessário que os profissionais tenham conhecimento sobre tais fatores, com o objetivo de traçar um plano de cuidado, visando minimizar ou erradicar esses fatores, favorecendo desse modo uma cicatrização sem maiores complicações, pois todas estas condições apresentadas favorecem o retardo do processo de cicatrização, contribuindo para um tratamento prolongado e dispendioso (MORAIS; OLIVEIRA; SOARES, 2008).

2.2.5 Avaliação da cicatrização

Avaliar o tecido que recobre a lesão é uma ferramenta indispensável para mostrar os resultados do tratamento em que se encontra. O tecido que está presente na lesão tem duas características bem distintas: viável e não viável. As estruturas expostas como ossos, tendões e músculos também devem ter a avaliação da viabilidade. Os tecidos viáveis compreendem a granulação com aspecto vermelho vivo, brilhante, úmido, ricamente vascularizado e a epitelização que é um revestimento novo, rosado e frágil. Os tecidos inviáveis compreendem a necrose, caracterizada pela presença de crosta preta e/ ou bem escura; a necrose de liquefação mais amolecida, caracterizada pelo tecido amarelo/esverdeado e/ ou quando a lesão apresentar infecção; a presença de secreção purulenta e o tecido desvitalizado ou fibrinoso que é caracterizado por tecido de coloração amarela ou branca, que adere ao leito da ferida e se apresenta como cordões ou crostas grossas, podendo ainda ser mucinoso (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2007).

Para Prazeres (2009), na avaliação dos tecidos, é importante observar a cor e a consistência, pois normalmente a coloração enegrecida e ou amarelada sugere que a

lesão esteja na fase inflamatória, já o tecido de coloração vermelho-brilhante sugere fase fibroblástica. A pele circundante, bem como as bordas da ferida, também necessita ser avaliada para assegurar uma assistência adequada, principalmente quanto aos aspectos de epitelização e contração das bordas, celulite, edema, dermatite de contato, hiperceratose, calosidade e maceração. O ideal é encontrar uma borda lisa e aderida ao leito da ferida, estando assim com menor probabilidade de infecção. De acordo com Balan (2006), as alterações da pele ao redor da lesão muitas vezes podem indicar diagnóstico de doença vascular, reação inflamatória exacerbada e sinais de infecção.

Outro ítem importante na avaliação da ferida é a presença de exsudato. O exsudato é um material fluido, composto por células que extravasam dos vasos sanguíneos que se depositam nos tecidos, caracterizado por um alto conteúdo de proteínas e materiais sólidos derivados das células. Sua coloração depende do tipo e da característica do pigmento específico de algumas bactérias. Existem diversas colorações, sendo as mais frequentes as esbranquiçadas, as amareladas, as avermelhadas, as esverdeadas e as achocolatadas (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2007). Para Balan (2006), é frequente a presença de exsudato no leito da ferida na fase inflamatória, mas, se tiver exsudato na fase tardia, pode indicar infecção.

2.2.6 Morfometria das feridas

Descreve a localização, número, dimensões e profundidade das feridas. Para Dealey (2008), a localização da ferida deve ser observada como parte da avaliação, pois indicam problemas potenciais, como o risco de infecções de lesões em região sacral ou até problemas com mobilidade em lesões do pé. Quanto ao número, existindo mais de uma ferida no mesmo membro ou na mesma área corporal, com uma distância mínima entre elas de 2 cm, far-se-á a somatória de cada uma.

Para calcularmos as dimensões (área da ferida), várias técnicas podem ser utilizadas, dentre elas a medida simples que consiste em mapear a ferida utilizando o acetato, onde o contorno da ferida é desenhado, utilizando caneta para retroprojetor (Figura 2), e, como referência, faz-se a medida dos pontos mais extensos no sentido horizontal e no sentido vertical; traçando-se uma linha na vertical e outra na horizontal, de forma a obter-se um ângulo de 90°, anotando os valores em centímetros encontrados na linha vertical e na linha horizontal (Figuras 3 e 4), multiplicando-os para a obtenção

da área da lesão (cm^2). A comparação entre os valores obtidos fornecerá o tamanho real da ferida e permitirá o acompanhamento de forma objetiva da sua evolução. Essa avaliação poderá ser realizada quinzenalmente ou sempre que o profissional observar mudanças que lhe chamem a atenção. É aconselhável associá-la à fotografia (BLANCK; BARROZO, 2009; DEALEY, 2008).

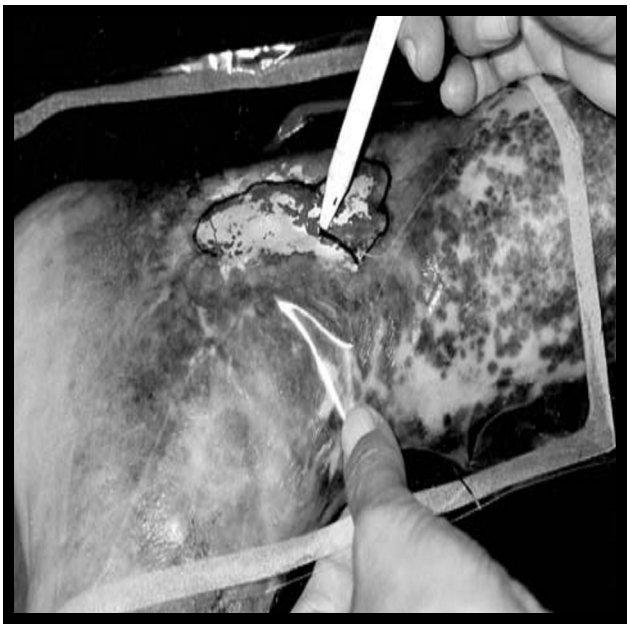

Figura 2 - Desenho da técnica do mapeamento da ferida no acetato (adaptado de SAÁR; LIMA, 2000).

Omar e colaboradores (2004) mensuraram e avaliaram úlceras venosas através do rastreamento em folha de plástico transparente. Após, a medição da úlcera foi analisada em planimetria (software). Todas as úlceras foram observadas até a cura, ou até o final do estudo que durou 12 semanas, no qual a avaliação da cicatrização foi realizada através do cálculo da área final subtraída da área inicial da úlcera.

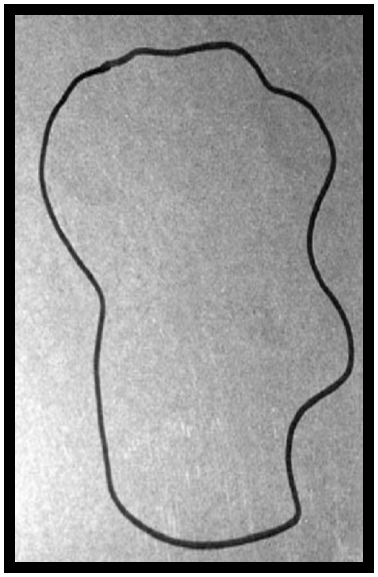

Figura 3 – Desenho do contorno da ferida (adaptado de SAÁR; LIMA, 2000).

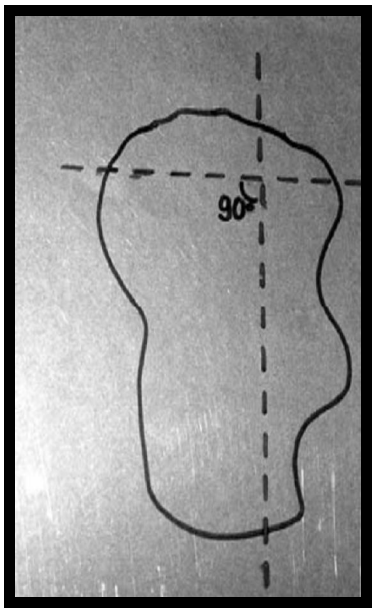

Figura 4 - Ângulo reto formado pelas retas traçadas na maior extensão horizontal e maior extensão vertical (adaptado de SAÁR; LIMA, 2000).

2.3 ÚLCERAS VENOSAS

Úlcera venosa também pode ser chamada de úlcera de estase ou úlcera varicosa, pois é a denominação que se dá para a síndrome caracterizada por perda circunscrita ou irregular do tegumento (derme ou epiderme), podendo atingir todas as camadas da pele, acometendo as extremidades dos membros inferiores, cuja causa está geralmente

relacionada a disfunções do sistema vascular arterial ou venoso, mais especificadamente por dificuldade de retorno venoso (FRADE et al , 2005).

Retorno venoso é o sangue total do corpo que retorna pelas veias e chega ao coração. Do coração, este sangue vai para os pulmões, onde é realizado o processo da hematose, retornando sangue arterial, rico em oxigênio, para o coração e sendo distribuído para todo organismo (circulação sistêmica), onde o sangue flui pelas artérias de todo corpo, levando nutrição para os tecidos e, através da circulação venosa, sai destes mesmos tecidos, retirando excretas, filtra este sangue nos rins, absorve nutrientes no aparelho gastrointestinal e processa a mistura em todas as partes do corpo, retornando ao coração (TORTORA, 2006).

Vários fatores influenciam diretamente no retorno venoso, mas o fator que com maior frequência controla esse retorno é a resistência vascular; as veias das pernas são mal equipadas para mover uma coluna de sangue venoso de volta para o coração contra a gravidade, pois o epitélio venoso tem paredes delgadas e as camadas musculares enfraquecidas (PRAZERES, 2009).

O sistema venoso do membro inferior compreende três componentes: as veias superficiais, as veias perfurantes e veias profundas (Figura 5). As veias profundas estão dentro dos músculos na extremidade inferior, enquanto que as veias superficiais se encontram acima da fáscia sobrejacente a estes músculos. As veias perfurantes ou comunicantes se conectam à veia superficial e profunda. Aproximadamente 90% do sangue venoso circula no sistema venoso profundo, e 10% no superficial. As veias são providas de válvulas, com a função de direcionar o fluxo sanguíneo do sentido distal para o cranial, promovendo o retorno do sangue coletado dos membros inferiores à veia cava inferior e ao coração (ETUFUGH; PHILLIPS, 2007).

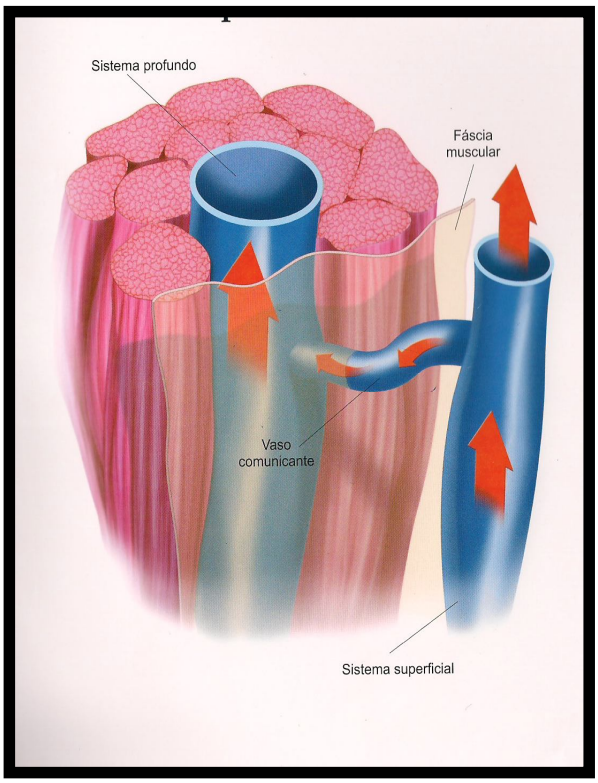

Figura 5 – Representação gráfica do sistema venoso profundo, superficial e veias perfurantes comunicantes (adaptado de CASTRO et al, 2002).

Na obstrução ou no fluxo de sangue retrógrado das válvulas, ocorre a insuficiência venosa, afetando as veias superficiais e profundas, mecanismo este que resulta em hipertensão venosa, ocasionado pelo aumento prolongado da pressão nos vasos (SILVA; FIGUEIREDO; MEIRELES, 2007). A Insuficiência venosa crônica é a causa de cerca de 90% todas as úlceras de perna, é uma condição que afeta aproximadamente 1-2% da população com mais de 65 anos nos Estados Unidos, Reino Unido, Europa e Austrália (FINLAYSON; EDWARDS; COURTNEY, 2009).

Luz (2006) descreve que a insuficiência venosa crônica representa a incapacidade de manutenção do equilíbrio entre o fluxo de sangue arterial que chega ao membro inferior e o fluxo venoso que retorna ao átrio direito decorrente da incompetência do sistema venoso superficial e/ou profundo, acompanhados de sintomas como edema, pigmentação, dor e incapacidades dando origem às varizes. Ainda para a autora, a idade, sexo, raça, obesidade, número de gestações, profissão (ortostatismo prolongado), constipação intestinal, vulnerabilidade das pernas a traumas e infecções,

aumento da pressão venosa, diminuição do fluxo arterial e história familiar são desencadeantes das varizes primárias (FIGURA 6).

Figura 6 – Sistema venoso superficial profundo e veias perfurantes comunicantes

(adaptado de AUN; PUCH-LEÃO, 2009).

O processo patológico das úlceras venosas provém de problemas vasculares profundos, onde o aumento da pressão sanguínea, dentro dos vasos nos membros inferiores, deforma e dilata os vasos, tornando as válvulas, no interior desses vasos, incompetentes para o retorno venoso, ocasionando estase venosa e edema persistente. Essa pressão constante e retorno venoso dificultado comprometem as funções celulares, ocorrendo, então, necrose tecidual e ulceração da pele com áreas de coloração enegrecida ao redor da ferida, efeito do extravasamento de ferro das hemácias**,** conforme mostram as Figuras 7 e 8 (SILVA; LOPES; 2006).

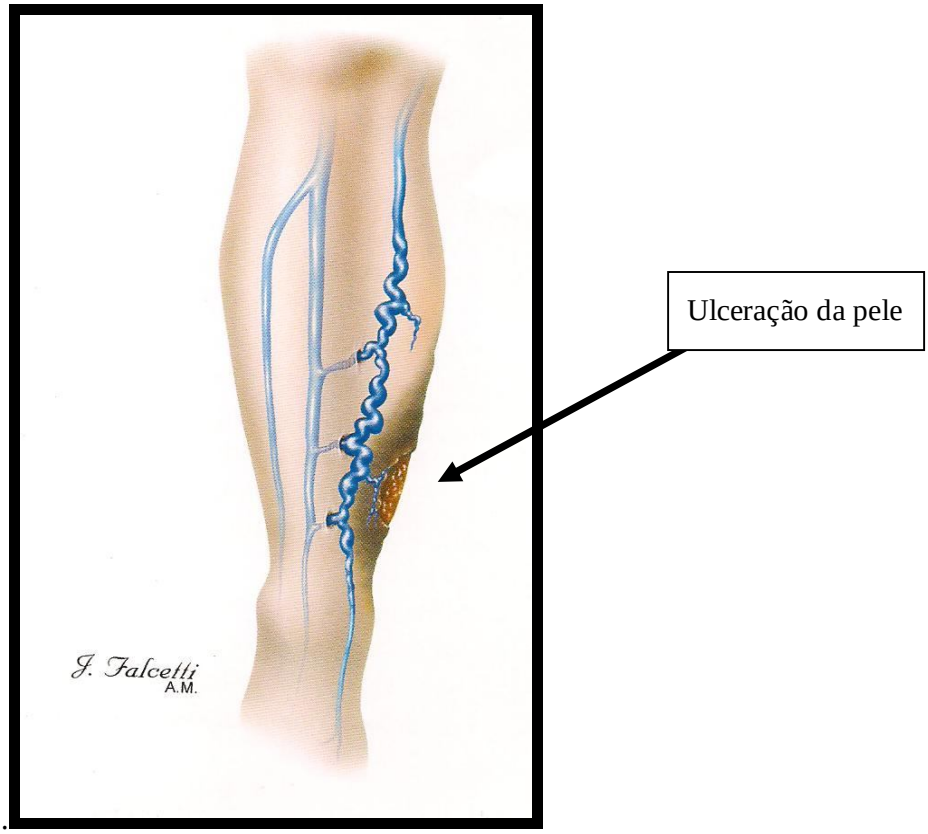

Figura 7 – Dilatação do sistema venoso com ulceração da pele (adaptado de AUN; PUCH-LEÃO, 2009).

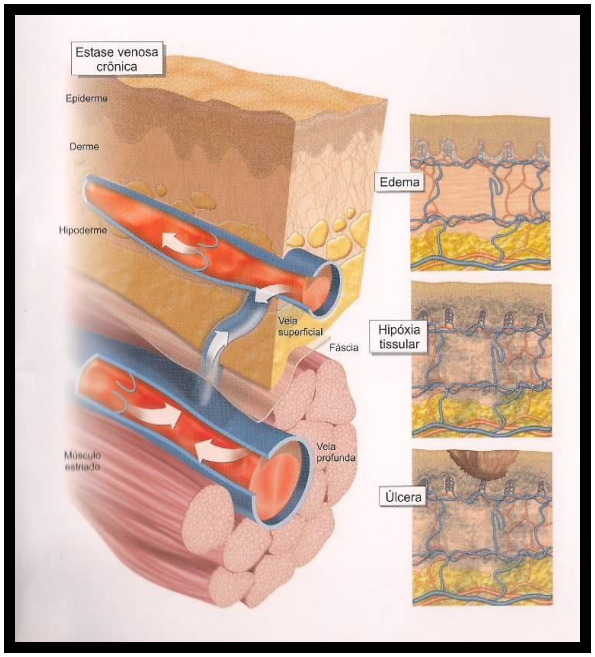

Figura 8 – Estase venosa e formação da úlcera na pele (adaptado de CASTRO et al, 2002).

Três teorias explicam a formação das úlceras venosas por hipertensão venosa e como ela acarreta desnutrição tecidual e ulceração. A primeira, denominada teoria de *Burnand e Browse,* ocorre o extravasamento macromolecular de fibrinogênio pelos capilares, que se polimeriza em fibrina, criando uma barreira que impossibilita a comunicação entre os capilares e os tecidos nutridos por eles, impedindo a difusão de nutriente e oxigênio pelas células, ocasionando morte celular e ulceração (CRANE; CHESHIRE, 2007; SILVA; FIGUEIREDO; MEIRELES, 2007; ETUFUGH; PHILLIPS, 2007).

Outra hipótese ocorre quando, do encarceramento de leucócitos devido à hipertensão venosa, eles se aderem na parede do vaso, causando isquemia local e bloqueando a passagem de oxigênio pelas hemácias, com isto ativam mediadores químicos de inflamação resultando em morte tecidual e formação de úlcera. A microangiopatia é outra teoria que se fundamenta em razão da insuficiência do bombeamento do sangue pelos músculos da panturrilha, distendendo os capilares pela hipertensão venosa, reduzindo a capilaridade no interior da úlcera e danificando-os nas bordas. Sendo assim, há o desenvolvimento de áreas sem vascularização, progredindo para necrose tecidual e ulcerações (CRANE; CHESHIRE, 2007; SILVA; FIGUEIREDO; MEIRELES, 2007; ETUFUGH; PHILLIPS, 2007).

A úlcera venosa é caracterizada por apresentar tonalidade purpúrica e hiperpigmentada da pele ao redor da úlcera (dermatite ocre), devido ao extravasamento de hemácias na derme e depósito de hemossiderina nos macrófagos. Pode ocorrer eczema ao redor da úlcera, evidenciado por eritema, descamação, prurido e, ocasionalmente, exsudato. Ocorre também lipodermoesclerose com presença de sinais inflamatórios como eritema, dor e aumento da temperatura local, caracterizada por graus variáveis de fibrose, que, quando presente por muitos anos, pode envolver todo o terço distal do membro inferior, resultando na aparência de garrafa invertida (CRANE; CHESHIRE, 2007).

Os principais métodos encontrados na literatura destinados à cicatrização da úlcera são: a terapia compressiva, tratamento tópico, medicamentos sistêmicos e tratamento cirúrgico. A terapia de compressão, utilizada para tratamento de úlceras venosas, já vem sendo usada em diferentes formas por mais de 400 anos. O mecanismo

de ação da terapia de compressão no tratamento de úlceras é a aplicação de pressão externa para o músculo da panturrilha, aumentando a pressão intersticial, resultando em melhoria do retorno venoso e reduzindo a hipertensão venosa. A compressão ameniza o edema, diminui o volume do sistema venoso superficial, aprimora a fração de ejeção da panturrilha, reduz o diâmetro das veias e restaura a competência valvular (MILIC et al, 2009; FIGUEIREDO, 2009).

Abbade e Lastória (2006) afirmam que a terapia compressiva tem seus benefícios na proteção contra o trauma, pelo conforto com mínima interferência nas atividades regulares, entretanto é contraindicada em feridas muito exsudativas. A terapia compressiva, utilizando meias elásticas e bandagens, pode minimizar ou reverter mudanças que a hipertensão venosa crônica provoca na rede vascular e na pele, como a lipodermatoesclerose, hiperpigmentação e eczema. As meias podem ser simples ou impregnadas com óxido de zinco, conhecidas como Bota de UNNA (BREM; KIRSNER; FALANGA, 2004, NUNES, 2006).

De acordo com Milic e colaboradores (2009), os objetivos da terapia de compressão no tratamento de úlceras venosas são a cura e a prevenção de recidiva. As taxas de cura de úlceras venosas obtidos com a terapia de compressão chegam a 40-95%. Infelizmente um número significativo de úlceras venosas permanece inalterado a esse tratamento, mas há uma forma possível de prevermos o retardo da cicatrização das úlceras venosas, identificando os fatores de risco que são amplamente discutidos em estudos, pois a úlcera venosa é classificada como sendo uma ferida de área grande e de longa duração.

Para Valencia e colaboradores (2001), a compressão é usada com a finalidade de corrigir ou melhorar a hipertensão venosa, ajudando no retorno venoso, tem a propriedade de aliviar o edema através do aumento da pressão hidrostática local e diminuição da pressão venosa superficial, que reduz o vazamento de líquidos e macromoléculas para o interstício.

Na terapia medicamentosa sistêmica, várias drogas vêm sendo estudadas e usadas no tratamento de úlceras venosas, com o objetivo de acelerar a cicatrização. Entre elas, destaca-se a pentoxifilina. Etufugh e Phillips (2007) estudaram o uso dessa droga em pacientes portadores de úlcera venosa e evidenciaram que o medicamento

acelerou o processo de cicatrização das lesões. De acordo com Jull, Waters e Arroll (2002), a pentoxifilina melhora a cicatrização, mostrando-se eficaz no tratamento de úlceras de perna. Entretanto sua eficácia diminui quando não está associada ao tratamento paralelo com terapia compressiva.

A pentoxifilina é uma droga hemorreológica, isto é, melhora a perfusão tissular em nível de microcirculação, e sua ação se dá pelos seguintes mecanismos: 1-aumento da deformidade hemática; 2-redução da viscosidade sanguínea; 3-redução da agregação plaquetária; 4- diminuição da concentração plasmática de fibrinogênio; 5-estimulação da prostaciclina na parede dos vasos sanguíneos (ABBADE; LASTÓRIA, 2006; THOMAZ, 2009).

Outra droga muito pesquisada para benefício da cicatrização, tanto em feridas crônicas quanto em queimaduras, é a sulfadiazina de prata, cujo mecanismo de ação se dá pelo íon prata, que causa a precipitação de proteínas agindo diretamente na membrana citoplasmática da célula bacteriana, exercendo ação bactericida imediata, ação bacteriostática residual, pela liberação de pequenas quantidades de prata iônica (FRANCO; GONÇALVES, 2008).

No tratamento tópico das úlceras venosas, Omar e colaboradores (2004) realizaram estudos com adesivos de pele usando fibroblastos humanos, nos quais foram retirados de células de recém-nascidos e implantados na periferia e leito de feridas, com o objetivo de estimular os componentes extracelulares na epitelização. Esses implantes foram estudados clinicamente por mais de 10 anos, inicialmente introduzidos para o tratamento de feridas crônicas, como úlceras do pé diabético, onde a cicatrização das úlceras foi de forma mais rápida do que comparada à terapia convencional, não apresentando sinais de rejeição, garantindo a integridade dos tecidos.

Blanck e Barrozo (2009) estudaram outro método usado no tratamento das úlceras de perna, o desbridamento enzimático, que consiste num processo rápido onde as substâncias enzimáticas são potentes na destruição dos tecidos mortos, sendo um método seletivo aplicável para quase todos os tipos de feridas.

Para Valencia e colaboradores (2001), várias enzimas têm ação desbridante, entre elas a colagenase, pois sua ação consiste em promover a remoção do tecido

necrótico para a formação de tecido saudável, atuando na aplicação específica de enzimas proteolíticas em úlceras venosas, que podem acelerar a remoção de redes de fibrina e capturar macromoléculas.

A colagenase é uma enzima utilizada de forma suave sobre os tecidos com áreas de necrose e fibrina. É composta da enzima clostridiopeptidase **A** e enzimas proteolíticas, atua na degradação do colágeno nativo da ferida, sendo utilizada para fins de desbridamento enzimático em lesões com tecido desvitalizado. A pomada à base de colagenase age de forma seletiva, não sendo recomendado seu uso em feridas com cicatrização por primeira intenção. Tem origem microbiana derivada da bactéria C*lostridium histolyticum*, efetiva em pH de 6 a 8 (FRANCO; GONCALVES, 2008; MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003).

Além do tratamento medicamentoso, pode ser utilizado também o tratamento cirúrgico, corrigindo o refluxo no sistema venoso superficial, através da retirada ou da ligadura de veias safenas e perfurantes insuficientes, visando à cicatrização da úlcera venosa. A técnica da cirurgia endovascular, realizada através de via endoscópica, tem-se mostrado promissora, por ser menos invasiva do que a cirurgia tradicional, diminuindo o tempo de convalescença, mas o sucesso está diretamente relacionado à adesão do paciente ao regime de tratamento (PADBERG JR, 1999).

Também frequentemente utilizado para auxilio na cura de úlceras é o enxerto de pele, principalmente em feridas de tamanho grande, usando pele de espessura total retiradas de áreas doadoras dos próprios pacientes, chamados de enxertos autólogos (CRANE; CHESHIRE, 2007).

Na literatura são relatadas outras modalidades terapêuticas, tais como estimulação elétrica, terapia com pressão negativa, oxigenioterapia hiperbárica, ultra-som, e laserterapia de baixa intensidade têm sido utilizadas como coadjuvantes no tratamento da úlcera venosa, embora, necessitem de mais estudos que atestem sua efetividade (ABBADE; LASTÓRIA, 2006). Muitos estudos têm sido realizados no intuito de reparo e cicatrização de úlceras, tendo em vista toda a dificuldade encontrada nas terapêuticas habituais de cura das feridas crônicas. Cuevas, Méndez e Andrade (2007) testaram as propriedades cicatrizantes e reparadoras do ácido hialurônico em

lesões de pé diabético, onde obtiveram resultados favoráveis na aceleração do processo de reparação tecidual.

2.4 ÁCIDO HIALURÔNICO (AH)

García e colaboradores (2006) definem o ácido hialurônico como sendo uma molécula geneticamente conservada, formada de repetições de dissacarídeos, pertencente aos aminoaçúcares, denominados glicosaminoglicanos não sulfatados (GAGS). Pomarede (2008) relata que o ácido hialurônico é um glicosaminoglicano que contém unidades alternadas de ácido D-glicurônico e N-acetilglicosamina (Figura 9).

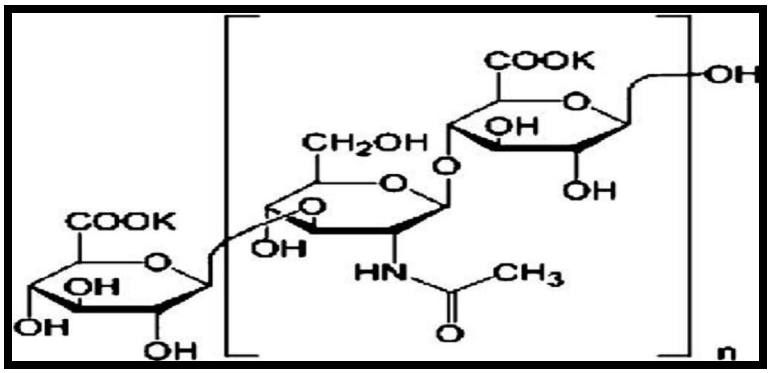

FIGURA 9- Estrutura química do ácido hialurônico
(adaptado de ROMAGNOLI E BELMONTESI, 2008).

O ácido hialurônico é uma molécula polar altamente solúvel em água, pois, devido a essa propriedade, o ácido hialurônico pode estar ligado a muitas moléculas de água, chegando a altos níveis de hidratação. Por ser uma molécula de alta estabilidade, as soluções à base de ácido hialurônico diferem apenas no tamanho e no peso molecular. Em tecidos saudáveis do peso molecular de ácido hialurônico, é maior se comparado a outros tecidos ou espécies doentes, onde o peso molecular pode ser inferior. A biocompatibilidade do ácido hialurônico não depende da sua síntese de origem, em contraste com outras moléculas, pois a sua estrutura química é invariável, uma vez que todas as células de síntese de ácido hialurônico seguem o mesmo padrão. Geralmente, biomoléculas sintetizadas por diferentes espécies têm composição química diferente; quando substâncias estranhas entram em contato com o corpo, as respostas

diferentes são exibidas, como respostas imunes ou a rejeição de órgãos transplantados (ROMAGNOLI; BELMONTESI, 2008).

Sendo um componente universal do espaço extracelular, o ácido hialurônico é encontrado em todos os organismos vivos, apresentando uma estrutura química uniforme em diferentes espécies e em todos os tecidos (Tabela 1). Está amplamente distribuído nos tecidos conjuntivo, nervoso e cutâneo, podendo ser sintetizado por muitos tipos de células, como, por exemplo, fibroblastos, células sinoviais, endoteliais, adventícias e ovócitos. Sendo assim, a sintetase, enzima que produz ácido hialurônico, é idêntica em muitas espécies (frango, humano, sapo, entre outros) (POMAREDE, 2008; ROMAGNOLI; BELMONTESI, 2008).

TABELA 1 - Concentração do ácido hialurônico nos diversos tipos de tecidos.

Tecido	**ácido hialurônico (mg/ml)**
Líquido sinovial	**3500**
Humor vítreo	**200**
Extracelular	**ácido hialurônico (mg/kg)**
Cartilagem	**1200**
Pele	**200**
Pulmão	**150**
Outros	**ácido hialurônico (mg/L)**
Soro	**0,05**
Intracelular	**ausente**
Outros tecidos	**00**

Fonte: ROMAGNOLI; BELMONTESI (2008).

O ácido hialurônico pode ser obtido por extração de tecido ou produzidos com avançadas metodologias biotecnológicas. Quando é obtido por extração de tecido (cristas de galos), pode conter algumas impurezas do tecido onde se origina. O uso da biotecnologia permitiu o isolamento de algumas bactérias que possuem o sistema

enzimático para produção de ácido hialurônico. Essas bactérias são cultivadas em meio contendo água e outros nutrientes, e estes secretam ácido hialurônico que é colhido e purificado (MAZZITELLI et al, 2005).

No espaço extracelular, as funções de ácido hialurônico são fundamentais para a manutenção de uma estrutura de tecido e funções, devido à sua capacidade de criar volume, lubrificar tecidos e afetar a integridade celular, mobilidade e proliferação. A média da concentração de ácido hialurônico é de 200 mg / kg (0,02%), portanto, em um corpo humano pesando aproximadamente 60 kg, contém cerca de 12 g de ácido hialurônico (POMAREDE, 2008).

Os hialuronatos formam substâncias altamente viscosas e claras, que funcionam com lubrificantes nos fluídos sinoviais das articulações e conferem o humor vítreo dos olhos dos vertebrados. São componentes essenciais da matriz extracelular das cartilagens e tendões, contribuindo para a elasticidade característica, dando resistência nas tensões. Seus principais receptores são os CD44, presentes na pele, e mucosas, que vão interferir na regulação da proliferação dos queratinócitos em resposta a estímulos externos (MAZZITELLI et al, 2005).

Resende (2006), em sua pesquisa, relata que, além da propriedade de inibir a aderência de neutrófilos em meios de cultura e a diminuição da proliferação de linfócitos, o ácido hialurônico tem propriedade analgésica (inibe a dor com efeito forte e prolongado), modular (proliferação celular), migração e expressão genética das células com atividade reparadora.

O ácido hialurônico também desempenha um papel fundamental no tecido em regeneração e angiogênese, com propriedades osmóticas, estereoscópicas e visco-elásticas e altamente eficientes nos processos de cicatrização dos tecidos (MAZZITELLI et al, 2005; RENA et al, 2009).

Na dermatologia estética, o ácido hialurônico pode ser usado em diversas situações, entre elas nas injeções de colágeno para eliminar rugas e para retardar o envelhecimento da pele e na produção do cabelo, quando o folículo piloso se liga aos receptores de células CD44. Na cirurgia otológica, o ácido hialurônico é utilizado como um regenerador da membrana timpânica após perfuração; na oftalmologia é utilizado

para a produção de colírio e na cirurgia do corpo vítreo do olho. Na ortopedia, ele é usado como um lubrificante e um agente de preservação do líquido sinovial das articulações (ROMAGNOLI; BELMONTESI, 2008). Para Monforta e Benito (2006), por estar presente no líquido sinovial das articulações, o ácido hialurônico tem como propriedade retardar os sintomas na artrose, em virtude de sua interação com os mecanismos de dor e também a capacidade de manter a homeostase da matriz extracelular.

Outra aplicação do ácido hialurônico é para a produção de membranas utilizadas para o tecido de sustentação. Devido a essa propriedade, apresenta compatibilidade neural, promovendo regeneração de nervos periféricos na condução, bem como na formação e sustentação de novos tecidos do sistema nervoso (RENA et al, 2009).

Lin e colaboradores (2009) relatam que o ácido hialurônico é a primeira macromolécula que aparece na matriz extracelular do tecido cicatricial do feto, aparecendo em concentração elevada, resultando em uma cicatrização rápida, com ausência de contração tecidual e sequelas cicatriciais, pois está envolvido diretamente na migração e diferenciação celular durante o reparo de tecidos.

O estudo de Medeiros e colaboradores (1998) avaliou a ação do ácido hialurônico na cicatrização de feridas duodenais em ratos adultos, com objetivo de verificar a qualidade do processo de cicatrização, onde foi realizada uma duodenotomia longitudinal em 40 ratos Wistar. De acordo com os autores, as feridas tratadas com ácido hialurônico tiveram um aumento na totalização dos escores de avaliação histológica em comparação com o grupo controle. Os dados obtidos permitiram concluir que a infusão intraperitoneal do ácido hialurônico no processo de cicatrização das feridas foi de melhor qualidade do ponto de vista histológico, quando comparados com o grupo controle.

Recentes estudos *in vivo* foram realizados utilizando nanopartículas de ácido hialurônico e quitosana como nanocarreadores de heparina, usada na terapia de pacientes asmáticos. O ácido hialurônico como nanopartícula foi escolhido pelos seus efeitos benéficos e por estar presente em todos os tecidos vivos; a quitosana teve como critério de escolha a de ser natural e não-tóxica. Tanto o ácido hialurônico quanto a

quitosana são biodegradáveis e já foram utilizados em vários estudos como polímero nanocarreador de diferentes drogas (OYARZUN-AMPUERO et al, 2009).

Duceppe e Tabrizian (2009) analisaram nanopartículas feitas de ácido hialurônico e quitosana, usados como nanocarreadores para a entrega de material genético. Os resultados mostraram que, com a combinação de ácido hialurônico e quitosana, foram geradas nanopartículas estáveis, com homogeneidade, distribuição de tamanho e eficiência de entrega do material.

2.5 NANOESTRUTURAS

A nanotecnologia está envolvida no desenvolvimento, caracterização e aplicação de sistemas terapêuticos em escala nanométrica ou micrométrica. Esses sistemas têm sido estudados ativamente no mundo com o propósito de direcionar e controlar a liberação de fármacos. A aplicação da nanotecnologia para o tratamento, diagnóstico, monitoramento e controle de sistemas biológicos foi recentemente denominada "Nanomedicina" pelo *National Institute of Health* nos Estados Unidos (PIMENTEL et al, 2007).

O termo nanopartícula inclui as nanocápsulas e as nanoesferas, as quais diferem entre si, segundo a composição e a organização estrutural. As nanocápsulas são constituídas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo oleoso, podendo o fármaco estar dissolvido nesse núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica. Por outro lado, as nanoesferas que não apresentam óleo em sua composição são formadas por uma matriz polimérica, onde o fármaco pode ficar retido ou adsorvido (SCHAFFAZICK; GUTERRES, 2003).

Devido à natureza polimérica das nanopartículas, as mesmas podem ser mais estáveis do que os lipossomas em fluidos biológicos e durante a armazenagem. Polímeros biodegradáveis têm sido utilizados há vários anos. Essas estruturas propiciam uma melhor retenção do fármaco dentro da rede, permitindo uma degradação lenta, por ação da esterase (MÜLLER; RADTKE; WISSING, 2002).

Batista, Carvalho e Magalhães (2007) descrevem lipossomas como vesículas constituídas de uma ou mais bicamadas fosfolipídicas, orientadas concentricamente em

torno de um compartimento aquoso e servem como carreadores de fármacos, biomoléculas ou agentes de diagnóstico. Quando comparadas aos lipossomas e às nanoemulsões, as nanopartículas sólidas possuem algumas vantagens, como proteção do componente ativo incorporado contra a degradação química e maior flexibilidade da modulação da liberação do ativo.

O uso de vários nanocarreadores farmacêuticos constitui-se em uma das áreas mais importantes da nanomedicina. Como esses nanocarreadores podem ser vetorizados para o sítio da patologia, pode-se conseguir uma eficácia terapêutica máxima. A entrega de fármacos antitumorais, através de sistemas nanoestruturados, como lipossomas e micelas poliméricas, tem demonstrado ser uma alternativa altamente eficaz no tratamento do câncer (TORCHILIN, 2007). O controle da liberação de fármacos em sítios de ação específicos, através da utilização de vetores capazes de permitir a otimização da velocidade de cedência e do regime de dosagem das substâncias, tem sido uma área de intensa pesquisa nos últimos dez anos. (SCHAFFAZICK; GUTERRES, 2003).

De acordo com Pimentel e colaboradores (2007), as nanoestruturas oferecem inúmeras vantagens no seu uso, entre elas destacam-se: a proteção do fármaco no sistema terapêutico contra possíveis instabilidades no organismo; a manutenção de níveis plasmáticos em concentração constante; o aumento da eficácia terapêutica; a liberação progressiva e controlada do fármaco; a diminuição expressiva da toxicidade, da possibilidade de direcionamento a alvos específicos (sítio-especificidade), como também da possibilidade de incorporação, tanto de substâncias hidrofílicas, quanto lipofílicas, diminuindo a dose terapêutica e do número de administrações; e aumento da aceitação da terapia pelo paciente.

3- METODOLOGIA

A pesquisa realizada foi do tipo experimental, ou seja, consiste em determinar um objeto de estudo, selecionar as variáveis que seriam capazes de influenciá-la, definir as formas de controle e de observação dos efeitos que a variável produz no objeto (GIL 2006).

3.1 MATERIAIS

3.1.1. Matéria-prima e outros materiais

- Acetato em folha;
- Alcool 70%;
- Algodão;
- Atadura de crepon 8,10 e 12 cm;
- Caneta de retroprojetor;
- Colagenase em pomada de 1,2 U/g, marca Cristállia;
- Esparadrapo;
- Espátula de madeira;
- Gaze estéril;
- Gel de ácido hialurônico na forma livre;
- Gel de ácido hialurônico na forma nanoestruturada;
- Luvas de procedimento;
- Micropore.

Tanto o gel de ácido hialurônico na forma livre (10%) quanto o gel de ácido hialurônico nanoestruturado (0,1%) foram preparados no laboratório de Nanociências da UNIFRA. As nanopartículas de ácido hialurônico foram preparadas de acordo com a técnica de nanoprecipitação, e a caracterização do tamanho das partículas foi realizada em aparelho Zetasizer® – Nano-ZS – Malvern, apresentando um diâmetro médio de 160-200nm, e posteriormente incorporadas em gel.

3.1.2 Equipamentos e utensílios

- Autoclave - Baummer.
- Forno de microondas, 28L, Consul.

- Máquina fotográfica *Olympus*, mod. D-435, 5.1 Megapixel.
- Pinça Crille - Erwin Guth;
- Pinça Anatômica - Erwin Guth;
- Tesoura de Mayo– Erwin Guth;

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Seleção dos Pacientes

Foram selecionados pacientes previamente encaminhados por médicos angiologistas. Os critérios de inclusão na pesquisa foram os pacientes com úlcera de perna que apresentavam sinais clínicos clássicos de insuficiência venosa, com lesões de qualquer tamanho, e, como critério de exclusão, foram pacientes com diagnóstico de úlceras de origem arterial e neuropática. Após a seleção, os pacientes foram esclarecidos sobre as características do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE 1) .

3.2.2 Padronização e Delineamento Experimental do Estudo

Os pacientes foram previamente encaminhadas pelo médico assistente, selecionados aleatoriamente e a distribuição foi independente de sexo, idade, cor e religião, nos três grupos experimentais. Os voluntários que aceitaram participar desse estudo foram divididos em 3 grupos. O grupo A(n=13) receberam aplicações diárias com gel contendo ácido hialurônico a 10% na forma livre, e os voluntários do grupo C (n=8) receberam aplicações diárias de pomada de Colagenase. O tratamento dos pacientes do grupo A e C foi realizado no período de maio a setembro de 2009. Os pacientes do grupo B(n=10) foram tratados com gel de ácido hialurônico nanoestruturado a 0,1%, durante os meses de setembro a dezembro de 2009. A escolha do fármaco teve dois critérios: a escolha aleatória simples , por ordem de chegada e alternadamente, ou por intolerância ao fármaco utilizado no grupo controle (colagenase®). No caso dos pacientes que apresentaram duas ou mais úlceras, foram selecionados diferentes tratamentos para cada lesão, objetivando melhor comparação dos resultados.

As feridas foram lavadas cuidadosamente com soro fisiológico morno 0,9%. Após a limpeza, foi aplicado o fármaco do estudo, coberto com gazes e envolto com atadura de crepon.

3.2.3 Coleta dos dados

A coleta dos dados foi realizada no período de maio a dezembro de 2009, no Sistema Integrado de Saúde (SIS), na sala de curativos do curso de Enfermagem (sala 312, P.17) no Centro Universitário Franciscano- UNIFRA, no município de Santa Maria-RS. As feridas foram tratadas durante um período de 90 dias e ou até completar a cicatrização da lesão, com a implementação de um protocolo com técnica padrão de curativo para a sistematização do estudo. Os curativos foram realizados diariamente pela equipe composta pela pesquisadora e duas enfermeiras, com local e horário pré-agendado com paciente e pesquisador (APÊNDICE 2). Nos finais de semana e/ou feriados, os curativos foram realizados pelos própios pacientes com treinamento prévio e protocolo elaborado pela pesquisadora (APÊNDICE 3).

Durante todo o estudo, foi realizado um acompanhamento clínico do médico assistente do respectivo paciente; para avaliação e ou atendimento de qualquer intercorrência no decorrer do trabalho. Os dados foram registrados quinzenalmente por um protocolo elaborado pelo pesquisador (APÊNDICE 4 e 5), contemplando os objetivos do estudo. O mapeamento foi realizado com auxílio de folhas de acetato, conforme mostra a Figura 10. Para a mensuração da área de cicatrização, foram realizadas as medidas horizontais (MH) e medidas verticais (MV). As medidas de profundidade (MP) não foram realizadas porque as feridas não apresentaram profundidade significativa, sendo esta uma característica das úlceras venosas.

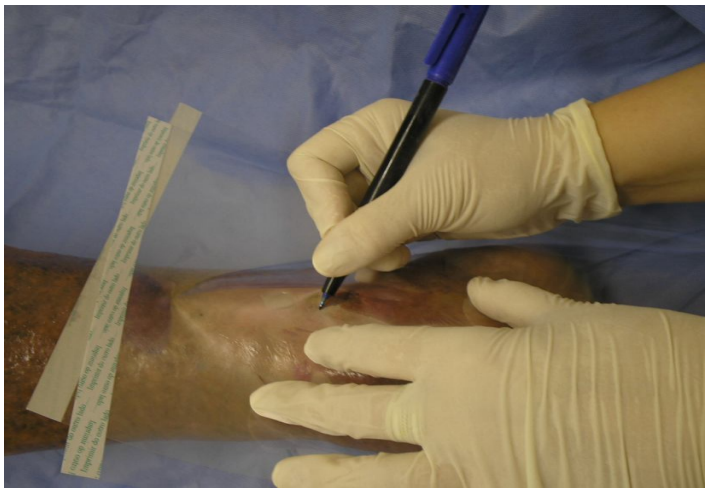

Figura 10 . Mapeamento da área das úlceras com auxílio de folhas de acetato.

A avaliação do aspecto de reparo tecidual das feridas foi realizada através de imagens fotográficas, obtidas pela própria pesquisadora, com auxílio de uma câmera fotográfica digital. As fotografias não foram utilizadas como parâmetro de mensuração da área das feridas. As úlceras venosas foram fotografadas a cada 15 dias de evolução, durante o período de 90 dias, ou até a cicatrização completa.

3.2.4 Análise dos dados

Os resultados da cicatrização foram analisados pela mensuração da área da úlcera, utilizando o software Adobe Photoshop CS2 (versão 9.0), conforme mostra a Figura 11; e pela análise fotográfica na avaliação do aspecto de reparo tecidual.

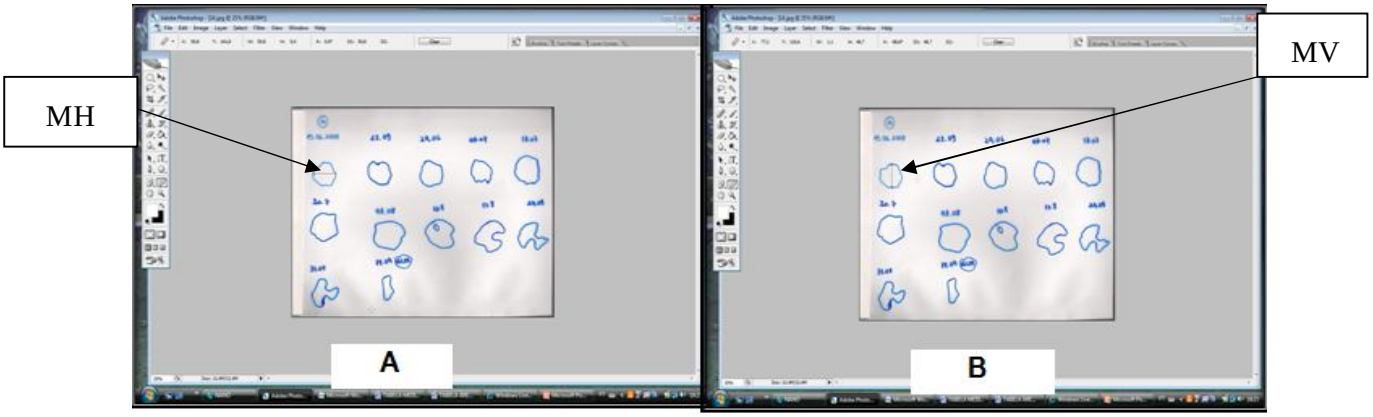

Figura 11 – Mensuração da área da úlcera utilizando o software Adobe Photoshop CS2 (versão 9.0), onde **A**: Medida Horizontal (MH) e **B**: Medida vertical (MV).

Para análise estatística dos dados, foram utilizadas as técnicas da Estatística Descritiva, Correlação de Pearson, Teste t de Student e Teste de Mann-Whitney considerando-se níveis de significância p <0,05 para comparação dos resultados (VIEIRA, 2003; MEDEIROS et al, 2008).

Para o cálculo estatístico, foram utilizados: Software Excel- 2007 e STATISTICA FOR WINDOWS, Version 9.0, Statistcs. Statsoft: USA, 2010.

A áreas das úlceras foi mensurada quinzenalmente e os parâmetros da razão quantificados pela a área inicial da úlcera menos a área no dia da avaliação dividido pela área inicial com a seguinte interpretação: área fechada se **r=1**, área inalterada se **r=0**, diminuição da área se **r>0** e aumento da área se **r< 0**.

3.2.5 Questões éticas

Os pacientes que aceitaram participar desse estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido previamente aprovado no comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário Franciscano, registro no CONEP nº1246, CEP/UNIFRA nº 014.2009.2 (ANEXO 1), e autorizado pela Coordenação do Curso de Enfermagem onde foi desenvolvida a pesquisa (APÊNDICE 6).

4 - RESULTADOS E DISCUSSÕES

Objetivando uma melhor compreensão do estudo, os resultados obtidos serão apresentados em forma de figuras e tabelas.

4.1 ANÁLISE E CARACTERÍSTICA DOS ENTREVISTADOS

O grupo A foi constituído por pacientes portadores de úlceras venosas que foram tratados com gel de ácido hialurônico na forma macroestruturada. Iniciamos com um número de 15 amostras, mas no transcorrer da pesquisa ocorreram dois abandonos ao tratamento por internação hospitalar em decorrência das patologias associadas preexistentes, restando no grupo em estudo n=13.

Os dados referentes à idade, sexo, área inicial e final e dias de tratamento das úlceras venosas dos pacientes do grupo A, são apresentadas na Tabela 2.

TABELA 2 - Grupo de pacientes com úlceras tratadas com gel de ácido hialurônico forma macroestruturada (Grupo A).

Paciente	**Idade**	**Sexo**	**Área inicial ($cm^{2)}$**	**Área final ($cm^{2)}$**	**Redução área (%)**	**Dias de tratamento**
1	45	F	7,87	0	100	52
2	45	F	0,21	0	100	48
3	45	F	4,07	0	100	37
4	45	F	6,55	1,27	81	90
5	62	M	17,89	0	100	54
6	72	M	1,21	0	100	30
7	60	M	77,16	28,74	63	90
8	45	F	49,2	5,3	90	90
9	66	M	25,11	8,28	67	90
10	43	M	20,55	12,91	37	90
11	61	M	1,24	0	100	22
12	57	F	4,76	0	100	35
13	67	F	2,21	0	100	19
Médias	55		16,77	4,33	87,53	57

Diferença significativa em relação a area inicial e final das úlceras de acordo com Teste de Mann-Whitney (p<0, 05).

No grupo estudado, a faixa etária variou de 43 a 72 anos, dos quais 54% eram do sexo feminino e 46% do sexo masculino. Um total de 30% dos pacientes do grupo, já apresentavam úlceras venosas por um período que variou entre 5 e 10 anos, sendo que 85% das feridas localizava-se na região do maléolo. Dos 13 pacientes que fizeram parte deste grupo, 8 (61,53%), apresentaram uma redução de 100% nas lesões durante o tratamento, num total de 87,53% de média de redução das lesões. Entretanto, podemos ressaltar que há uma diferença entre as áreas das feridas de cada paciente, e pode ter influenciado nos resultados estatísticos.

Podemos observar eu os resultados obtidos pela média da área inicial do grupo A (16,77cm^2) é bem maior que a média da área final (4,33cm^2), o que mostra uma grande redução da área da ferida. A variabilidade absoluta da lesão (S=desvio padrão) mostrou uma grande diferença em torno da área média da lesão antes e depois do tratamento proposto. A área inicial com S=22,81 indica uma área muito dispersa entre as lesões, já na área final o S=8,39 mostra uma redução da dispersão.

Na análise de Correlação de Pearson, o grupo A mostrou uma correlação **rxy=0,87**, o que significa que a medida da área inicial e final das úlceras é diferente, e pelo teste t, observa-se que esta diferença entre a área média inicial e área média final é significativa ($p< 0,05$).

Apesar da Correlação de Pearson e teste t mostrarem resultados significativos, as medidas de área inicial e área final de cada lesão também foram analisadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney, onde se percebe uma redução significativa da área das lesões durante o tratamento ($p <0,05$).

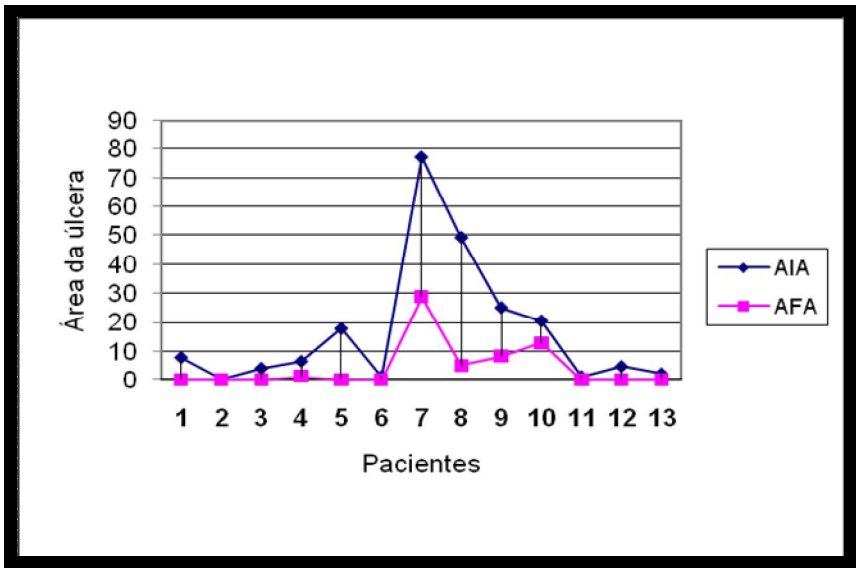

Figura 12- Área inicial e final das úlceras venosas do grupo de pacientes tratados com ácido hialurônico na forma macroestruturada (*AIA – área inicial do grupo A, AFA – área final do grupo).*

Comparando a análise estatística da Tabela 2 com gráfico da Figura 12, observa-se que várias lesões reduziram 100% da área inicial, no entanto, as demais reduziram a área final, mas ainda permaneciam em fase de cicatrização no final do estudo. A figura 12 mostra o comportamento individual da evolução da área cicatrização, o que confirma a análise estatística.

Apesar do gráfico demonstrar uma redução da área final das úlceras, os pacientes que tiveram as feridas tratadas com gel de ácido hialurônico na forma macroestruturada tem uma amostragem heterogênea em relação ao tamanho das lesões, sexo, idade, doenças de base e tempo de permanência da lesão.

A tabela 3 mostra o cálculo da razão das áreas das úlceras venosas dos pacientes tratados com ácido hialurônico na forma macroestruturada, realizados a cada 15 dias, para melhor observarmos a evolução individual de cada úlcera.

TABELA 3 - Razão das úlceras do grupo de pacientes tratados com ácido hialurônico na forma macroestruturada (Grupo A).

DIAS / PACIENTE	Área Inicial das úlceras	**1°**	**15°**	**30°**	**45°**	**60°**	**75°**	**90°**
1.	7,87	0,0	0,36	0,66	0,85	1	1	1
2.	0,21	0,0	0,47	0,95	1	1	1	1
3.	4,07	0,0	0,67	0,96	1	1	1	1
4.	6,55	0,0	0,01	0,35	0,35	0,59	0,67	0,8
5.	17,89	0,0	0,39	0,86	0,95	0,99	1	1
6.	1,21	0,0	0,45	1	1	1	1	1
7.	77,16	0,0	0,22	0,39	0,45	0,48	0,54	0,62
8.	49,2	0,0	0,18	0,45	0,59	0,65	0,86	0,89
9.	25,11	0,0	-0,09	-0,25	0,01	0,26	0,38	0,67
10.	20,55	0,0	0,19	0,28	0,32	0,26	0,28	0,39
11.	1,24	0,0	0,62	1	1	1	1	1
12.	4,76	0,0	0,53	0,8	1	1	1	1
13.	2,21	0,0	0,82	1	1	1	1	1
MÉDIA DESVIO PADRÃO	16,77	-	0,37 0,26	0,65 0,38	0,73 0,34	0,79 0,28	0,81 0,28	0,87 0,19

Razão das áreas das úlceras é interpretada pelos resultados: área fechada se r=1, área fechada se r=1, área inalterada se r=0, diminuição da área se r>0 e aumento da área se r < 0..

Analisando a Tabela 3, podemos observar que o paciente 4, não apresentou alteração na cicatrização entre o 30º e 45º dia da lesão, sendo portador de obesidade e hipertensão. No paciente 9 (cardiopata, hipertenso) observa-se que entre o 15º e 30º dia a lesão aumentou de tamanho (resultados <0) e no paciente 10, entre o 60° e 75º dia a lesão aumentou de tamanho em consequência de um trauma sofrido durante o tratamento. O estudo sugere que as reduções do processo cicatricial podem ter sido ocasionados pelas doenças de base, edema e/ou trauma sofridos durante o tratamento.

Em relação às variáveis clínicas do grupo A, a Tabela 4 mostra que a Insuficiência Venosa Crônica (IVC), foi detectada em 100% da amostra. Além da IVC, também foram identificadas outras patologias de base como a hipertensão arterial (54%), obesidade (54%), diabetes (15%), cardiopatia (23%) e doença arterial concomitante (8%).

Tabela 4 - Doenças de base de acordo com o sexo nos pacientes do grupo A.

DOENÇAS DE BASE		SEXO		TOTAL
		M	F	
Alcoolismo	Ausente	6	7	13
	Presente	0	0	0
Insuficiência	Ausente	0	0	0
venosa crônica	Presente	6	7	13
Hipertensão	Ausente	4	2	6
Arterial	Presente	2	5	7
Diabetes	Ausente	4	7	11
	Presente	2	0	2
Cardiopatia	Ausente	4	6	10
	Presente	2	1	3
Doença arterial	Ausente	5	7	12
	Presente	1	0	1
Obesidade	Ausente	5	1	6
	Presente	1	6	7
TOTAL		6	7	13

Estes resultados estão de acordo com o estudo de Abbade e Lastória (2005), relatam que as doenças de base constituem uma importante associação aos fatores que predispõem ao aparecimento das úlceras de perna, entre elas, a insuficiência venosa crônica e hipertensão arterial sistêmica.

Para Coleridge-Smith (2009), é essencial compreender os mecanismos patológicos que causam a úlcera, desde a doença venosa e arterial, diabetes, neuropatias, infecção e neoplasias, que retardam o processo de cicatrização além de aumentar o índice de recorrência**.**

As imagens da Figura 13 mostram a evolução da cicatrização do paciente 10 A, que apresentava uma úlcera no calcâneo, com 9 anos de evolução, portador de diabetes mellitus, onde observa-se que no 30º dia de tratamento com gel de ácido hialurônico na forma macroestruturada, houve a regeneração de tecidos ao redor da úlcera com diminuição da área inicial.

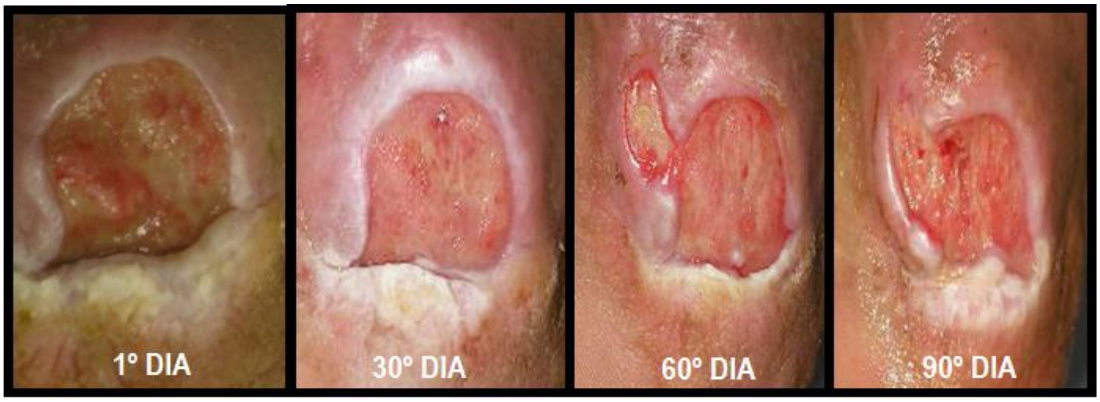

Figura 13– Comparação da lesão de úlcera venosa no paciente 10A (GRUPO A) mostrando a evolução da cicatrização do 1º ao 90º dia de evolução.

Observa-se também que no 60º dia de tratamento o paciente teve um trauma no local da úlcera acarretando um aumento da área da lesão ulcerada, o que retardou a cicatrização da ferida. O estudo foi encerrado com 90 dias de evolução com redução da área de lesão de 37%, justificado pelo trauma.

Apesar do paciente apresentar uma evolução favorável até o trauma, o tempo de existência da lesão retarda a cicatrização. Confirmando esses dados, Nunes (2006), relata que quanto maior o tempo de existência da lesão, pior o prognóstico, isto é, lesões muito antigas tendem a se cronificar por toda a vida, principalmente quando fatores externos interferem de forma negativa, dificultando o processo de cicatrização.

Vazquez e colaboradores (2003) estudaram a aplicação de ácido hialurônico no tratamento de feridas crônicas em pé diabético, e concluíram que o ácido hialurônico pode aumentar a taxa de formação de tecido de granulação, diminuir a formação de tecido fibrótico melhorando a taxa de cicatrização.

As imagens da Figura 14 mostram a redução da cicatrização da úlcera do paciente 5 A, localizada na região do maléolo, com 54 dias de evolução, lesão com 5 anos de duração. A ferida teve área inicial de 17,89 cm^2 e apresentava edema de bordas com pequena quantidade de exsudato seroso. No 30º dia observa-se que o leito da ferida apresenta tecido de granulação, com pouca redução se comparada ao tamanho da área inicial, borda bem definida, sem edema e sem exsudato. A evolução da lesão aparece entre o 30º e 45º dia, e a ferida foi cicatrizada no 54ºdia. Observa-se que, na área

cicatricial da lesão o perfeito reparo da pele, com difícil visualização do local em que se encontrava a úlcera.

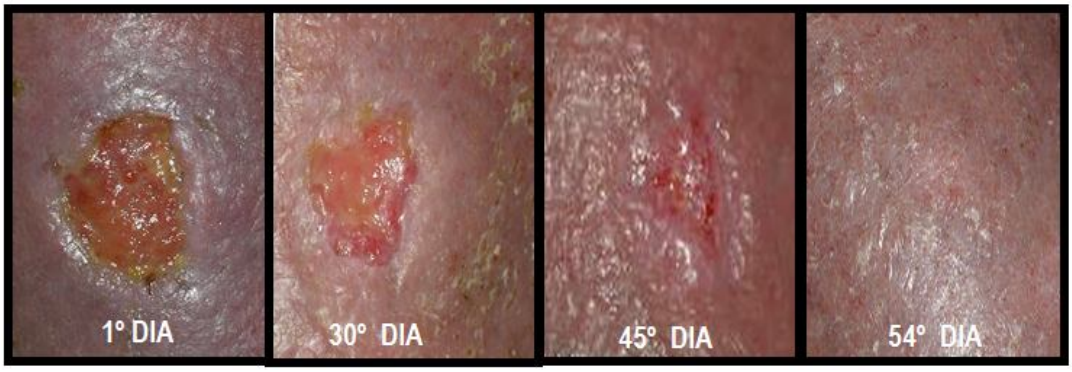

Figura 14– Comparação da lesão de úlcera venosa no paciente 5A (GRUPO A) mostrando a evolução da cicatrização do 1º ao 54º dia de evolução.

Estudos realizados por Adzick e Longaker (1992) investigaram o efeito do ácido hialurônico na cicatrização de feridas em ratos, e concluíram que feridas tratadas com ácido hialurônico desenvolveram uma maior resistência à ruptura de pele quando comparada as feridas que foram tratadas com controle.

Milic e colaboradores (2009) estudaram pacientes portadores de úlcera venosa e observaram que quando ocorre a diminuição do tamanho da ferida durante os primeiros 50 dias de tratamento, o prognóstico é favorável para a cicatrização da ferida.

Estudos com úlceras venosas foram realizados em 50 pacientes por Ortonne (1996), onde foram avaliadas a eficácia e a segurança do ácido hialurônico com úlceras venosas. Foram analisadas neste estudo a aparência e dimensões das lesões e comparadas com grupo controle. Nos pacientes tratados com ácido hialurônico houve uma redução mais rápida e maior nas dimensões da úlcera. Ambos os tratamentos melhoraram o eritema em torno da lesão, a dor, o edema e a necrose, mas apenas o ácido hialurônico causou uma diminuição significativa do edema. Este estudo demonstrou a eficácia do ácido hialurônico no tratamento de pacientes com úlceras venosas.

As imagens da Figura 15mostram a redução da cicatrização da úlcera do paciente 7A, na região do maléolo, com 10 anos de evolução, onde a lesão possuía área inicial de 77,1cm ^{2}. No 1ºdia a lesão apresentava edema, mau cheiro e exsudato seroso

em média quantidade. No 30º dia, houve progressiva melhora da cor e do edema, apresentando tecido de granulação, diminuição do exsudato e odor, bem como foi observado a diminuição da profundidade. No 45º dia de evolução a úlcera apresentou redução da área de lesão, melhora no aspecto, diminuição do odor e do exsudato. O estudo foi encerrado no 90º dia de evolução, onde pela análise fotográfica podemos observar a formação de ilhas de tecido de cicatrização no leito da ferida, com área final de 28,74 cm^2, 63% de redução da lesão.

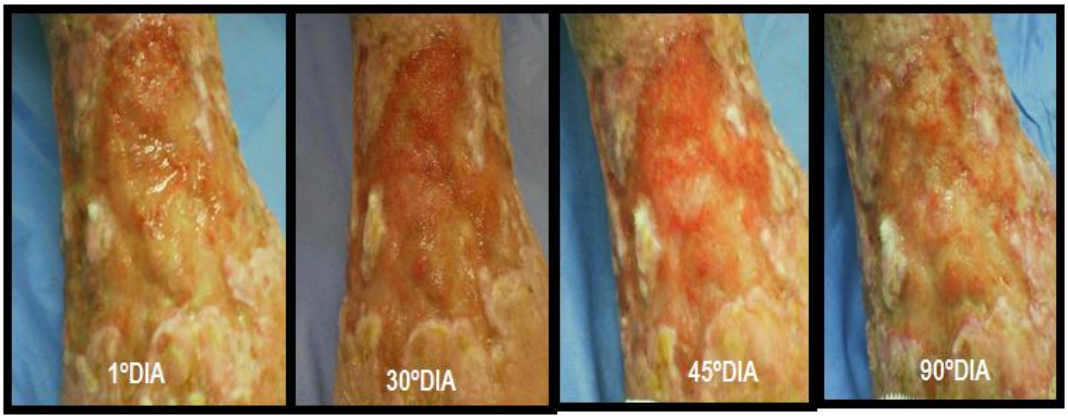

Figura 15– Comparação da lesão de úlcera venosa no paciente 7A (GRUPO A) mostrando a evolução da cicatrização do 1º ao 90º dia de evolução.

Os fatores de risco juntamente com o tempo de cicatrização prolongado estão diretamente relacionados. Sendo assim, as úlceras com área superior a 20 cm^2, tempo de lesão superior a 12, meses, obesidade, falta de repouso, desbridamento da ferida, fibrina e profundidade superior a 2 cm certamente irão retardar o processo de reparação e cicatrização das úlceras venosas (MILIC et al, 2009).

Em todos os pacientes deste grupo não foi relatado dor durante as trocas de curativo com a aplicação do gel de ácido hialurônico na forma macroestruturada a 10 %. De acordo com a literatura, o ácido hialurônico tem poder analgésico sobre os tecidos, fato este que justifica a ausência da dor na lesão. Estudos realizados por Mazzitelli e colaboradores (2005), demonstraram o efeito cicatrizante, analgésico e antiinflamatório do ácido hialurônico em lesões na cavidade oral de humanos, e relataram que o seu uso contribui para a redução da dor em lesões ulcerativas da cavidade oral e nas intervenções dentárias.

Rezende e Gobbi (2009), ao estudarem as propriedades analgésicas do ácido hialurônico, realizaram pesquisas com pacientes submetidos à artroscopia de joelho, através de infiltrações semanais de ácido hialurônico no joelho. Os autores concluíram que, ao final do estudo os pacientes que receberam ácido hialurônico, mostraram resultados significativamente melhores, sendo assim, foi comprovado e evidenciado o seu efeito analgésico.

O grupo B foi constituído por pacientes portadores de úlceras venosas que realizaram curativos com gel de ácido hialurônico na forma nanoestruturada. O número das amostras foi n=10, não foi registrado nenhum abandono ao tratamento. No grupo estudado, a faixa etária variou de 43 a 66 anos, dos quais 20% do sexo feminino e 80% do masculino, conforme mostra a Tabela 5. O tempo de permanência da maioria das úlceras venosas entre os pacientes do grupo foi de 1 a 10 anos (80%), sendo que 90% delas localizadas na área do maléolo.

Os curativos foram realizados no período de setembro a dezembro de 2009, monitorados diariamente. Durante todo o período da pesquisa não foi relatada nenhuma reação de dor ou desconforto durante o tratamento.

Tabela 5- Grupo de pacientes com úlceras tratadas com gel de ácido hialurônico na forma nanoestruturada (Grupo B).

Paciente	Idade	Sexo	Área inicial ($cm^{2)}$	Área final ($cm^{2)}$	Redução área (%)	Dias de tratamento
1	66	M	4,37	0	100	90
2	61	M	1,07	0	100	23
3	46	F	2,25	0,23	90	90
4	43	M	19,62	1,71	93	90
5	46	F	4,95	1,2	76	90
6	66	M	11,06	2,88	74	90
7	66	M	1,30	0	100	45
8	66	M	13,52	4,19	69	90
9	60	M	287,43	25,9	91	90
10	60	M	128,37	60,48	53	90
Médias	58		47,39	9,56	84,6	79

Diferença significativa) em relação a area inicial e final das úlceras de acordo com Teste de Mann-Whitney ($p<0,05$).

Analisando a Tabela 5, em relação às áreas inicial e final de cada úlcera, observa-se que há uma diferença de tamanho entre as lesões, o que pode ter influenciado na avaliação dos resultados estatísticos. Na análise da área média inicial e área média final das úlceras, o grupo apresentou 84,6% de redução das lesões.

Os resultados da análise de Correlação de Pearson e teste t não mostraram resultados significativos, sendo assim as medidas de área inicial e área final de cada lesão foram também analisadas pelo teste não paramétrico de Mann-Witney, onde se percebe uma redução significativa na lesão após 90 dias de tratamento (p<0,05).

Na análise estatística a variabilidade absoluta da lesão (S=desvio padrão) mostrou uma grande diferença em torno da área média da lesão antes e depois do tratamento proposto. A área inicial com S=92,72 indica uma área muito dispersa entre as lesões, já na área final o S=19,56 mostra uma redução da dispersão.

Comparando a análise estatística da Tabela 4 com os dados da Figura 16, observa-se que várias lesões reduziram 100% da área inicial, enquanto outras, apesar de apresentarem as áreas iniciais maiores, reduziram a área final, mas ainda permaneciam em fase de cicatrização, com boa evolução da reparação tecidual.

A Figura 16 mostra o comportamento individual a evolução da área cicatrização, o que confirma a análise estatística. É evidenciada na amostra estudada, a variação dos dias de tratamento das úlceras, de 23 a 90 dias de evolução, explicado pelas diferentes áreas e diversos fatores de risco individuais de cada amostra.

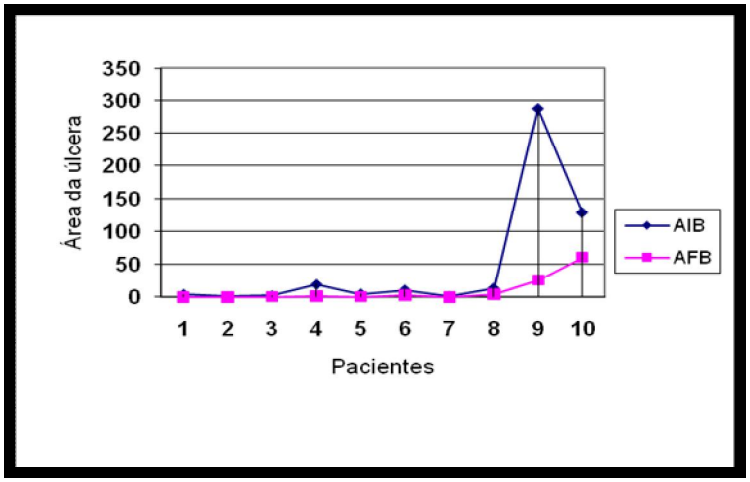

Figura 16 - Área inicial e final das úlceras venosas do grupo de pacientes tratados com ácido hialurônico na forma nanoestruturada (*AIB – área inicial do grupo B - AFB – área final do grupo B).*

Cuevas, Méndez e Andrade (2008) realizaram estudos com derivados de ácido hialurônico em pacientes com lesões de pé diabético, e concluíram que o ácido hialurônico melhora a perfusão microcirculatória na área de reparação do tecido, reduz o extravazamento de líquido para o interstício, comprovando sua propriedade de acelerar a cicatrização de lesões. Este estudo também sugere que o ácido hialurônico promove a neovascularização, devido ao aumento do fluxo sanguíneo na lesão em tratamento.

A Tabela 6 mostra o cálculo da razão das áreas das úlceras venosas dos pacientes tratados com Ácido hialurônico na forma nanoestruturada, realizados a cada 15 dias, para melhor observarmos a evolução individual de cada lesão.

TABELA 6 - Razão das úlceras do grupo de pacientes tratados com ácido hialurônico na forma nanoestruturada (Grupo B).

DIAS / PACIENTE	Área Inicial das úlceras	1°	15°	30°	45°	60°	75°	90°
1.	4,37	0,0	0,35	0,51	0,67	0,85	0,94	1
2.	1,07	0,0	0,55	1	1	1	1	1
3.	2,25	0,0	0,17	0,54	0,48	0,62	0,79	0,89
4.	19,62	0,0	0,03	0,23	0,41	0,52	0,76	0,91
5.	4,95	0,0	0,32	0,37	0,57	0,71	0,73	0,75
6.	11,06	0,0	0,26	0,36	0,36	0,57	0,61	0,73
7.	1,30	0,0	0,49	0,7	1	1	1	1
8.	13,52	0,0	0,19	0,37	0,48	0,43	0,49	0,69
9.	287,43	0,0	0,55	0,71	0,80	0,83	0,85	0,90
10.	128,37	0,0	0,07	0,17	0,22	0,37	0,47	0,52
MÉDIA DESVIO PADRÃO	47,39	-	0,29 0,18	0,49 0,25	0,59 0,26	0,69 0,22	0,76 0,19	0,83 0,16

Razão das áreas das úlceras é interpretada pelos resultados: área fechada se r=1, área inalterada se r=0, diminuição da área se r>0 e aumento da área se r < 0.

Analisando a Tabela 6, observa-se que no paciente 3, portador de obesidade e hipertensão arterial, que no 45º dia houve um aumento da lesão. O paciente 6 (cardiopata, hipertenso) não apresentou alteração na cicatrização entre o 30º e 45º dia, permanecendo inalterado o tamanho da lesão. O paciente 8 também é hipertenso e cardiopata, e observou-se que no 60° dia, a lesão aumentou de tamanho, sendo que os pacientes 6 e 8, ambos do sexo masculino apresentavam edema de membros inferiores em decorrência da cardiopatia. As demais lesões evoluíram bem até completa cicatrização ou até o final do tratamento proposto (90 dias). O estudo sugere que as reduções do processo cicatricial podem ter sido influenciadas pelas doenças de base.

Em relação às principais patologias relatadas no grupo B, conforme mostra a Tabela 7, demonstra que a insuficiência venosa crônica aparece em 100% da amostra. Também foram identificadas outras patologias de base existentes, com destaque para hipertensão arterial (60%), obesidade (20%), diabetes (10%) e cardiopatia (10%).

TABELA 7 - Doenças de base de acordo com o sexo nos pacientes do grupo B.

DOENÇAS DE BASE		SEXO		TOTAL
		M	F	
Alcoolismo	Ausente	8	2	10
	Presente	0	0	0
Insuficiência	Ausente	0	0	0
venosa crônica	Presente	8	8	10
Hipertensão	Ausente	4	0	4
Arterial	Presente	4	2	6
Diabetes	Ausente	7	2	9
	Presente	1	0	1
Cardiopatia	Ausente	4	2	6
	Presente	4	0	4
Doença arterial	Ausente	7	2	9
	Presente	1	0	1
Obesidade	Ausente	8	0	8
	Presente	0	2	2
TOTAL		8	2	10

De acordo com Frade e colaboradores (2005) a hipertensão arterial é uma das patologias que interferem na cicatrização de feridas. Os autores relacionaram pacientes portadores de úlcera venosa com várias patologias de base e mostraram que a insuficiência venosa crônica (IVC) aparece em 90,3% da amostra, seguida por hipertensão arterial sistêmica em 54%, obesidade 20,2% e diabetes 16,1%. Sendo assim, este estudo confirma os dados obtidos nesta pesquisa, pois, 100% dos pacientes do Grupo B apresentaram IVC, hipertensão arterial (60%), obesidade (20%), diabetes (10%).

Estudos realizados na Europa mostram que a incidência da insuficiência venosa crônica na população adulta aumenta com a idade, onde a prevalência entre 30 e 70 anos de idade é de 5 a 15%, sendo que, 1% apresenta úlcera varicosa nos Estados Unidos. Cerca de 7 milhões de pessoas têm IVC, sendo esta a causa de 70 a 90% de todas as úlceras de membro inferiores. Um estudo epidemiológico no Brasil estimou uma

prevalência de varizes 35,5% de formas graves de IVC com úlcera aberta (FRANÇA; TAVARES, 2003).

As imagens da Figura 17 mostram a evolução da cicatrização da úlcera do paciente 1B, lesão localizada no maléolo, com 15 anos de evolução com área inicial 4,37cm^2, com várias recorrências anteriores a este estudo. Paciente cardiopata severo foi submetido à cirurgia cardíaca a 5 anos atrás, safenectomia há 7 anos e com diagnóstico de insuficiência venosa severa. Na avaliação inicial da úlcera observa-se uma lesão com bordas edemaciadas, hiperemiadas e sem exsudato, com crosta amarelada sobre o leito da ferida, com várias úlceras pequenas ao redor. Observa-se também que do 45º ao 90º dia de evolução houve um retardo significativo na evolução do processo da cicatrização, justificada pelas patologias preexistentes e também pelo edema de membros inferiores causado pela cardiopatia e agravado pela falta de repouso do paciente, embora tenha sido orientado previamente sobre os cuidados profiláticos ao aparecimento de úlceras venosas.

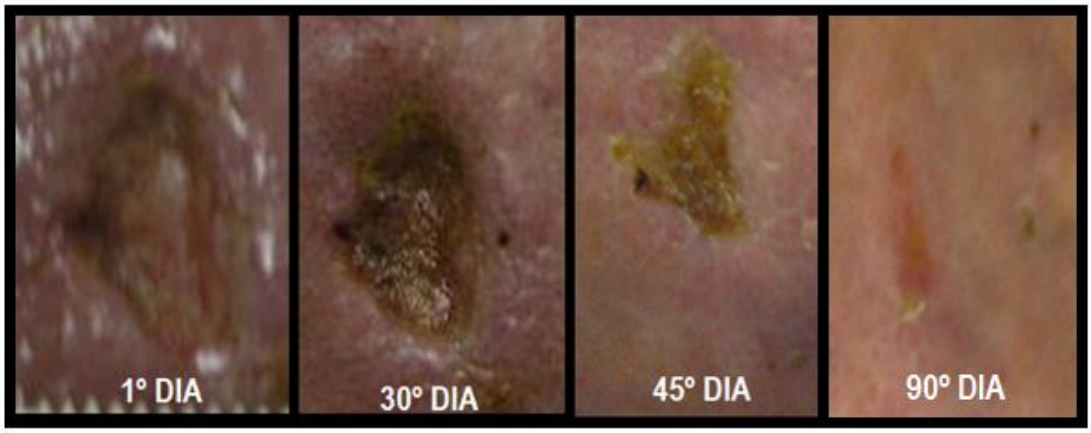

Figura 17– Comparação da lesão de úlcera venosa no paciente 1 B (GRUPO B) mostrando a evolução da cicatrização do 1º ao 90º dia de evolução.

Confirmando esses resultados Abbade e Lastória (2005), relatam os vários fatores de risco associados à insuficiência venosa crônica e conseqüentemente úlcera venosa, incluindo a idade, sexo, história familiar, raça, peso corporal, ocupação e número de gestações, todas essas complicações, são agravadas pela posição ortostática causando aumento da pressão no sistema venoso, levando a uma diminuição da pressão da perfusão dos capilares retardando o processo cicatricial. Ainda para os autores, várias

medidas podem e devem ser tomadas para diminuir essa hipertensão e suas repercussões na microcirculação, como a elevação da pernas e terapia de compressão.

A orientação adequada de repouso é muito valiosa para se obter cicatrização da úlcera, pois diminui os efeitos da hipertensão venosa, além disso, os pacientes devem ser orientados a manter o peso dentro da faixa de normalidade e evitar o tabagismo. Para um bom prognóstico do paciente com úlcera venosa, é fundamental a eliminação ou diminuição da hipertensão venosa no membro afetado (ABBADE; LASTÓRIA, 2006).

As imagens da Figura 18 mostram a evolução da úlcera do paciente 2B, localizada no maléolo, com 2 meses de evolução, sem recidiva. Na avaliação inicial a área de 1,07 cm^2, não tem tamanho significativo, mas observa-se uma lesão com presença de exsudato e fibrina, hiperemia importante ao redor da lesão, pele desidratada. Paciente com 66 anos, portador de doença arterial concomitante com a venosa, já foi submetido à revascularização de perna direita (oposta à perna da úlcera). Como podemos observar na lesão a fibrina presente na ferida associada a patologia de base são fatores que influenciam no processo de reparo tecidual.

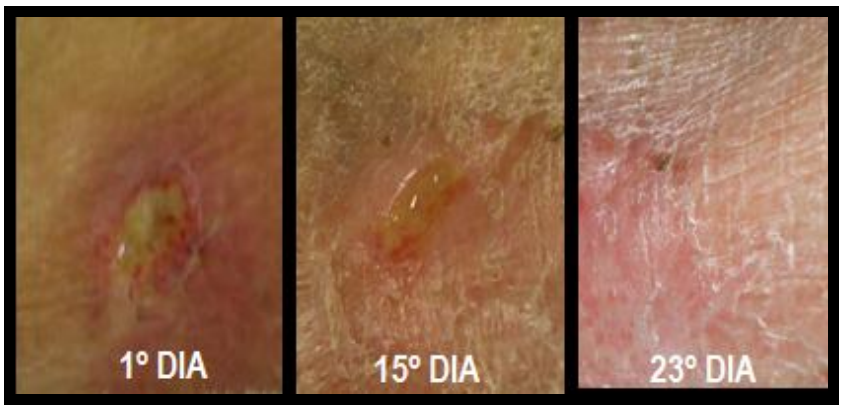

Figura 18– Comparação da lesão de úlcera venosa no paciente 2 B (GRUPO B), mostrando a evolução da cicatrização do 1º ao 23º dia de evolução.

Verificou-se que, de acordo com a Figura 18, simultaneamente à diminuição da fibrina, houve uma diminuição do diâmetro da úlcera, a completa cicatrização da úlcera regeneração do tecido se deu no 23º dia de tratamento, com ausência de cicatriz. Este resultado corrobora com Ovington (2007), onde o autor afirma que a fibrina é

caracterizada pela morte celular e considerada um tecido maléfico para a cicatrização da úlcera, necessitando de desbridamento.

As imagens da Figura 19 mostram a cicatrização da úlcera do paciente 7B, localizada no maléolo, com 4 anos de evolução, com várias recorrências anteriores a este estudo. Paciente cardiopata severo, já foi submetido à cirurgia cardíaca, encaminhado com diagnóstico de insuficiência venosa severa. Paciente apresentava edema importante de membros inferiores, em decorrência da cardiopatia, sendo orientado várias vezes para manter repouso, orientação esta muitas vezes não considerada.

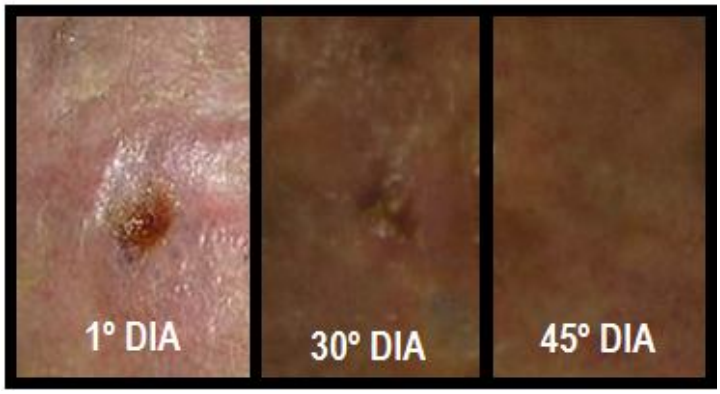

Figura 19– Comparação da lesão de úlcera venosa no paciente 7 B (GRUPO B) mostrando a evolução da cicatrização do 1º 45º dia.

Durante o tratamento das lesões tratadas com ácido hialurônico nanoestruturado, foi observado que as feridas apresentaram aspecto avermelhado, ausência de exsudato e as lesões apresentaram as bordas uniformes e sem edema. Durante a troca dos curativos, observou-se a presença de secreção sanguinolenta e sem cheiro.

O grupo C foi o grupo controle, constituído por pacientes portadores de úlceras venosas que realizaram curativos com pomada a base de colagenase. O medicamento foi escolhido para o grupo controle baseado em seu uso na rotina diária dos ambulatórios e também por ser um fármaco de fácil acesso aos usuários. O número das amostras teve início com n=12, mas no decorrer do estudo houve quatro abandonos ao tratamento ocasionados por internação hospitalar, finalizando o estudo com n=8. No grupo estudado (Tabela 6), a faixa etária variou de 45 a 72 anos, dos quais 37% do sexo

feminino e 63% do masculino. O tempo de permanência da lesão dos pacientes desse grupo variou de 1 a 10 anos (80%), 90% delas localizadas na área do maléolo.

Na Tabela 8, são apresentadas as áreas inicial e final de cada úlcera, observou-se que os pacientes deste grupo apresentaram uma diferença da área entre as lesões. Na análise da área média inicial e área média final das úlceras, o grupo apresentou 86,25% de redução das lesões.

TABELA 8 – Grupo de pacientes com úlceras tratadas com Colagenase (Grupo C).

Paciente	Idade	Sexo	Área inicial (cm^2)	Área final (cm^2)	Redução área (%)	Dias de tratamento
1	45	F	2,48	0,48	81	90
2	45	F	1,47	0	100	80
3	45	F	1,31	0	100	36
4	60	M	20,43	9,72	52	90
5	66	M	21,13	4,37	79	90
6	60	M	586,80	128,37	78	90
7	62	M	2,88	0	100	37
8	72	M	3,05	0	100	19
Médias	57		79,44	17,87	86,25	67

Diferença significativa em relação a area inicial e final das úlceras de acordo com Teste de Mann-Whitney ($p<0, 05$).

De acordo com a Tabela 8, os resultados obtidos pela média da área inicial do grupo C são maiores que a média da área final, o que mostra uma redução da área da ferida. Nesta amostragem o tamanho das úlceras tem uma média de área inicial mais alta, do que os outros grupos do estudo.

Os resultados da análise de Correlação de Pearson e teste t não mostraram resultados significativos, sendo assim as medidas de área inicial e área final de cada lesão foram também analisadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney, onde se percebe uma redução significativa na lesão após 90 dias de tratamento (p<0,05).

Na análise da estatística descritiva, a variabilidade absoluta da lesão (S=desvio padrão) mostrou uma grande diferença em torno da área média da lesão antes e depois do tratamento proposto. A área inicial com S=204,97 indica uma área muito dispersa entre as lesões, já na área final o S=44,78 mostra uma redução da dispersão.

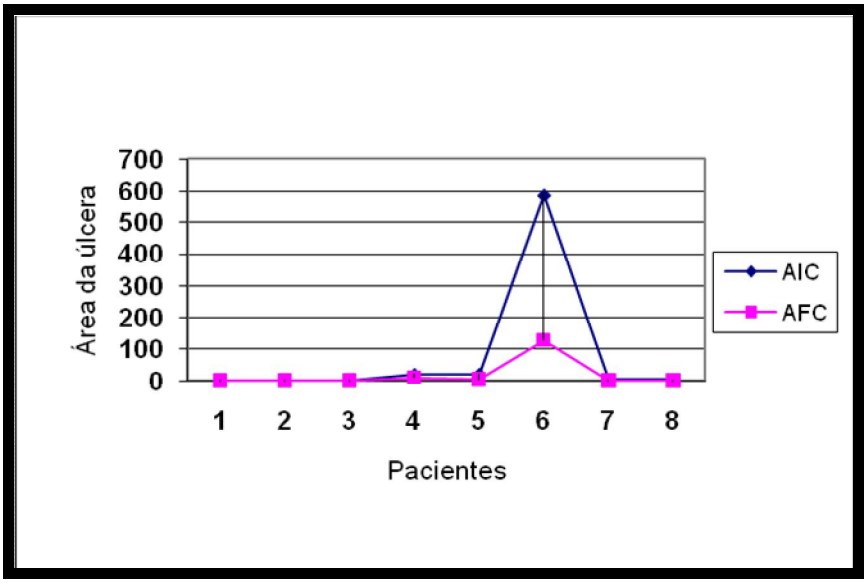

Figura 20 - área inicial e final das úlceras venosas em pacientes tratados no grupo controle
** AIC – área inicial do grupo C, AFC – área final do grupo C*

Comparando a análise estatística da Tabela 8 com os dados da Figura 20, observa-se que 50% lesões reduziram 100% da área inicial, enquanto outras, apesar de apresentarem as áreas iniciais de tamanhos diferentes reduziram a área final, mas ainda permaneciam em fase de cicatrização, onde os dias de tratamento tiveram uma variação de 19 a 90 dias, explicado pelas diferentes áreas e diversos fatores de risco individuais de cada amostra.

A tabela 9 mostra o cálculo da razão das áreas das úlceras venosas dos pacientes tratados com colagenase, realizados a cada 15 dias, para melhor observarmos a evolução individual de cada úlcera.

TABELA 9 - Razão das úlceras do grupo de pacientes tratados com Colagenase (Grupo C).

DIAS / PACIENTE	Área Inicial das úlceras	1°	15°	30°	45°	60°	75°	90°
1	2,48	0,0	-0,23	0,30	0,43	0,41	0,45	0,8
2	1,47	0,0	-4,8	-2,59	-0,9	0,19	0,63	1
3	1,31	0,0	0,44	0,76	1	1	1	1
4	20,43	0,0	0,32	0,58	0,74	0,77	0,87	0,52
5	21,13	0,0	0,10	0,0	0,28	0,13	0,53	0,79
6	586,80	0,0	0,40	0,45	0,63	0,57	0,73	0,78
7	2,88	0,0	0,19	0,83	1	1	1	1
8	3,05	0,0	0,76	1	1	1	1	1
MEDIA	79,44	-	-0,35	0,16	0,52	0,63	0,77	0,86
DESVIO PADRÃO			1,81	1,15	0,63	0,36	0,22	0,17

Razão das áreas das úlceras é interpretada pelos resultados: área fechada se ***r=1****, área inalterada se* ***r=0****, diminuição da área se* ***r>0*** *e aumento da área se* ***r< 0****.*

Analisando a Tabela 9, observa-se que no paciente 1, que é portador de obesidade e hipertensão arterial, a razão da lesão no 15º dia é menor que zero (***r< 0)*** **,** e que no 60º dia a razão diminuiu, o que significa que a lesão aumentou de tamanho. No paciente 2, também portador de obesidade e hipertensão arterial, com lesão de área inicial de 1,47 cm^2, apresentou valores de razão abaixo de zero, no 15º, 30º e 45º dia, o que significa que a ferida aumentou de tamanho, evoluindo posteriormente para cicatrização completa aos 90 dias de tratamento. Podemos observar também que no paciente 4, houve um aumento da lesão entre as medidas do 75º e 90º dia de tratamento, quando já estava quase cicatrizada, provavelmente por algum trauma que o paciente não informou. De acordo com a ficha de avaliação deste paciente, observou-se que o mesmo era alcoólatra e não apresentava condições de higiene corporal adequada, portanto, não realizava os cuidados assépticos de acordo com as orientações estabelecidas durante o estudo. Em relação ao paciente 5 (cardiopata e hipertenso), conforme mostra a Tabela 9, a razão da lesão entre 15º e 30º dia de tratamento não houve evolução no processo de cicatrização, entretanto houve um aumento da lesão no 60º dia quando comparada com a área medida no 15º dia após o tratamento. A lesão do paciente 6, apresentou um

aumento da ferida no 60º dia de tratamento, embora o paciente não tenha nenhuma patologia de base que comprometa a cicatrização.

As demais lesões evoluíram bem até completa cicatrização ou até o final do tratamento proposto (90 dias). O estudo sugere que algumas das reduções do processo cicatricial podem ter sido influenciadas pelas doenças de base.

As doenças de base de acordo com o sexo dos pacientes do grupo controle serão demonstradas na Tabela 10.

TABELA 10 - Doenças de base de acordo com o sexo dos pacientes do grupo C.

DOENÇAS DE BASE		SEXO		TOTAL
		M	F	
Alcoolismo	Ausente	4	3	7
	Presente	1	0	1
Insuficiência venosa crônica	Ausente	0	0	0
	Presente	5	3	8
Hipertensão Arterial	Ausente	4	3	7
	Presente	1	0	1
Diabetes	Ausente	4	3	7
	Presente	1	0	1
Cardiopatia	Ausente	3	3	6
	Presente	2	0	2
Doença arterial	Ausente	5	3	8
	Presente	0	0	0
Obesidade	Ausente	5	0	5
	Presente	0	3	3
TOTAL		5	3	8

Analisando a Tabela 10 em relação aos fatores que interferem no processo de cicatrização, apesar da amostra reduzida, neste grupo além da insuficiência venosa crônica que aparece em 100% dos pacientes, foram identificadas patologias de base existentes onde a obesidade aparece em 37,5%, cardiopatia 25%, a hipertensão arterial 12,5%, diabetes 12,5% e o etilismo em 12,5% do grupo estudado.

A Figura 21 mostra a evolução da úlcera do paciente 1C, localizada no maléolo, com 30 dias de evolução, com várias recorrências anteriores a este estudo, área inicial de 2,48cm^2. Paciente do sexo feminino, obesa e hipertensa. A úlcera no 1º dia de

avaliação apresentava grande quantidade de fibrina em todo leito da ferida. No 30º dia de evolução, pode-se observar através da análise das imagens e as medidas realizadas, um aumento da profundidade da lesão, que pode ser devido à grande quantidade de fibrina, o que impede a formação de tecido de regeneração. No 75º dia de evolução, a lesão diminuiu de tamanho e no 90º dia de evolução a lesão primária teve a área reduzida para 0,48 cm^2, com redução de 81% da área da lesão.

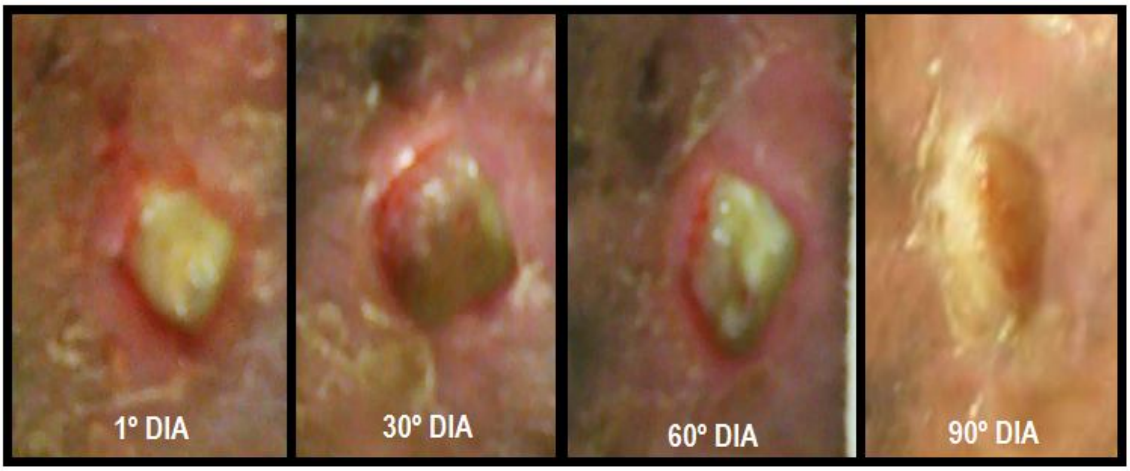

Figura 21– Comparação da lesão de úlcera venosa no paciente 1C (GRUPO C) mostrando a evolução da cicatrização do 1º ao 90º dia de evolução.

Para Wolinsky e Waldorf (2009), a obesidade é um importante fator de risco para o desenvolvimento de úlceras venosas, e que, consequentemente pode retardar o reparo tecidual das lesões.

A Figura 22 mostra a evolução da cicatrização da úlcera do paciente 4C, localizada na região do maléolo, paciente masculino, etilista, com precárias condições de higiene corporal. A área inicial da lesão (20,43$cm^{2)}$ apresentava-se seca com tecido desvitalizado, exsudato seroso em pequena quantidade, sem odor e com presença de dermatite eczematosa ao redor da ferida. No 30º dia de evolução, a lesão apresentou tecido de granulação, provavelmente pela ação enzimática do medicamento utilizado, e apresentava bordas edemaciadas. No 75º dia observou-se uma redução da lesão, porém o tecido estava desvitalizado, observado pela presença de fibrina aderida à margem na porção distal inferior da lesão, acompanhada de edema. No 90º dia de tratamento, a lesão aumentou (9,72 $cm^{2)}$, conforme mostra a Tabela 6, com uma redução total de 52% ao final do tratamento.

No paciente 4C, a causa do aumento da área da lesão pode está relacionada à falta de cuidado com a úlcera ocasionada pelo etilismo e pelas precárias condições higiênicas. Para Nunes (2006), a presença do tabagismo, etilismo e patologias crônicas, são consideradas por diversos autores como fatores que interferem negativamente no processo de cicatrização, prolongando o tratamento e retardando a cura.

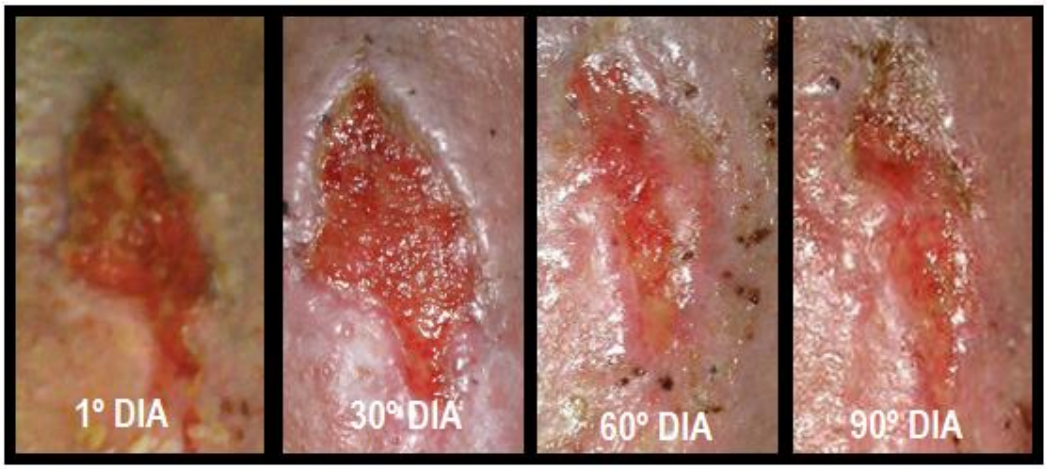

Figura 22– Comparação da lesão de úlcera venosa no paciente 4C (GRUPO C) mostrando a evolução da cicatrização do 1º ao 90º dia de evolução.

Em úlceras venosas, a pele é frequentemente eczematosa ao redor da ferida, apresentando eritema, descamação e crostas causando prurido intenso. É importante tratar esta dermatite, pois mais tarde pode levar à ulceração, o que retarda o processo de reparação tecidual (BREM; KIRSNER; FALANGA, 2004).

Durante o tratamento não foi relatada dor na ferida, mas os pacientes referiam desconforto na troca de curativo causado pelo manuseio mais agressivo para a retirada de resíduo da pomada no leito da lesão, também se pode constatar que durante as trocas, as lesões apresentavam exsudato e, em alguns casos a presença de mau cheiro na ferida.

4.2 ESTUDO COMPARATIVO DOS TRÊS GRUPOS DO ESTUDO

A idade dos pacientes que participaram deste estudo variou de 43 a 72 anos, sendo que 61% da amostra do sexo masculino e 39% feminino. De acordo com Valencia e colaboradores (2001), as úlceras venosas tornam-se mais comuns com o

avanço da idade, com um pico de prevalência entre 60 e 80 anos. No entanto, 72% das pessoas têm a sua primeira úlcera aos 60 anos de idade, 22% aos 40 anos e 13% antes dos 30 anos de idade.

Ao analisarmos a localização das úlceras venosa nos três grupos do estudo, podemos observar que a maioria das úlceras estavam localizadas na região do maléolo. Frade e colaboradores (2005) em sua pesquisa confirmam que grande parte das úlceras de perna se localiza na porção distal dos membros inferiores, particularmente na região do maléolo.

As úlceras tratadas com ácido hialurônico tanto na forma livre como nanoestruturada (grupo A e B) apresentaram melhor aspecto na avaliação diária, e em ambos os grupos não foram observados sinais de edema ou relatada dor ou desconforto durante a troca de curativos e/ou no período de tratamento, o que pode confirmar as propriedades analgésicas e antiinflamatórias do ácido hialurônico. Para Carmo et al (2007), o curativo da lesão deve absorver o exsudato do leito, manter ambiente úmido, ser de fácil aplicação e remoção a fim de evitar traumas durante a troca, minimizando a dor da ferida, ser hipoalergênica e ser impermeável a patógenos.

Estudos de Mazzitelli e colaboradores (2005), em humanos, demonstraram que o ácido hialurônico tem papel importante no processo inflamatório das lesões, agindo como moderador na inflamação através das suas propriedades analgésicas e antioxidantes na resposta inicial da lesão nos tecidos, desenvolvendo um conjunto de funções úteis para o reparo de feridas, facilitando a migração e proliferação das células e organização da matriz de reparação tecidual. O ácido hialurônico também auxilia na hidratação dos tecidos durante o processo inflamatório devido a sua osmolaridade e a sua viscosidade, formando uma barreira contra vírus e bactérias no meio extracelular.

O uso tópico do ácido hialurônico tanto na forma livre mostrou que houve uma aceleração na cicatrização das úlceras venosas dos pacientes do grupo A quando comparada ao grupo controle. Adzick e Longaker (1992) testaram a ação tópica do ácido hialurônico em ratos, na regeneração da membrana timpânica após a perfuração. Os autores concluíram que membranas tratadas com ácido hialurônico, não só fecharam mais rápido que o controle como também mostrou o reparo da lesão com menos tecido cicatricial.

Wit, Neck e Hovius (2007) avaliaram a ação do gel de ácido hialurônico na formação de aderência e seus efeitos na cicatrização de tendão após reparo cirúrgico dos tendões flexores de coelhos. Os resultados foram analisados histologicamente e demonstraram que houve aceleração na cicatrização no grupo tratado com AH, qualitativa e quantitativamente. O tratamento com gel AH não teve efeito sobre as aderências, mas acelerou significativamente a cicatrização dos tendões flexores dos coelhos. Os autores concluíram que o AH acelerou a recuperação após a lesão do tendão.

A Figura 23 mostra a relação entre os grupos A, B e C, comparando a média da idade com a média de dias de tratamento da amostragem durante o período do estudo.

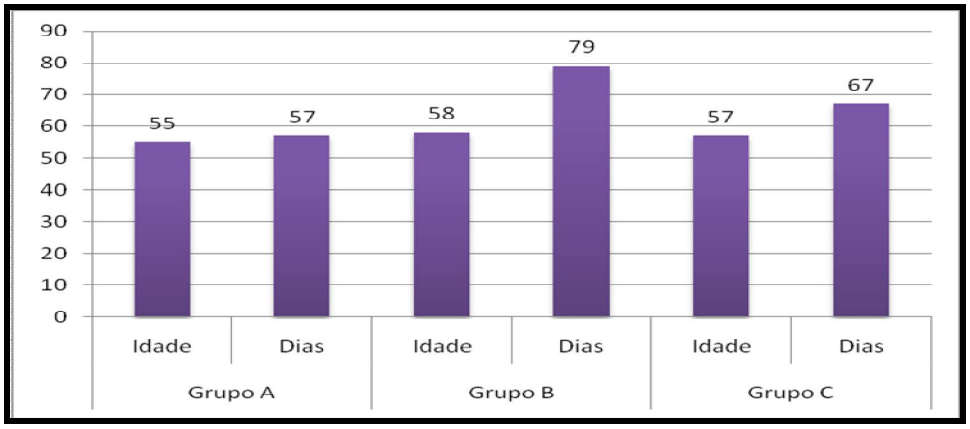

Figura 23 - Resultados da cicatrização nos grupos A,B,e C comparando idade e tempo de cicatrização das feridas.

Analisando a Figura 23 podemos observar que os pacientes do grupo A apresentaram uma média de idade menor comparada aos outros grupos, e também apresentou também um menor tempo de cicatrização das lesões. Os pacientes do grupo B apresentaram uma média maior de idade e maior tempo de cicatrização das lesões quando comparada com os grupos A e C. Além disso, os pacientes do grupo B apresentaram: maior índice de hipertensão arterial (60%) e obesidade (20%), a média de idade mais alta, fatores que podem justificar o maior tempo de cicatrização das lesões.

Algumas pesquisas mostram que quanto menor a idade, melhor a cicatrização, pois a idade é um bom prognóstico para a cicatrização da úlcera, assim como, o

surgimento de ilhas de pele recém formadas na superfície da ferida, auxiliando o processo de cicatrização de lesão (MILIC et al, 2009).

Neste estudo não foi relatado nenhum efeito adverso nos pacientes tratados com o gel de ácido hialurônico (grupo A e B), isso demonstra que nas concentrações utilizadas gel de AH a 10% e gel de AH nano a 0,1%, o fármaco não apresentou efeito tóxico quando usado topicamente. O ácido hialurônico nanoestruturado incorporado em um gel, foi avaliado por Yeo e colaboradores (2007) utilizando ratos e coelhos por injeção intraperitoneal visando a prevenção da aderência peritoneal pós-operatória. Os autores concluíram que o ácido hialurônico nanoestruturado não apresentou toxicidade, pois as nanopartículas não foram encontradas nos principais órgãos do corpo humano.

TABELA 11 - Incidência das doenças de base entre os grupos A, B e C.

DOENÇAS DE BASE	**GRUPO A (%)**	**GRUPO B (%)**	**GRUPO C (%)**
Alcoolismo	0	0	12,5
Insuficiência venosa crônica	100	100	100
Hipertensão Arterial	54	60	12,5
Diabetes	15	10	12,5
Cardiopatia	23	10	25
Doença arterial	8	10	0
Obesidade	54	20	37,5

A Tabela 11, mostra a comparação das doenças de base existentes nos 3 grupos deste estudo, onde observa-se que tanto os pacientes tratados com ácido hialurônico (grupo A e B) como os do grupo controle (C), apresentaram as mesmas doenças de base, e de acordo com estudos de diversos autores, estes fatores podem influenciar na cicatrização das lesões (MARQUES, 2005; GEOVANINI; JÚNIOR; PALERMO,

2007; DEALEY, 2008; SILVA; CREUTZBERG; MORAIS; OLIVEIRA; SOARES, 2008; BLANCK; BARROZO, 2009; PRAZERES, 2009).

TABELA 12 – Comparação da evolução da razão das medidas quinzenais das áreas das úlceras nos grupos (A, B e C).

Tempo	Classificação	Número de úlceras Grupo A (n=13)	Número de úlceras Grupo B (n=10)	Número de úlceras Grupo C (n=8)
15°	Satisfatória Estável Insatisfatória	12 - 1	10 - -	6 - 2
30°	Satisfatória Estável Insatisfatória	12 - 1	10 - -	6 1 1
45°	Satisfatória Estável Insatisfatória	13 - -	10 - -	7 - 1
60°	Satisfatória Estável Insatisfatória	13 - -	10 - -	8 - -
75°	Satisfatória Estável Insatisfatória	13 - -	10 - -	8 - -
90°	Satisfatória Estável Insatisfatória	13 - -	10 - -	8 - -

*Evolução satisfatória (**r1>0)**, estável (**r 1=0)** e insatisfatória(**r1<0)**.*

A Tabela 12 mostra a distribuição das razões das úlceras em função do tempo e da redução da área da ferida nos três grupos (A, B e C). Como podemos observar no 15º e 30º dia de evolução as úlceras dos pacientes dos grupos A e C apresentaram resultados de evolução insatisfatória, já no 30º dia os pacientes do grupo C apresentaram resultado estável e insatisfatória na redução das áreas das úlceras (razão), e no e 45º dia apresentou resultado insatisfatório. Os pacientes do grupo B mantiveram resultado satisfatório durante todo o tratamento, embora poucas úlceras do grupo tenham cicatrizado totalmente até o término do estudo, provavelmente justificado pelo tamanho das lesões.

5-CONCLUSÕES

Os resultados desta pesquisa demonstraram que as úlceras venosas tratadas com ácido hialurônico apresentaram melhor aspecto em relação a diminuição do exsudato, odor e da formação de fibrina. As lesões apresentaram diminuição de edema de borda, e quando completamente cicatrizadas observamos a regeneração tecidual sem cicatriz na região onde se localizava a úlceras.

Nas úlceras venosas que foram tratadas com ácido hialurônico, tanto na forma macroestruturada como nanoestruturada, observou-se a presença de sangue nas gazes durante a troca dos curativos, indicando que o ácido hialurônico pode atuar na angiogênese e regeneração de tecidos durante as fases proliferativas e reparadoras da cicatrização.

As úlceras tratadas com ácido hialurônico tanto na forma macroestruturada como nanoestruturada não foram observados sinais de edema, nem houve relatos de dor ou desconforto durante o período de tratamento, confirmando as suas propriedades analgésicas e antiinflamatórias.

O ácido hialurônico usado neste estudo para o tratamento de úlcera venosa mostrou-se eficaz na forma macroestruturada no reparo tecidual das lesões confirmado pela Correlação de Pearson, teste t e Mann-Whitney, e na forma nanoestruturada a redução das áreas foi significativa pelo teste de Mann-Whitney.

Os resultados desse estudo sugerem que o ácido hialurônico, poderá ser utilizado como uma alternativa para a terapêutica de lesões de difícil cicatrização, devido as suas propriedades em acelerar o processo de regeneração tecidual, diminuindo o tempo de tratamento, principalmente o ácido hialurônico na forma macroestruturada.

Não houve diferença estatística significante nos resultados do teste de Mann-Whitney entre os três grupos do estudo.

A prática na enfermagem está em constante inovação, e é imprescindível o avanço na produção de conhecimentos sobre tratamento em portadores de feridas crônicas. Esta prática em saúde envolve tanto o paciente numa abordagem curativa centrada na técnica, bem como na promoção da saúde em busca pela autonomia do

portador de úlcera venosa, uma vez que o paciente ocupa o papel principal no processo de cicatrização dessa lesão cutânea.

Sabemos que nenhum trabalho está acabado e que outras pesquisas serão necessárias para o alcance dos nossos objetivos, portanto sugere-se que mais estudos comparativos sejam realizados, numa amostragem de maior tamanho e com úlceras de áreas mais uniforme, quesitos que certamente poderão comprovar as propriedades cicatrizantes do ácido hialurônico.

Esta pesquisa contribuiu para o desenvolvimento de um trabalho interdisciplinar, em pacientes portadores de úlceras venosas, fornecendo as condições necessárias aos enfermeiros no auxílio de condutas terapêuticas do processo de cicatrização das feridas, observando sempre os princípios científicos, éticos e psico-sociais do paciente.

6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBADE, L.P. F.; LASTÓRIA, S. Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. **International Journal of Dermatology.** 44, p.449 –456, 2005.

_____ Abordagem de pacientes com úlcera da perna de etiologia venosa**. Anais Brasileiros de Dermatologia**; 81(6): 509-22. 2006.

ADZICK, N.S; LONGAKER, M.T. Scarless Fetal Healing. **Annals of Surgery**. v.215, n.1, p.3-7, 1992.

AUN, R.; PUECH-LEÃO, P. **Fundamentos de angiologia cirurgia vascular**- São Paulo: Leitura Médica, 2009.

BALAN, M.A.J. **Guia terapêutico para tratamento de feridas**- 1 ed. São Caetano do Sul, SP. Difusão editora, 2006.

BALBINO, C.A; PEREIRA, L.M; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas,** v.41, n.1, 2005.

BATISTA, C.M; CARVALHO, C.M. B; MAGALHAES, N.S. S. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas,** São Paulo, v. 43, n.2, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo. php. Acesso em: 13 Jul 2008.

BENFATI, F. B. S; CALIRI, M. H. L; PIEPER B. - **Úlceras Venosas e Doenças venosas**. São Paulo. 2002. Disponível em: http://www.eerp.usp.br/projetos/feridas/uvenosa.htm, Acesso em: 10 de janeiro de 2010.

BLANCK, M.; BARROZO, S. Curso de feridas In: Desbridamento, métodos e legislação. **Revista Enfermagem Atual**. v.53,n.6,p.12,2009.

BRANDÃO, E.S.; SANTOS, I. - **Enfermagem em dermatologia:** Cuidados técnico, dialógico e solidário. Rio de Janeiro: Editora Copyright, 2006.

BREM, H.; KIRSNER, R.S.; FALANGA, V. Protocol for the successful treatment of venous ulcers. **The American Journal of Surgery** *188) 1S–8S. 2004.*

CARMO,S.S; CASTRO,C.D; RIOS,V.S; SARQUIS,M.G.A. Atualidades na assistência de enfermagem a portadores de úlcera venosa. **Revista Eletrônica de Enfermagem**. v. 9 (2) p.506-517, 2007.

CASTRO, S.M; CABRAL, A.L.S; BARROS, Jr NETO, CASTRO, A.A; SANTOS, M.E.R.C.Insuficiência Venosa Crônica. **Atlas de Flebologia**. São Paulo,SP. AMB/CFM Editores, p.13-15, 2002.

COLERIDGE-SMITH, P. D. Leg ulcer treatment. **Journal of Vascular Surgery**. *London*. v. 49, n.3, p.804-08, 2009.

CRANE J. S; CHESHIRE, N.J.W. Chronic ulceration of the leg**. Vascular.** Published by Elsevier Ltda. p.14-16, 2007.

CUEVAS, R.F; MÉNDEZ, V.A.A; ANDRADE C.A, .I. **Efecto del hialuronato de zinc sobre las úlceras en pacientes con diabetes.** Madrid, v. 18, n. 2, 2007. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/scielo. php. Acesso em: 14 Jul 2008.

DEALEY, C. **Cuidando de feridas**: um guia prático para enfermeiros-3ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2008.

DESIDÉRIO V. L; LOPES R.G.A.; DADALTI, P. - **Estudo evolutivo de úlceras venosas e mal perfurante plantar após tratamento tópico com a associação de sulfadiazina de prata e nitrato de cério** <http://www.sbacvrj.com.br/"> SBACV-RJ – 2003.

ETUFUGH, C.N.; PHILLIPS, T. J. Venous ulcers. **Clinics in Dermatology** v.25, p.121–130, 2007.

FERREIRA,A. F.; BOGAMIL, D.D.D.;TORMENA,P.C. O enfermeiro e o tratamento de feridas: em busca da autonomia do cuidado. *Nurses and wound treatment: searching for care autonomy.* **Arquivos de ciências da saúde**. (3): 105-9, 2008.

FIGUEIREDO, M.A. Terapia da compressão e sua evidência científica. *Scientific evidence of compression treatment.* **Jornal Brasileiro Vascular**. v.8, n.2, 2009.

FINLAYSON, K; EDWARDS, H; COURTNEY, M. Factors associated with recurrence of venous leg ulcers: A survey and retrospective chart review. **International Journal of Nursing Studies**, v.46, p.1071–1078, 2009.

FRADE,M.A.C; CURSI, I.B; ANDRADE,F.F; SOARES, S.C; RIBEIRO,W.S; SANTOS,S.V; FOSS,N.T. Úlcera de perna**:** um estudo de casos em Juiz de Fora - MG (Brasil) e região. **Anais Brasileiros de Dermatologia**.80(1):41-6,2005.

FRANCO, D.; GONCALVES, L. F. Feridas cutâneas: a escolha do curativo adequado. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Rio de Janeiro, v. 35, n. 3, June 2008. Disponível em<http://www.scielo.br/scielo.php. Acessado em 15 Jan. 2010.

FRANÇA, L.H.G.; TAVARES, V. Insuficiência venosa crônica. Uma atualização. *Chronic venous insufficiency. An update.* **Jornal Vascular Brasileiro**.v.2(4):p.318-28, 2003.

GARCIÁ, G.A; et al. Biologia y patologia humana del ácido hialurônico em la estabilización de la matriz extracelular y la inflamación**.Revista Médica** .Bogotá. Colômbia, 2006.

GEOVANINI, T; OLIVEIRA JUNIOR, A.G; PALERMO, T.C.S. **Manual de curativos**. São Paulo: Ed. Corpus, 2007.

HESS, C. T. **Tratamento de feridas e úlceras**. Rio de Janeiro: Editora Reichman e Affonso editores, 2005.

GIL, A.C. **Como Elaborar Projetos de Pesquisa.** 4. ed. São Paulo: Atlas, 2006.

IRION, G.. **Feridas:** Novas abordagens, manejo clínico e atlas em cores. Rio de Janeiro: Editora Guanabara e Koogan AS, 2005.

JULL, A.; WATERS, J.L.L.; ARROLL, B. Pentoxifylline for treatment of venous leg ulcers: a systematic review. **The Lancet**. v.359, p.1550-54, 2002.

LIN, Y.C.; TAN, F; MARRA, K.G. ; JAN, S.S.; LIU, D.C. Synthesis and characterization of collagen/hyaluronan/chitosan composite sponges for potential biomedical applications. **Acta Biomaterialia** (5). 2591–2600, 2009.

LOPES, L.A. Análise *in vitro* da Proliferação Celular de Fibroblastos de Gengiva Humana Tratados com Laser de Baixa Potência. **Dissertação de mestrado**. Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade Vale do Paraíba, São José dos Campos. SP, 1999.

LUZ, C. M. O trabalho na produção de refeições e as doenças venosas de membros inferiores. D**issertação de mestrado**, UFSC, disponível em http://www.tede.ufsc.br/teses/PNTR0023.pdf, Florianópolis. SC, 2006.

MANDELBAUM, S.H; DI SANTIS É. P.; MANDELBAUM, M. H. S. A. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I *Educação Médica Continuada. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro. v.78(4),p.393-410, 2003.

MAZZITELLI, S; CACCIANIGA, G. L.; ARIELLO, F; BALDONI, M.- Eficácia de um preparado galênico para uso tópico em la cura dos tejidos blandos . **Revista Ciência**. Universidad de Milán. n.162, 2005.

MEDEIROS, A. C. RAMOS A.M.O. DANTAS FILHO A.M. AZEVEDO R.C.F. ARAÚJO F. L.F. B. - Tratamento tópico de queimaduras do dorso de ratos com ácido hialurônico. **Acta Cirurgica Brasileira**, São Paulo, v.14, n.4, 1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?-86501999. Acesso em: 04 Jul 2008.

MEDEIROS, A.C.; DANTAS FILHO, A. M; RAMOS, A.M.O.; BRAMDT, C.T.; AGUIAR, J.L. A. Ação do ácido hialurônico na cicatrização de feridas duodenais em ratos adultos / The effect of hyaluronica acid in the healing of duodenal wound in adult rats; **Anais Faculdade Medicina Universidade Federal de Pernambuco** ; 43(2):99-104, 1998.

MEDEIROS, V.Z.(Org); CALDEIRA,A.M.; PACHECO,G.L.; MACHADO, M.A.S.; GASSENFERTH, W. **Métodos Quantitativos com Excel**. Ed Cecage Learnig: São Paulo. SP. Cap 1.4,p.7-10; Cap 1.6, p. 12-5; Cap 1.7 ,p.16-117 , 2008.

MENDONÇA, R.J; COUTINHO NETTO, J. Aspectos celulares da cicatrização; **Anais Brasileiros de Dermatologia**, São Paulo, 84(3):257-62, 2009.

MILIC, D.J.; ZIVIC, S.S.; BOGDANOVIC, D.C.; KARANOVIC, D; GOLUBOVIC, Z.V. Risk factors related to the failure of venous leg ulcers to heal with compression treatment. **Journal of Vascular Surgery**. v.49, (5), 2009.

MORAIS, G.F. C; OLIVEIRA, S.H. S; SOARES, M.J.G.O. Avaliação de feridas pelos enfermeiros de instituições hospitalares da rede pública. **Revista Texto Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v.17(1), p.98-105, 2008.

MONFORTA, J. ; BENITO, P.B. El ácido hialurónico en el tratamiento de la artrosis**.Reumatologia Clinica** v. 2(1):36-43; 2006.

MÜLLER, R. H; RADTKE, M; WISSING, S. A**.** Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostrtuctures lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 54, p. s131-s155, 2002.

NUNES, J. P. Avaliação da assistência à saúde dos portadores de úlceras venosas atendidos no programa saúde da família do município de Natal / RN. **Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. RN. 2006.

O'NEIL, C.A; GILCHREST, B.A. Leg Ulcer. **Decision Making in Medicine** (Third Edition, p.116-117), 2010.
OMAR, A.A.; MAVOR, A.I. D.; JONES, A. M. ; HOMER-VANNIASINKAM, S. Treatment of Venous Leg Ulcers with Dermagraft ®. **European Journal Vascular Endovascular Surgery (**27)p. 666–72 .2004.

ORTONNE , J.A .Controlled study of the activity of hyaluronic acid in the treatment of venous leg ulcers. **Journal of Dermatological Treatment.** v.7, n. 2, p.75-81, 1996.

OVINGTON, L.G. Advances in wound dressings. **Clinics in Dermatology**. 25, 33–38, 2007.

OYARZUN-AMPUERO, F.A.; BREA, J.; LOZA, M.I.; TORRES,D. ; ALONSO, M.J. Chitosan–hyaluronic acid nanoparticles loaded with heparin for the treatment of asthma**. International Journal of Pharmaceutics** (381) 122–129, 2009.

PADBERG JR, F.T. Surgical intervention in venous ulceration. **Cardiovascular Surgery**. v.7, n.1, 1999.

PIMENTEL, L. F.; JÚNIOR, A. T. J.; MOSQUEIRA, V. C. F; SANTO N. S. Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. **Revista Brasileira Ciencias Farmacêuticas,** São Paulo, v. 43, n. 4, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php. Acesso em: 13 Jul 2008.

POMAREDE, N**;** Acide hyaluronique, **Annales de dermatologie et de venereologie**; 135:1S35-1S38, 2008.

POTTER, P.A.; PERRY, A. G. **Grande Tratado de Enfermagem Prática**: Clínica e prática Hospitalar. 3ed. São Paulo: Editora Santos, 1998.

PRAZERES, S.J. (Org). **Tratamento de Feridas**: teoria e prática. Porto Alegre: Moriá Editora, 2009.

RADAEVA, I. F; KOSTINA, G. A. Use of hyaluronic acid for the treatment of various pathologic states**. Pharmaceutical Chemistry Journal.** v. 32, n. 9, p.492-4, 1998.
RENA, Y.J.; ZHOUA, Z.Y.; LIUB, B.F.; XUB, Q.Y; CUIA, F.Z. Preparation and characterization of fibroin / hyaluronic acid composite scaffold. **International Journal of Biological Macromolecules** (44) (372–378, 2009.

RESENDE, M. U. Viscossuplementação no tratamento de osteoartrose do joelho. **Revista do Joelho**; São Paulo-SP. 3ª ed; jan/fev 2006.

REZENDE, M.U; GOBBI, R.G. Tratamento medicamentoso da osteoartrose do joelho/ *Drug therapy in knee osteoarthrosis*. **Revista Brasileira de Ortopedia**. São Paulo, v. 44, n. 1, 2009. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script= acessado em 25 fevereiro 2010.
ROMAGNOLI, M.; BELMONTESI, M. Hyaluronic acid–based fillers: theory and practice**. Clinics in Dermatology** (26), 123–159, 2008.

ROSSI-BERGMANN, B. A. Nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. **Ciencia e Cultura**. São Paulo. v. 60, n. 2. 2008.
SAÁR, S.R.; LIMA, V. A.N. **Avaliação do portador de Ferida**. v.3, p.33-49, 2000. Disponível em http://www.tratamentodeferidas.com.br/Feridas_cap03, acessado em 07 julho de 2009.

SANTOS, R.F. F. N.; PORFÍRIO, G.J. M.; PITTA, G.B.B. A diferença na qualidade de vida de pacientes com doença venosa crônica leve e grave- *Differences in the quality of life of patients with.* **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 8, n. 2, 2009.

SCHAFFAZICK, S.R; GUTERRES, S.S. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova.** v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. **Protocolo de cuidados de feridas** / Coordenado por Antônio Anselmo Granzotto de Campos; Organizado por Lucila Fernandes More e Suzana Schmidt de Arruda. Vigilância em Saúde. Florianópolis: IOESC, 2007.

SILVA, J.L. A; LOPES, M.J.M. Educação em saúde a portadores de úlcera varicosa através de atividades de grupo. **Revista Gaúcha Enfermagem**, Porto Alegre (RS) v.27(2): 240-50 2006.

SILVA, R.C. L; FIGUEIREDO, N.M. A; MEIRELES, I.B. - **Feridas:** fundamentos e atualizações em enfermagem- 2ª Ed. São Caetano do Sul. SP. Ed.Yendis, 2007.

SILVA, S.S.; CREUTZBERG, M.; MARQUES, G.Q. As práticas de autocuidado em idosos portadores de úlcera de estase. **Revista Enfermagem Atual**. v. 4,n.28: 22-7, 2005.

THOMAZ, J.B.; HERDY, C.D.C. **Fundamentos de cirurgia vascular e angiologia.** São Paulo; Fundação BYK, 1997.

TORCHILIN, V.P.- Targeted pharmaceutical nanocarriers for cancer therapy and imaging**. The AAPS Journal**. v.9 (2) Article 15, 2007.

TORTORA, G.J. Corpo Humano: Fundamentos da anatomia e fisiologia. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p.376. c. 15.

VALENCIA, I.C.; FALABELLA, A.; KIRSNER, R.S.; EAGLSTEIN, W.H.Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. **Journal of the American Academy of Dermatology**.. 44. P. 401-21, 2001.

VARGAS, D.M.; AUDI, L.; CARRASCOSA, A. Peptídeos derivados do colágeno: novos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. **Revista Associação Medica Brasileira**, São Paulo, v. 43, n. 4, 1997. Disponível em. http://www.scielo.br/scielo.php acessado em 10 Jan. 2010.

VAZQUEZ, J. R; SHORT, B; FINDLOW, A.H; NIXON, B. P; BOULTON, A. J. M; ARMSTRONG, D. G. Outcomes of hyaluronan therapy in diabetic foot wounds. **Diabetes Research and Clinical Practice**.v. 59, n. 2, p.123-127, 2003.

VIEIRA, S. **Bioestatística**: tópicos avançados. Rio de Janeiro: Campus. p.15-52 , 2003.

WIT, T.; NECK, J. V.; HOVIUS, S. Auto-crosslinked hyaluronic acid gel accelerates healing of rabbit flexor tendons in vivo. **Journal of Hand Surgery**: **European Volume**.v.32, n.1, p.32, 2007.

WOLINSKY, C. D; WALDORF, H. Chronic Venous Disease. **Medical Clinics of North America**, v.93, n.6, p.1333-*1346*, 2009.

YEO, Y; Ito T; BELLAS E.B; HIGHLEY C.B; Marini R; KOHANE D.S. In situ cross-linkable hyaluronan hydrogels containing polymeric nanoparticles for preventing postsurgical adhesions; **Annals of Surgery** . v. 245, n. 5, 2007.

ANEXO

ANEXO 1- Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário Franciscano-UNIFRA

Comitê de Ética em Pesquisa - Unifra

MINISTÉRIO DA SAÚDE – CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA – CONEP/MS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – UNIFRA
REGISTRO NA CONEP Nº 1246
REGISTRO CEP/UNIFRA: 014.2009.2

I – IDENTIFICAÇÃO
Título do Protocolo de Pesquisa: Efeito do ácido hialurônico nanoestruturado na cicatrização de feridas em portadores de úlcera venosa
Pesquisador Responsável: Elenice Martins
Instituição: Centro Universitário Franciscano - UNIFRA
Data de entrada no CEP: 01.01.2009

II – OBJETIVO
Objetivo geral: Avaliar o efeito do ácido hialurônico em gel na cicatrização e no reparo de feridas de pacientes com úlcera venosa.
Objetivos específicos:
- Realizar estudos comparativos com relação à atividade cicatrizante do ácido hialurônico nanoestruturado com o tratamento convencional;
- Avaliar a capacidade cicatrizante do ácido hialurônico;
- Avaliar a atividade antimicrobiana *in vitro* do ácido hialurônico frente a *Staphylococcus* sp.

III – JUSTIFICATIVAS
Embora tenham sido verificados grandes avanços na compreensão dos processos e fenômenos envolvidos nas diversas fases da reparação tissular e simultaneamente muito se tenha investido em pesquisa e desenvolvimento de recursos e tecnologias com o objetivo de favorecer esses processos, a incidência e prevalência de úlceras crônicas, são ainda extremamente alta, repercutindo em elevados custos financeiros e profundas conseqüências sociais sobre os portadores, os quais com freqüência desenvolvem seqüelas que podem levar à perda de membros e de suas funções, com conseqüente afastamento do trabalho e de suas atividades normais . Os autores ainda afirmam ainda que os dados brasileiros são pouco precisos, e estimam que quase 3% da população brasileira é portadora desse tipo de lesão, que se eleva para 10% no caso de diabéticos, e que em torno de quatro milhões de pessoas sejam portadoras de lesões crônicas ou tenham algum tipo de complicação no processo de cicatrização. Baseado nestes dados cabe aos profissionais não só ampliar conhecimentos, bem como melhorar as técnicas para lidar com esse problema. Investir em pesquisas, tanto para quantificar de forma mais precisa tal população, como também para a busca de novos recursos e tecnologias.

IV – SUMÁRIO
Amostra e critérios de inclusão: A pesquisa será realizada numa clínica particular de atendimento Cardiovascular, no município de Santa Maria-RS. A população será com pacientes portadores de úlcera venosa atendidos na clínica. O período da coleta dos dados será de março à julho de 2009.
Será considerado como critério de inclusão neste estudo os pacientes que apresentarem úlcera venosa sem infecção, independente do sexo, idade, nível de instrução e condição sócio-econômica.
Metodologia: Este estudo será do tipo experimental. Para escolha das lesões, será realizada uma pesquisa dos prontuários dos pacientes da clínica para avaliar o estágio das lesões e após avaliação estes pacientes serão divididos em dois grupos: o grupo 1 será tratado com um gel contendo AH nanoestruturado e o grupo 2 receberá tratamento medicamentoso convencional (a base de colagenase).

O tratamento consistirá da aplicação tópica do gel de AH , precedida de uma assepsia da lesão com solução salina a 0,9 %, os curativos serão realizados diariamente durante o período do estudo, e ou até completa cicatrização da lesão.

A atividade antimicrobiana será avaliada pelo método de difusão em ágar, utilizando-se o meio de cultura Müller – Hilton semeado com 10^6UFC/ml de *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538). O AH será testado nas concentrações de 1000, 500 e 100µg/ml. A atividade antimicrobiana será avaliada pelo diâmetro dos halos de inibição e expressos em milímetros. O ensaio será realizado em triplica.

Os resultados da cicatrização serão analisados semanalmente, por um protocolo elaborado pelo pesquisador, que contemple os objetivos do estudo. Os dados serão registrados através da técnica da medição, utilizando-se uma fita métrica para realizar as medidas horizontais (MH), medidas verticais (MV) e medidas de profundidade (MP), somando-se à isto a comparação fotográfica.Também serão avaliados na lesão o edema, a hiperemia e a presença de exudato. Será feito um acompanhamento clínico do médico assistente do respectivo paciente.
Orçamento detalhado: há descrição orçamentária das despesas previstas com a pesquisa e o próprio pesquisador arcará com a respectiva responsabilidade financeira pela execução da mesma.
Cronograma: a pesquisa, que será desenvolvida no decorrer do ano de 2008, destaca-se as seguintes etapas: 1ª - levantamento bibliográfico (janeiro-junho); 2ª - Avaliação e aprovação do Comitê de Ética m Pesquisa (janeiro); 3ª - Coleta dos dados (março-julho); 4ª - Analise e discussão dos resultados (junho-agosto); 5ª - Redação final (setembro).
Currículo do pesquisador: disponível no CNPq, base Lattes.

V – PARECER
O protocolo de pesquisa intitulado "Efeito do ácido hialurônico nanoestruturado na cicatrização de feridas em portadores de úlcera venosa", propõe-se avaliar o efeito do ácido hialurônico em gel na cicatrização e no reparo de feridas de pacientes com úlcera venosa. Estão detalhados no projeto: objetivos, justificativa, metodologia, cronograma, orçamento, currículo do pesquisador responsável e revisão bibliográfica.

O presente protocolo de pesquisa está em conformidade com as questões éticas preconizadas pela Resolução 196/96 – CNS. No que diz respeito à elaboração do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), observa-se que o mesmo é objetivo; elaborado em linguagem simples; apresenta uma descrição dos procedimentos; identificação dos riscos, desconfortos e benefícios esperados e esclarece que não haverá compensação financeira ou quaisquer ônus relacionados à sua participação.
É garantida aos sujeitos a possibilidade de se recusar a participar do estudo ou retirar-se deste a qualquer tempo, sem sofrimento de nenhuma forma de penalidade e assegura que na presença de qualquer intercorrência os sujeitos serão assistidos pelo clínico responsável. Por fim, afirma que serão preservados, o sigilo e a privacidade das informações fornecidas.

SITUAÇÃO: APROVADO

Santa Maria, 13 de janeiro de 2009.

Prof. Marcos Alexandre Alves
Coord. do Comitê de Ética em pesquisa
CENTRO UNIV. FRANCISCANO

Rua dos Andradas, 1614 CEP 97.010-032 – Santa Maria/RS
Fone: 55 3220 1200 cep@unifra.br

APÊNDICES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Pelo presente termo de consentimento, declaro que fui informado (a) de forma clara, das justificativas, dos objetivos e dos procedimentos da pesquisa: **EFEITO DO ÁCIDO HIALURÔNICO NANOESTRUTURADO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS EM PORTADORES DE ÚLCERA VENOSA.**

Justificativa:

Estudos prévios têm demonstrado um perfil satisfatório da atividade cicatrizante do ácido hialurônico, que é encontrado em doses elevadas e por tempo prolongado na matriz extracelular dos tecidos em cicatrização de fetos, sendo o responsável pelo resultado excelente da cicatrização fetal sem marcas residuais e sem contração do tecido. A úlcera venosa é uma ferida de difícil cicatrização, e ainda que, não haja dados precisos no Brasil, alguns trabalhos demonstram que o impacto psíquico, social e econômico da cronificação de lesões, em especial as úlceras crônicas de pernas, representam a segunda causa de afastamento do trabalho no país. Considerando que já existem estudos na literatura avaliando o efeito cicatrizante do ácido hialurônico, em modelos experimentais, utilizando ratos Wistar em lesões de queimaduras de pele, e, em seres humanos nas lesões de pés diabéticos , justifica-se a realização deste estudo.

Objetivos da pesquisa:

OBJETIVO GERAL

- Avaliar o efeito do ácido hialurônico em gel na cicatrização e no reparo de feridas de pacientes com úlcera venosa.

Fui informado ainda:

- Dos riscos e benefícios do presente estudo, assim como da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca da metodologia, riscos, benefícios e outros aspectos relacionados com a pesquisa desenvolvida. Os riscos projetados para esse estudo.
- Durante todo o estudo, será feito um acompanhamento clínico do Dr.: _____; CRM-RS Nº:_____; para avaliação e ou atendimento de qualquer intercorrência que houver no decorrer do trabalho.
- Que não terei nenhum tipo de ônus em participar da mesma, tampouco terei ressarcimento, indenização, ou recebimento de valores por ter participado dessa pesquisa. Estou consciente de que minha participação é voluntária.
- Da liberdade de participar ou não da pesquisa, tendo assegurado essa liberdade sem quaisquer represálias atuais ou futuras, podendo retirar meu consentimento em qualquer etapa do estudo sem nenhum tipo de penalização ou prejuízo;
- Da segurança que não serei identificada e que se manterá o caráter confidencial das informações relacionadas com a minha privacidade, a proteção da minha imagem e a não estigmatização;
- Da garantia que as informações não serão utilizadas em meu prejuízo;

- Preencher uma ficha que me identifica e permitir que me examine a pele em busca de lesões cutâneas. Isto será feito sobre orientação do pesquisador, sem risco para minha pele ou qualquer parte do meu corpo;
- Aceitarei que os pesquisadores fotografem minha ferida e sua evolução.
- Que durante o estudo poderá ocorrer reações alérgicas e ou intolerância ao fármaco, e será garantida a suspensão imediata do tratamento proposto.
- Da liberdade de acesso aos dados do estudo em qualquer etapa da pesquisa;
- Da segurança de acesso aos resultados da pesquisa.

A pesquisa observará também a sua adequação no que diz respeito aos princípios científicos que a justifiquem e com possibilidades concretas de responder a incertezas, prevalecendo sempre às probabilidades dos benefícios esperados sobre os riscos previsíveis, tanto individuais como coletivos.

Neste termo e considerando-me livre e esclarecido (a), consinto em participar da pesquisa proposta, resguardando à autora do projeto a propriedade intelectual das informações geradas e expressando a concordância com a divulgação pública dos resultados.

O mestrando do curso responsável por este estudo é Elenice Spagnolo Rodrigues Martins. (Telefone para contato: (55-9972-5598), que está sendo desenvolvido sob a orientação da Prof.Dra.Solange Cristina da Silva Martins Hoelzel (contato: 3220-1200).

Data: ____/____/2009.

Nome do participante ou responsável_____

Testemunhas: _____

Assinatura: _____

Obs.: O presente documento, em conformidade com a Resolução 196/96 e do Conselho Nacional de saúde, e pelo material elaborado pelo comitê de ética do Centro Universitário Franciscano (2005). Será assinado em duas vias de igual teor, ficando uma via em poder do participante e a outra em poder da autora deste projeto.

APÊNDICE 2 - Protocolo com técnica padrão de curativo

CENTRO UNIVERSITÁRIO FRANCISCANO-UNIFRA
MESTRADO ACADÊMICO EM NANOCIÊNCIAS
MESTRANDA: Enf. Elenice SR Martins.

ROTINA PARA CURATIVO

Objetivo: Estabelecer uma técnica padrão para a realização dos curativos em pacientes com úlcera venosa;

Material
- **pacote de curativo;**
- **solução fisiológica 0,9%(SF);**
- **gaze;**
- **atadura de crepon;**
- **micropore;**
- **fármaco do estudo**

ATIVIDADE
1º passo: Explicar ao paciente o cuidado que será tomado
2º passo: Lavar as mãos
3º passo: Calçar luvas de procedimento e abrir o pacote de curativo
4º passo: Remover o curativo com pinça dente de rato, desprezando-o no saco plástico
5º passo: Limpar a ferida com jatos de SF morna, limpar externamente a pele com gaze umedecida em SF ,de fora para dentro
6º passo: Cobrir todo o leito da ferida com o **fármaco do estudo**
7º passo: Cobrir a lesão com gaze estéril e fixar com atadura de crepon sem apertar
8º passo: Liberar o paciente e agendar curativo (diário)
9º passo: Providenciar a limpeza e ordem do material
10º passo: Retirar as luvas e lavar as mãos
11º passo:Fazer as anotações de enfermagem

Elaborado pela mestranda; adaptado do Protocolo de Assistência para Portadores de Ferida. MG;2003.

APÊNDICE 3 - Protocolo com técnica padrão de curativo domiciliar

CENTRO UNIVERSITÁRIO FRANCISCANO-UNIFRA
MESTRADO ACADÊMICO EM NANOCIÊNCIAS
MESTRANDA: Enf. Elenice SR Martins.

ROTINA PARA CURATIVO

Objetivo: Estabelecer uma técnica padrão para a realização dos curativos domiciliares em pacientes com úlcera venosa;

Material
- **Maleta para acondicionamento de materiais;**
- **solução fisiológica 0,9%(SF);**
- **gaze;**
- **atadura de crepon;**
- **micropore;**
- **fármaco do estudo**

ATIVIDADE
1º passo: Explicar ao paciente o objetivo do procedimento, oferecendo a maleta com materiais necessários para os curativos
2º passo: Orientá-lo à lavar as mãos antes do curativo
3º passo: Calçar luvas de procedimento
4º passo: Remover o curativo, desprezando-o em saco plástico
5º passo: Limpar a ferida com jatos de SF morna, limpar externamente a pele com gaze umedecida em SF ,de fora para dentro
6º passo: Com auxílio da espátula, cobrir todo o leito da ferida com o **fármaco do estudo**
7º passo: Cobrir a lesão com gaze estéril e fixar com atadura de crepon sem apertar
8º passo: Retirar as luvas e lavar as mãos
9º passo: Organizar o material na maleta para entrega na clínica

OBS.:Elaborado pela mestranda

APÊNDICE 4 Protocolo de dados de identificação dos pacientes

CENTRO UNIVERSITÁRIO FRANCISCANO-UNIFRA
MESTRADO ACADÊMICO EM NANOCIÊNCIAS
MESTRANDA: Enf. Elenice SR Martins.

PROTOCOLO PARA AVALIAÇÃO DE FERIDAS

Data:___/___/2009.

Médico Responsável:_____

Nome:---------- Prontuário----------

- **CÓDIGO DO PESQUISADO**:_____

Endereço----------

Sexo-------- Data de nascimento----------Estado civil---------- Religião

Cor ---------- Escolaridade---------- Profissão----------

Ocupação atual----------Saneamento básico ( )sim ( )não

Refeições: Nº/dia------ Preferência alimentar:---------- Ingesta hídrica:-------

L/dia Hábito intestinal: ----------

Etilismo: ( )não ( ) sim Tipo de bebida:---------- Freqüência:----------

Tabagismo( ) não ( ) sim Nº cigarros/dia------- Alergia tópica: ----------

Doenças atuais:---------- Sono: ----------

-h/n Repouso----------

Medicamentos em uso:----------

Lesão cutânea prévia ( )não ( )sim Local: ----------

Tempo de existência da(s) lesão(s):----------

Tratamento anterior das feridas:----------

------**Exame físico:**

Peso:---------- Altura:_____IMC:_____

P.A_____mm/Hg ; F.C_____bpm____ T ___ºC glicemia_____mg/dl

Edema de MMIIs ( ) não ( ) sim

APÊNDICE 5 Protocolo registro de medidas das feridas

MENSURAÇÃO DA FERIDA:

TIPO e GRAU DA LESÃO_____

Data:_____

CÓDIGO DO PESQUISADO:_____

Localização:_____

1ª avaliação **Exudato:** ( )sim ( )não **Aspecto** _____

Hiperemia ( )sim ( )não **Obs**.: _____

*medidas horizontais **(MH)** _____

*medidas verticais **(MV)** _____

ÁREA_____

Fórmula usada:															
CONTROLE / DATA															
Exudato **S**-sim **N**-não															
Hiperemia **S**-sim **N**-não															
(MH)															
(MV)															
FERIDA (ÁREA)															

APÊNDICE 6 Autorização do Coordenação do Curso de Enfermagem- UNIFRA

Santa Maria, 13 de maio de 2009.

À coordenação do Curso de Enfermagem da UNIFRA;

Prof.Enfª Mara Glarete Rodrigues Marinho.

Venho por intermédio deste solicitar a autorização desta coordenadora do uso da sala de procedimentos (sala 312 B-Prédio 17), de segunda a sexta-feira, das 14 às 16:30 hs; para o desenvolvimento de meu projeto de dissertação de mestrado em nanociências ; o qual terá como atividade experimental a realização de curativos em pacientes portadores de úlceras venosas. Saliento ainda que o início do experimento está previsto para 18/05/2009, com prazo estimado de 6(seis) meses de estudo.

Esclareço também, que já contactei previamente com a Prof. Enfª Cláudia Zamberlan, responsável pela agenda da clínica, e que nestes horários não tem atividades acadêmicas agendadas na sala de procedimentos.

Desde já agradeço o apoio e disponibilidade.

_____

Prof. Enfª Elenice S.R.Martins
Mestranda em Nanociências

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo