

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA**

JULIANA PUGGINA

**Efeitos da ablação por radiofrequência das veias safenas e perforantes
insuficientes em portadores de úlcera venosa**

São Paulo

2020

JULIANA PUGGINA

**Efeitos da ablação por radiofrequência das veias safenas e perforantes
insuficientes em portadores de úlcera venosa**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de título
de Doutor em Ciências

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas
e Medicina Perioperatória

Área de concentração: Cirurgia Translacional

Orientador: Prof. Dr. Erasmo Simão da Silva

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Puggina, Juliana

Efeitos da ablação por radiofrequência das veias safenas e perforantes
insuficientes em portadores de úlcera venosa / Juliana Puggina -- São Paulo,
2020.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória.
Área de concentração: Cirurgia Translacional.
Orientador: Erasmo Simão da Silva.

Descritores: 1.Úlcera varicosa 2. Insuficiência venosa 3. Ablação
radiofrequência 4.Veia safena 5.Veias perforantes 6. Compressão 7. Doenças
vasculares.

USP/FM/DBD-260/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: PUGGINA, Juliana

Título: Ensaio clínico randomizado sobre os efeitos da ablação por radiofrequência das veias safenas e perforantes insuficientes em portadores de úlcera venosa

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor em Ciências

Aprovado em : ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedicatória

Ao meu marido André, por ser meu porto seguro em todos os momentos. Obrigada por cuidar tão bem da minha mente e do meu coração.

Ao meu pai Gilberto, por cada gota de suor derramado para garantir o sustento da nossa família e meus estudos. Por ser um exemplo de resiliência, prudência e temperança, virtudes que ainda almejo alcançar.

À minha mãe Sonia, por ter me ensinado a ser independente e a correr atrás dos meus sonhos.

Às pessoas que sofrem com as úlceras venosas em todas as partes do mundo.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Pedro Puech Leão e ao Prof. Dr. Nelson de Luccia, professores titulares da disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela oportunidade de ingressar no programa de Pós-Graduação e por todo o conhecimento transmitido durante minha formação como cirurgiã vascular nesta instituição.

Ao Prof. Dr. Erasmo Simão da Silva pela oportunidade de ser sua orientanda, pela atenção e paciência dedicadas a mim e ao meu projeto e pelos valiosos ensinamentos durante minha formação na residência de Cirurgia Vascular, que, sem dúvida, contribuíram para minha trajetória como profissional e ser humano.

Ao Dr. Igor Rafael Sincos, a mente por trás da idéia que originou o presente estudo, por ter acreditado no meu potencial desde o primeiro dia, pela parceria na elaboração do protocolo, pela ajuda para transpor os inúmeros obstáculos que nos deparamos ao longo dessa jornada, pela amizade, paciência e apoio nos momentos de dificuldade. Sua contribuição foi fundamental para todas as conquistas que tivemos.

Ao Dr. Walter Campos Junior pelo espaço cedido no Ambulatório de Doenças Venosas para a realização desse trabalho, pela ajuda e orientação nas condutas com os pacientes, pela prestimosa participação em meu Exame de Qualificação, pela dedicação em ensinar a flebologia aos alunos e residentes e, principalmente, pela amizade, pelo companheirismo e pelo humor que contribuíram para tornar mais leve a condução desse trabalho.

À Dra. Rina Maria Porta pela ajuda com os inúmeros procedimentos e curativos que realizamos, pela revisão desse estudo e participação no meu Exame de Qualificação com preciosas contribuições. Obrigada pela amizade, carinho e consideração durante todos esses anos de convivência.

À Dra. Jorgete Barreto dos Santos, minha colega de pós-graduação, pela ajuda na execução dos procedimentos cirúrgicos e curativos, pela contribuição na elaboração desta tese, pela amizade e pela companhia ao longo de muitas sextas-feiras.

Ao Dr. Ivan Benaduce Casella, à Dra. Inez Ohashi Torres Ayres e ao. Dr. Otávio Henrique Ninomiya por participarem do meu Exame de Qualificação e pela minuciosa revisão e valiosas contribuições à esta tese.

À Enfermeira Débora Nollí pela incansável dedicação em cuidar das úlceras dos nossos pacientes, realizando os curativos com grande rigor técnico, porém mantendo um alto senso de humanidade e respeito aos doentes. O seu carinho, sem dúvida, fez uma enorme diferença na vida desses seres humanos.

À Psicóloga Debora Yumi Ferreira Kamikava pela inestimável ajuda com a aplicação dos questionários de qualidade de vida e avaliação psicológica dos participantes do estudo. Obrigada pelo carinho e dedicação com nossos doentes.

Ao Dr. Mario D'Ávila pela realização dos exames de ultrassom Doppler, pelo seu compromisso com a ética e precisão na avaliação dos resultados cirúrgicos e pelo carinho e compaixão com os pacientes participantes do estudo.

Ao Daniel de Almeida M. M. Silvestre pela contribuição no processo de randomização dos participantes e planejamento da análise estatística.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), que através do auxílio à pesquisa – regular (processo número 2015/17004-4), viabilizou financeiramente a execução desse projeto.

Aos pacientes portadores de úlcera venosa que participaram do estudo e confiaram sua saúde a nós.

“O homem não pode sobreviver, senão por sua mente. Ele vem à Terra desarmado. Seu cérebro é sua única arma.”

Ayn Rand

Normatização Adotada

Referências: adaptado de *Internacional Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP*. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso. 3ª edição revisada, ampliada e modificada. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa (Decreto n 6.583 de 29/09/2008).

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	01
1.1 A ÚLCERA VENOSA NO DECORRER DA HISTÓRIA	01
1.2 A ÚLCERA VENOSA NA ATUALIDADE	04
1.2.01 Epidemiologia e etiologia da úlcera venosa	04
1.2.02 Impacto socioeconômico da úlcera venosa	05
1.2.03 Etiopatogenia e Fisiopatologia da úlcera venosa	06
1.2.04 O tratamento atual da úlcera venosa	08
2. OBJETIVO	14
3. MÉTODOS	15
3.1 DESENHO DO ESTUDO	15
3.2 SUJEITOS ESTUDADOS E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	15
3.2.1 Critérios de inclusão	16
3.2.2 Critérios de não inclusão	16
3.3 CÁLCULO DA AMOSTRA	16
3.4 AVALIAÇÃO INICIAL DOS SUJEITOS	17
3.5 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA E CUSTO- EFETIVIDADE	18
3.6 RANDOMIZAÇÃO E MASCARAMENTO	20
3.7 DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS	21
3.7.1 Curativo compressivo multicamadas	21
3.7.2 Ablação das veias safenas e perfurantes por radiofrequência .	23
3.8 SEGUIMENTO PÓS INTERVENÇÃO	27

3.9	DESFECHOS ESPERADOS	28
3.9.1	Desfecho primário	28
3.9.2	Desfechos secundários	28
3.10	COLETA E REGISTRO DOS DADOS	29
3.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
4.	RESULTADOS	30
5.	DISCUSSÃO	40
6.	CONCLUSÕES	50
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
8.	APÊNDICES	62
8.1	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	62
8.2	APÊNDICE B - FICHA DE COLETA DE DADOS	68
9.	ANEXOS	83
9.1	ANEXO A – TERMO DE OUTORGA FAPESP	83

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Exemplo de cálculo de área através de fotografia digital contendo todo o perímetro da úlcera comparada a uma régua centimetrada utilizando o software gratuito AnalyzingDigitalImages®. 18
- Figura 2 - Aplicação de curativo primário com gaze de rayon embebida em óleo composto por ácidos graxos essenciais, diretamente sobre o leito da úlcera..... 22
- Figura 3 - Aplicação de bandagem de curto estiramento composta por poliamida e elastano, com objetivo de compressão, proteção e absorção de exsudato..... 22
- Figura 4 - Aplicação de bandagem coesiva de longo estiramento composta por acrílico, poliamida e elastano e material coesivo contendo látex, com objetivo de compressão e fixação do sistema..... 23
- Figura 5 – Cateter estilete Medtronic ClosureRFS® para ablação térmica por radiofrequência de veias perfurantes..... 24
- Figura 6 – Aparelho gerador de radiofrequência Medtronic ClosureRFG® utilizado para ablação térmica de veias safenas e perfurantes..... 25
- Figura 7 – Cateter Medtronic ClosureFast® para ablação térmica por radiofrequência de veias do sistema superficial, incluindo as veias safenas..... 26
- Figura 8 – Posicionamento do cateter de radiofrequência no interior da veia safena magna para realização da ablação térmica endovenosa 27

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Diagrama de fluxo do estudo seguindo os preceitos do <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> (CONSORT)	31
Gráfico 2 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier Curves para taxa recorrência das úlceras para cada grupo estudado	33
Gráfico 3 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier Curves para taxa de cicatrização das úlceras para cada grupo estudado	34
Gráfico 4 – Comparativo entre as velocidades de cicatrização, medidas em centímetros quadrados por semana entre os grupos experimental e controle	35
Gráfico 5 – Comparativo entre os escores do VCSS pré e pós-intervenção.....	35
Gráfico 6 – Evolução das medianas dos índices obtidos no instrumento de qualidade de vida SF-36 ao longo do estudo para os grupos experimental e controle	38
Gráfico 7 – Distribuição dos componentes do custo para os grupos experimental e controle .	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas dos participantes do estudo	32
Tabela 2 – Comparativo das complicações pós-intervenção entre os grupos estudados	36
Tabela 3 – Comparativo dos índices obtidos nos instrumentos de qualidade de vida nos momentos pré-intervenção (inicial), após 2 semanas do início da intervenção e após a cicatrização da úlcera venosa	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Ensaios clínicos que compararam o tratamento cirúrgico convencional à terapia compressiva isolada..... 41

Quadro 2 – Estudos que avaliaram e/ou compararam o tratamento minimamente invasivo do refluxo venoso à terapia compressiva isolada. 42

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

®	marca registrada
£	Libras esterlinas (moeda oficial do Reino Unido)
€	Euros (moeda oficial dos países da União Européia)
a.C.	anos antes de Cristo
AGE	óleo a base de ácidos graxos essenciais
C677T	polimorfismo descrito para o gene da Metilenotetrahidrofolato redutase
CAPPEsq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo
Cctr	custo médio do tratamento no grupo controle
CCVLUQ	questionário de avaliação de qualidade de vida em saúde específico para úlcera venosa [do inglês <i>Charing Cross Venous Leg Ulcer Questionnaire</i>]
Cexp	custo médio do tratamento no grupo experimental
CHIVA	tratamento cirúrgico com técnica minimamente invasiva para correção hemodinâmica do refluxo venoso [do francês <i>Cure Conservatrice et Hémodynamique del'Insuffisance Veineuse en Ambulatoire</i>]

CONSORT	Consolidação dos padrões para a publicação de ensaios clínicos [do inglês Consolidated Standards of Reporting Trials]
CR	grupo controle (tratamento com curativo compressivo multicamadas)
d.C.	anos depois de Cristo
DP	desvio-padrão
Ectr	efetividade média do tratamento no grupo controle
Eexp	efetividade média do tratamento no grupo experimental
EHIT	trombose induzida por calor endovenoso [do inglês <i>Endovenous Heat Induced Thrombosis</i>]
ESCHAR	estudo clínico randomizado sobre o efeito da cirurgia e da compressão na cicatrização e recorrência das úlceras venosas [do inglês <i>The Effect of Surgery and Compression on Healing and Recurrence</i>]
EUA	Estados Unidos da América
EVLA	ablação endovenosa com laser [do inglês <i>Endovenous Laser Ablation</i>]
EVRA	ensaio clínico randomizado sobre os efeitos da ablação precoce do refluxo venoso em pacientes com úlceras venosas. [do inglês <i>The Early Venous Reflux Ablation</i>]
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

FDA	Departamento de controle de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos da América [do inglês <i>United States Food and Drug Administration</i>]
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Fr	French (unidade de medida)
G	gauge (unidade de medida)
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo
HR	Hazard Ratio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
IMC	índice de massa corpórea
ITB	índice tornozelo-braquial
IVC	insuficiência venosa crônica
JSF	junção safeno-femoral
LIM-1	Laboratório de Investigações Médicas 1 da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
MHz	mega Hertz

MOCA	ablação mecanoquímica
ms	Milissegundos
MTFR	metilenotetrahidrofolato redutase
n	número absoluto
ohms	unidade de resistência elétrica de um material
p	probabilidade de erro
<i>per capita</i>	por pessoa
PIB	produto interno bruto
QALY	anos de vida ajustados pela qualidade [do inglês <i>Quality-Adjusted Life Years</i>]
QALY _{ctr}	anos de vida ajustados pela qualidade médios após o tratamento para o grupo controle
QALY _{exp}	anos de vida ajustados pela qualidade médios após o tratamento para o grupo experimental
R\$	Reais (moeda oficial do Brasil)
RCEI	razão de custo-efetividade incremental
RCT	ensaio clínico randomizado [do inglês <i>Randomized Controlled trial</i>]

RCUI	razão custo-utilidade incremental
RF	grupo experimental (tratamento com ablação por radiofrequência)
RFA	Ablação endovenosa por radiofrequência [do inglês <i>Radiofrequency endovenous ablation</i>]
RR	Risco relativo
SEPS	ligadura subfascial endoscópica das veias perfurantes [do inglês <i>Subfascial Endoscopic Perforator Surgery</i>]
SF-36	Questionário de avaliação da qualidade de vida em saúde [do inglês <i>The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey</i>]
SF-6D	versão simplificada do questionário de qualidade de vida SF-36 [do inglês <i>The six-dimensional health state short form</i>]
SLC40A1	polimorfismo descrito para o gene da ferroportina
SUS	Sistema Único de Saúde do Brasil
SVS	Sociedade Americana de Cirurgia Vasculare [do inglês <i>Society for Vascular Surgery</i>]
TVP	trombose venosa profunda
UGFS	escleroterapia com espuma guiada por ultrassom [do inglês <i>Ultrasound-guided Foam Sclerotherapy</i>]

US\$	Dólares americanos (moeda oficial dos Estados Unidos da America)
UV	úlceras venosas
VCSS	escore de severidade clínica da doença venosa [do inglês Venous Clinical Severity Score]
VLU	úlceras venosas dos membros inferiores [do inglês Venous Leg Ulcer]
VSM	veia safena magna
VSP	veia safena parva

RESUMO

Puggina, J. *Efeitos da ablação por radiofrequência das veias safenas e perfurantes insuficientes em portadores de úlcera venosa* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Objetivo: Analisar o efeito da ablação endovenosa com radiofrequência (RFA) das veias superficiais insuficientes em portadores de úlcera venosa ativa em comparação com o tratamento compressivo isolado. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico aberto, prospectivo, controlado e randomizado, com alocação dos participantes em dois grupos: grupo experimental (RF), em que foi realizada a terapia compressiva com curativo compressivo multicamadas associada à RFA das veias safenas e perfurantes insuficientes, e grupo controle (CR), em que foi realizada a terapia compressiva isolada. O desfecho primário foi a taxa de recorrência da úlcera após 12 meses de seguimento. Os principais desfechos secundários foram as taxas de cicatrização da úlcera em 6, 12 e 24 semanas; a velocidade de cicatrização; a avaliação da qualidade de vida 2 semanas pós intervenção e após a cicatrização da úlcera e a análise de custo-efetividade da RFA. **Resultados:** Foram randomizados 56 indivíduos, 27 para o grupo RF e 29 para o grupo CR. Houve apenas um caso de recorrência de úlcera no grupo RF. Já no grupo CR, 44,8% dos participantes apresentaram recorrência de úlcera (*Hazard Ratio* - HR 0,083; IC 95% 0,011 – 0,0632; $p < 0,001$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas taxas de cicatrização. A velocidade de cicatrização foi maior no grupo RF ($0,739 \pm 0,498$ cm²/semana) comparado ao grupo CR ($0,495 \pm 0,409$ cm²/semana; $p = 0,049$). Nas avaliações de qualidade de vida, houve diferença significativa em favor do grupo RF tanto após 2 semanas do início do tratamento quanto após a cicatrização da úlcera ($p < 0,001$). O custo total para a cicatrização de uma úlcera venosa foi significativamente maior para o grupo RF. Porém, essa diferença se mostrou custo-efetiva nas análises que agregaram os valores monetários ao sucesso dos desfechos. **Conclusão:** A RFA das veias safenas e perfurantes insuficientes associada à terapia compressiva foi capaz de diminuir a taxa de recorrência e aumentar a velocidade de cicatrização das úlceras venosas, além de causar um impacto positivo na qualidade de vida dos portadores da doença. A técnica se mostrou custo-efetiva em comparação com o tratamento padrão, baseado na terapia compressiva isolada.

Palavras-chave: Úlcera varicosa, Insuficiência venosa, Ablação por Radiofrequência, Veia safena, Veias perfurantes, Compressão, Doenças Vasculares.

ABSTRACT

Puggina, J. *The Effects of Saphenous and Perforating Veins Radiofrequency Ablation in Venous Ulcer Healing*. [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Objective: To analyze the effect of radiofrequency ablation (RFA) of insufficient superficial veins in patients with active venous ulcers compared to compressive treatment alone.

Methods: This is an open-label, prospective, controlled and randomized clinical trial. The participants were allocated into two groups: experimental group (RF), submitted to a 2-layer compressive bandage associated with RFA of the insufficient saphenous and perforating veins, and control group (CR), submitted to the compression therapy alone. The primary end point was ulcer recurrence rate after 12-months follow-up. The main secondary outcomes were ulcer healing rates at 6, 12 and 24 weeks; the ulcer healing velocity; the assessment of quality of life 2 weeks after the intervention and after healing and the RFA cost-effectiveness analysis.

Results: 56 individuals were randomized, 27 for the RF group and 29 for the CR group. There was only one case of ulcer recurrence in the RF group. In the CR group, 44.8% of participants had ulcer recurrence (Hazard Ratio - HR 0.083; 95% CI 0.011 - 0.0632; $p < 0.001$). There were no statistically significant differences between the groups in the ulcer healing rates. The ulcer healing velocity was higher in the RF group (0.739 ± 0.498 cm²/week) compared to the CR group (0.495 ± 0.409 cm²/week; $p = 0.049$). In the quality of life assessments, there was a significant difference in favor of the RF group both 2 weeks after the start of treatment and after the ulcer healed ($p < 0.001$). The total cost for healing one venous ulcer was significantly higher for the RF group. However, this difference proved to be cost-effective. **Conclusion:** RFA of the insufficient saphenous and perforating veins associated with compression therapy was able to decrease the recurrence rate and increase the venous ulcer healing velocity. In addition, RFA caused a positive impact on the patients' quality of life. The technique proved to be cost-effective compared to standard treatment, based on compressive therapy alone.

Key-words: Venous ulcer, Chronic Venous Insufficiency, Radiofrequency ablation, Saphenous vein, Perforating veins, Compression, Vascular diseases.

1. INTRODUÇÃO

1.1 A ÚLCERA VENOSA NO DECORRER DA HISTÓRIA

As úlceras dos membros inferiores são afecções tão antigas quanto a própria humanidade, e a história do seu tratamento confunde-se com a história da medicina.

Um dos mais antigos manuscritos médicos conhecidos pelo homem é uma tábua de argila encontrada na Mesopotâmia que remonta a 2.200 anos antes de Cristo (a.C.). Nessa tábua foram inscritos, provavelmente pela primeira vez, os “três gestos para a cura”: lavar, aplicar emplastos e enfaixar a ferida.¹

A maior parte dos povos da Antiguidade, como os sumérios, egípcios e gregos, possuía suas técnicas passadas de geração em geração para o cuidado das úlceras.¹⁻²

O grego Hipócrates dedicou todo um capítulo de sua obra *Corpus Hippocraticum* ao cuidado com as úlceras.³ Nessa obra, publicada por volta do ano 450 a.C., o pai da Medicina elucidou muitos conceitos utilizados até os dias de hoje, como a elevação dos membros e aplicação de bandagens exíguas para a cicatrização de feridas das pernas.²⁻³ Hipócrates trouxe ainda o conceito de que, quando a pele ao redor da úlcera encontra-se inflamada, enegrecida e circundada por varizes, a úlcera dificilmente será curada, a não ser que as porções de pele alteradas sejam trazidas à condição saudável novamente.³ Um trecho interessante dessa obra diz: “Para uma úlcera persistente, vinho doce e muita paciência deve ser o bastante”.¹ E a paciência foi o principal integrante do tratamento das úlceras dos membros inferiores através dos séculos.

Apesar do conhecimento de que as úlceras dos membros inferiores estavam relacionadas, em grande parte, com a presença de veias varicosas, as técnicas cirúrgicas para sua resolução eram bastante rudimentares. Praticavam-se pequenas punções nas veias varicosas dilatadas, aconselhadas pelo próprio Hipócrates³, como também a dissecação e avulsão venosa, técnica descrita por Galeno no ano 130 depois de Cristo (d.C.) e a ligadura e remoção da veia safena magna (VSM), popularizada por Paulus Aegineta, cirurgião grego que viveu na época Bizantina (607-609 d.C.).⁴

Durante séculos a cirurgia permaneceu como um tratamento bastante impopular, já que os doentes eram submetidos a enorme dor e sofrimento, e, na maioria das vezes, acabavam morrendo de complicações relacionadas às infecções.⁴

Somente após o advento da “Teoria dos Germes” de Louis Pasteur na metade do século XIX, seguida pelo desenvolvimento da cirurgia asséptica por Joseph Lister em 1867 e pelo surgimento da anestesia, inaugurada pela utilização do éter inalatório por Crawford Long em 1842, o tratamento cirúrgico das varizes pode se desenvolver.⁴

Alguns cirurgiões tiveram notável influência no desenvolvimento da cirurgia venosa moderna, como Friedrich Trendelenburg, que descreveu a ligadura da junção safeno-femoral (JSF) na região inguinal em 1890, William L. Keller, que desenvolveu o primeiro fleboextrator para a extirpação da VSM por inversão em 1905, seguidos por Charles H. Mayo, que criou um fleboextrator com anel externo em 1906, e William W. Babcock que aperfeiçoou o dispositivo em 1907, desenvolvendo um fleboextrator interno flexível acoplado a uma oliva em sua ponta, bastante semelhante aos dispositivos usados até os dias de hoje para a realização da cirurgia de safenectomia.⁴ Porém, a alta mortalidade dessa cirurgia, a lenta recuperação pós operatória e a dificuldade de acesso às veias varicosas nas áreas com alterações crônicas da pele eram os principais obstáculos à realização do tratamento cirúrgico.⁵

Essas dificuldades levaram ao desenvolvimento de técnicas alternativas para o tratamento das veias varicosas adjacentes à úlcera, como a escleroterapia, utilizando inicialmente morruato de sódio a 5% em sua forma líquida.⁵⁻⁷

A partir da década de 1930, as técnicas de escleroterapia passaram a ser associadas à cirurgia de ligadura da JSF e, após a década de 1940, a combinação entre ligadura da JSF, fleboextração da VSM e escleroterapia das veias tributárias passou a ser preconizada como tratamento cirúrgico padrão para os portadores de úlcera venosa. Nessa época, a técnica cirúrgica havia sido aperfeiçoada e a diminuição das taxas de morbidade e mortalidade tornou possível a indicação do procedimento cirúrgico.⁸

O estudo flebográfico dos membros inferiores, realizado pela primeira vez por Berberich e Hirsch em 1923, permitiu o melhor entendimento da patogênese das úlceras e da relação anatômica entre as veias alteradas e a localização da ulceração, especialmente no que tange ao papel das veias perforantes.⁹ Alguns cirurgiões da época estavam convencidos de que as veias perforantes insuficientes tinham um papel fundamental no aparecimento das úlceras venosas, apoiados no argumento de que a grande maioria dos portadores de veias varicosas não desenvolviam úlceras e boa parte das pessoas portadoras das úlceras não possuíam varizes visíveis, mas sim, apenas alterações flebográficas em veias profundas e veias perforantes.⁴ Robert Linton era um deles e, em 1938, publicou a primeira técnica de ligadura cirúrgica das veias perforantes, que consistia em extensas incisões longitudinais na perna, com abertura da fáscia muscular e ligadura dessas veias.¹⁰ Esse procedimento mostrou-se extremamente mórbido.

do, com altas taxas de complicações graves como morte e amputação do membro e, por isso, logo foi abandonado.⁴

Algum tempo depois, o interesse pelo tratamento cirúrgico das veias perforantes reacendeu após a descrição da técnica de ligadura extrafascial por Frank B. Cockett em 1953.¹¹ Todavia, a dificuldade de acesso cirúrgico a essas veias permanecia, uma vez que as mesmas geralmente encontravam-se em áreas extensamente acometidas pela lipodermatosclerose própria da insuficiência venosa crônica (IVC) avançada.⁴

A cirurgia das veias perforantes evoluiu muito pouco nos anos subsequentes até que, na década de 1980, o desenvolvimento das fibras ópticas e câmeras de vídeo miniaturizadas permitiu o surgimento da cirurgia endoscópica e sua aplicação na ligadura subfascial das veias perforantes [do inglês *Subfascial Endoscopic Perforator Surgery*] (SEPS) descrita por Gerald Hauer em 1985.¹²

Todavia, outro avanço tecnológico modificaria radicalmente o diagnóstico e o tratamento da IVC: o surgimento da ultrassonografia com mapeamento de fluxo utilizando o efeito Doppler.⁴ A técnica de Dopplerfluxometria por ultrassom foi descrita por Dean Franklin em 1961¹³ e aperfeiçoada por Kunio Miyatake que, em 1984, conseguiu codificar em cores os sinais do Doppler pulsado e associá-los quando imagem ultrassonográfica bidimensional em tempo real.¹⁴ Essa tecnologia permitiu não somente a avaliação anatômica das veias, realizando o diagnóstico de obstruções, presença de trombos, dilatações e tortuosidades, como também a avaliação da fisiologia dessas estruturas através da identificação da presença, direção e velocidade do fluxo de sangue.

Outra vantagem oriunda do surgimento e popularização da ultrassonografia foi a possibilidade de seu uso para guiar os procedimentos cirúrgicos e não cirúrgicos para o tratamento da IVC, inaugurando a era dos procedimentos minimamente invasivos. Esses procedimentos são especialmente vantajosos no tratamento dos portadores de úlcera venosa e IVC avançada por facilitarem o tratamento de veias insuficientes localizadas em áreas de pele alterada pela lipodermatosclerose típica dessa doença e por permitirem que o tratamento fosse realizado com anestesia local e sem a necessidade de internação hospitalar, reduzindo complicações operatórias, tempo de retorno ao trabalho e custos.⁴

Entre os procedimentos minimamente invasivos temos a ablação endovenosa por radiofrequência [do inglês *Radiofrequency ablation*] (RFA), a ablação endovenosa com laser [do inglês *Endovenous Laser Ablation*] (EVLA), a escleroterapia com espuma guiada por ultrassom [do inglês *Ultrasound-guided Foam Sclerotherapy*] (UGFS) e, mais recentemente, a embolização com cianoacrilato e a ablação mecanoquímica (MOCA).¹⁵ Os últimos consensos

sobre o tratamento da IVC já trazem esses procedimentos como tratamento de escolha para o refluxo venoso nos sistemas superficial e perfurante.¹⁶⁻¹⁷

Uma recente metanálise analisou 13 ensaios clínicos randomizados (RCT), com um total combinado de 3.081 pacientes, comparou os resultados das diferentes modalidades de tratamento minimamente invasivo (UGFS, EVLA e RFA) em relação à cirurgia convencional e não observou diferenças significantes nas taxas de sucesso terapêutico e de recorrência clínica sintomática.¹⁸

1.2 A ÚLCERA VENOSA NA ATUALIDADE

1.2.01 Epidemiologia e etiologia da úlcera venosa

A úlcera venosa ainda hoje é um importante problema de saúde pública, a despeito de todo o avanço no entendimento da fisiopatologia e na tecnologia para o seu tratamento, como visto anteriormente.

Estudos populacionais mostram que a prevalência de úlceras abertas dos membros inferiores varia entre 0,11 a 0,3% da população geral.¹⁹⁻²² Considerando aqueles que já tiveram uma úlcera crônica e esta cicatrizou, esta prevalência chega a 1,8%.¹⁹ No Brasil, a prevalência estimada é de 1,5% da população geral.²³⁻²⁴

A incidência de ulcerações nos membros inferiores aumenta com o envelhecimento, o que eleva a prevalência das úlceras na população acima de 65 anos para 3 a 5%.²⁵ A mediana da idade de aparecimento das úlceras venosas é 59 anos²⁶ e estima-se que 90% das úlceras ativas acometam os membros inferiores de pessoas com mais de 60 anos.²⁰ Considerando a tendência natural de envelhecimento da população, fenômeno observado nos países ocidentais nas últimas décadas, a relevância do adequado diagnóstico e tratamento das úlceras venosas será ainda maior.

A principal etiologia das úlceras dos membros inferiores é a IVC, que é responsável isolada por 54 a 67% dos casos nos estudos epidemiológicos.¹⁹⁻²⁰ Nélzen et. al realizaram estudo com ultrassom Doppler em 382 portadores de úlceras dos membros inferiores e encontraram presença de insuficiência venosa em 72% dos membros ulcerados, sendo 34% com refluxo venoso localizado exclusivamente em sistema venoso superficial e 38% com acometimento do sistema venoso profundo.²⁷

1.2.02 Impacto socioeconômico da úlcera venosa

O caráter estigmatizante da úlcera venosa leva a um importante impacto negativo na qualidade de vida dos portadores do problema. A presença da úlcera modifica radicalmente o dia-a-dia dos doentes, levando à necessidade de curativos frequentes, muitas vezes mais de uma vez ao dia, à convivência com eventuais odores desagradáveis, com a dor e edema das pernas e à restrição para realização de atividades domésticas e de lazer. Variadas emoções negativas foram descritas pelos portadores de úlceras, incluindo medo, tristeza, isolamento social, raiva e autoimagem negativa.²⁸ Além disso, a úlcera venosa gera ao seu portador e a todo o sistema de saúde um importante ônus econômico.

O custo direto do tratamento da úlcera venosa aproxima-se de 1% do orçamento do sistema de saúde de alguns países ocidentais.²⁹ Segundo estimativa baseada em dados do sistema de saúde do Reino Unido em 1994, o custo anual para o tratamento dos portadores de úlceras dos membros inferiores era de 300 milhões a 600 milhões de libras (£) por ano.³⁰⁻³¹

Embora a maioria dos pacientes com úlceras venosas possa ser tratada em regime ambulatorial e com poucos períodos de hospitalização, exceto por complicações, estima-se que o custo direto do tratamento dessa afecção nos Estados Unidos seja de 2.500 dólares (US\$) por mês por paciente, sendo 48% do custo relacionado aos honorários de profissionais de saúde para o atendimento domiciliar e 21% relacionado com o material para a realização dos curativos.³²

E se, além dos custos diretos relacionados ao tratamento, considerarmos os custos indiretos para a sociedade como um todo, esses valores serão ainda maiores. A úlcera venosa reduz de forma importante a capacidade ao trabalho de seus portadores, com uma perda estimada de 2 milhões de dias de trabalho anualmente nos Estados Unidos.²⁸ Somam-se ainda aos custos indiretos: a perda de dias de trabalho por parte dos cuidadores dos portadores de úlceras e o custo adicional de transporte para a realização de consultas médicas, exames e curativos.

Um estudo publicado em 2010 avaliou os custos diretos e indiretos do tratamento das úlceras venosas na Alemanha e demonstrou que o custo médio foi de 9.569 euros (€) por paciente por ano, dos quais 8.658,10€ (92%) foram referentes a custos diretos e 911,20€ a custos indiretos.³³

Um dos principais determinantes dos custos do tratamento da úlcera venosa é a eficácia do tratamento, que contempla não só a rapidez com que a úlcera cicatriza, mas também a recorrência da úlcera.²⁹

Uma coorte publicada em 2014 com 84 portadores de úlceras venosas avaliou os custos reais de seu tratamento no período de 1 ano.³⁴ Todos os pacientes foram tratados em um centro de feridas por cinco cirurgiões vasculares com um seguimento mínimo de 6 meses. O custo total médio de tratamento das úlceras durante este período de acompanhamento foi de US\$15.732,00. Para aqueles pacientes que tiveram sua úlcera cicatrizada e não apresentaram recorrência no período de seguimento, um total de 50 pacientes (60%), o tempo médio de cicatrização foi de 122 dias a um custo médio de US\$10.563,00. Todavia, o custo do tratamento para os pacientes que não conseguiram cicatrizar sua úlcera durante a duração deste estudo (20%) foi cerca de três vezes maior (média de US\$33.907,00). A necessidade de internação hospitalar foi o principal fator de acréscimo aos custos totais do tratamento (aumento médio de US\$33.629,00 por paciente). A principal causa de internação (dois terços dos casos) foi para o tratamento de infecções que eram resistentes à terapia antimicrobiana ambulatorial. Por outro lado, a intervenção cirúrgica do sistema venoso superficial não aumentou significativamente o custo total em relação aos pacientes que receberam somente o tratamento clínico (US\$11.960,00 *versus* US\$12.304,00; $p=0,06$), mas reduziu significativamente as taxas de recorrência (34% *versus* 5%; $p<0,001$). Porém, naqueles pacientes em que houve necessidade de abordagem endovascular para correção de obstruções do sistema venoso profundo, o custo médio foi o dobro daqueles que receberam apenas o tratamento não operatório (US\$24.241,00 *versus* US\$11.960,00).³⁴

1.2.03 Etiopatogenia e Fisiopatologia da úlcera venosa

A úlcera venosa é uma lesão em que há a ruptura da integridade da pele da perna ou do pé, que ocorre em uma área afetada pela hipertensão venosa.²⁹ O aparecimento da úlcera venosa é o ponto culminante de uma complexa cascata de eventos intracelulares e humorais que são iniciados pela hipertensão venosa e magnificados pela predisposição genética.³⁵

A hipertensão venosa é uma anormalidade hemodinâmica resultante de dois mecanismos fisiopatológicos distintos: o refluxo venoso, causado por alterações nas válvulas venosas, e a obstrução venosa, causada por alterações trombóticas ou por compressão extrínseca, como no caso da Síndrome de May-Thurner.²⁹

A insuficiência valvular que gera o refluxo venoso pode ser de etiologia primária ou secundária. No caso da etiologia primária, há alterações intrínsecas da parede das veias e suas válvulas relacionadas a fatores genéticos e ambientais. São considerados fatores predisponentes: história familiar de IVC, sexo feminino, número de gestações prévias, exposição a longos períodos em pé ou sentado e obesidade.³⁶ Na insuficiência venosa de etiologia secundária, ocorre dano nas válvulas pela ação de mecanismos inflamatórios relacionados com a presença de um trombo venoso e seu processo de recanalização, ocasionado pela atividade de enzimas, moléculas de adesão, fator de crescimento endotelial, atividade de metaloproteinases, citocinas inflamatórias, interleucinas, plasmina e ativadores e inibidores do plasminogênio.³⁷

Porém, nem todos os portadores de hipertensão venosa irão evoluir para as alterações de pele que resultam no aparecimento da úlcera. Ainda não está totalmente elucidado o processo que liga as alterações hemodinâmicas às alterações da pele, mas alguns estudos mostram que este pode incluir alterações na microcirculação, que interferem em mecanismos celulares e moleculares, levando a inflamação, atividade proteolítica e fibrose.³⁸⁻³⁹

Um dos mecanismos que é potencialmente a chave para o início das alterações microcirculatórias é a disfunção das válvulas presentes nas pequenas veias dérmicas. A presença de válvulas nessas veias já foi demonstrada em diversos estudos anteriores⁴⁰⁻⁴¹, porém apenas em 2011, Vicent et. al demonstraram seu papel na patogênese da úlcera venosa.⁴² Os pesquisadores utilizaram arcabouços de resina resultantes de venografia corrosiva retrógrada em 8 pernas amputadas de pessoas com sistema venoso normal e 7 pernas de pessoas com varizes e úlcera venosa. Esses arcabouços de resina foram avaliados visualmente e com auxílio de microscopia eletrônica. As microválvulas foram identificadas até a sexta geração de tributárias da VSM e, somente nas regiões em que havia incompetência após a terceira geração de tributárias é que a resina foi capaz de penetrar mais profundamente nas redes microvenosas da derme. Isso ocorreu apesar da presença de microválvulas competentes subsequentes, que puderam ser contornadas através da rede venosa. Nos membros em que havia a presença de úlcera venosa, o refluxo para as pequenas redes venosas dérmicas e alças capilares foi mais extenso, com redes mais densas e maior tortuosidade.⁴²

Alterações genéticas que modificam a capacidade regenerativa dos tecidos também podem estar imputadas no aparecimento da úlcera venosa em pessoas com IVC. Um exemplo é a mutação que leva a deficiência de Fator XIII, que é importante para a formação de uma matriz proteica de fibrina para cobrir a ferida, estimulando o crescimento e a migração de fibroblastos, e sua deficiência foi associada a presença de úlceras maiores e retardo na cicatri-

zação.⁴³ Outras alterações genéticas como a mutação no gene da hemocromatose⁴⁴, o polimorfismo C677T no gene da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR)⁴⁵ e o polimorfismo SLC40A1 no gene da ferroportina⁴⁶ estão associadas ao risco aumentado de IVC avançada e úlcera venosa.

Várias outras teorias foram propostas para explicar o desenvolvimento de úlceras venosas, como a teoria da estase venosa proposta por Homans⁴⁷, a teoria das fístulas arteriovenosas postulada por Blalock⁴⁸ e corroborada pelos achados de Pratt⁴⁹, a teoria dos manguitos de fibrina proposta por Burnand et. al⁵⁰ e a teoria do aprisionamento de leucócitos baseada nos achados de Thomas et. al⁵¹. Porém, estas teorias nunca foram confirmadas por outras evidências que provassem que esses mecanismos fisiopatológicos realmente existam e, talvez, sejam apenas parte da complexa cascata de eventos celulares e humorais que leva à ulceração venosa.³⁵

1.2.04 O tratamento atual da úlcera venosa

O tratamento para uma úlcera venosa envolve não só os cuidados locais com o leito ulcerado como também condutas que atuem nos mecanismo fisiopatológicos da IVC.

O último consenso da sobre o tratamento da úlcera venosa publicado em 2014 traz a compressão do membro ulcerado como único aspecto do tratamento com grau de recomendação 1 e nível de evidência A para a cicatrização das úlceras.²⁹

Esse nível de evidência é decorrente de diversos ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas de literatura que mostram superioridade nas taxas de cicatrização da terapia de compressão quando comparados ao tratamento sem componente compressivo.⁵²⁻⁵³

Um estudo com 36 pacientes comparou o uso da bota de Unna com um curativo não-compressivo utilizando espuma de poliuretano.⁵⁴ A velocidade de cicatrização das úlceras aumentou em 0,07 cm²/dia (p=0,004), e houve uma maior taxa de cicatrização completa no grupo que utilizou a compressão.⁵⁴

Outro RCT mais recente, com 321 participantes, mostrou resultados semelhantes. Foram comparados 3 grupos experimentais utilizando uma bandagem de camada única de curto estiramento, um curativo compressivo com 4 camadas e um curativo padrão não compressivo. A taxa de cicatrização em 24 semanas foi superior em ambos os grupos que utilizaram compressão (72% para camada única e 67% para 4 camadas) em comparação com o grupo sem compressão (29%; p <0,001).⁵⁵

A justificativa para esses achados é que a terapia compressiva aumenta a pressão hidrostática tecidual, forçando o excesso de fluidos presente no espaço intersticial para o interior dos vasos sanguíneos e linfáticos, além de causar diminuição do diâmetro das veias profundas e superficiais, aumentando a velocidade de fluxo e resultando em melhora hemodinâmica.⁵⁶ Estudos de bioengenharia mostram que os efeitos da compressão vão ainda além, resultando em alterações celulares e na matriz extracelular, como a alteração da estrutura tridimensional dos fibroblastos quando estes são submetidos a estresse estático ou dinâmico.⁵⁷

Diversos estudos foram realizados para avaliar qual o melhor regime de compressão para o tratamento das úlceras venosas. Em dois RCT com número pequeno de participantes (n= 27 e 34) não houve diferença entre os grupos que utilizaram curativos de única *versus* os que utilizaram curativos multicamadas.⁵⁸⁻⁵⁹ No entanto, um RCT com 245 pacientes demonstrou maior taxa de cicatrização em 24 semanas no grupo de bandagem multicamadas com 4 camadas (67%) comparado com o grupo de camada única (49%, p=0,009). Além disso, o uso de bandagens com 4 camadas foi associado a um tempo de cicatrização mais rápido (78 dias) em comparação com o grupo de camada única (168 dias; p<0,001).⁶⁰ A justificativa para esse achado é de que a aplicação de várias camadas, uma sobre as outras, não apenas aumenta a pressão, mas também altera a propriedade elástica do curativo devido à fricção entre as superfícies de cada bandagem. Isso resulta em um componente final menos elástico e com maior resistência.²⁹

Uma metanálise de 4 RCT (total de 570 participantes) que compararam o tratamento com bandagens multicamadas com 4 camadas e bandagens multicamadas com 3 ou 2 camadas não mostrou diferença nas taxas de cicatrização entre os grupos, com risco relativo (RR) de 1,02 (IC 95% 0,84 – 1,24; p=0,83).⁵²

De acordo com esses achados, a recomendação dos consensos de tratamento de úlcera venosa é a realização de terapia de compressão utilizando curativo compressivo multicamadas, com 2 a 4 camadas, em todos os casos de úlceras venosas que não possuem contraindicações para a terapia compressiva.²⁹

Com relação ao tratamento cirúrgico da úlcera venosa, a qualidade das evidências disponíveis para apoiar as recomendações dos consensos é limitada, em grande parte, às evidências de nível C, devido à existência de poucos RCT prospectivos de qualidade que comparassem as técnicas de tratamento.²⁹

Seis ensaios clínicos avaliaram o tratamento cirúrgico convencional da insuficiência venosa superficial *versus* o tratamento compressivo isolado.

Warburg et. al⁶¹ publicaram em 1994 um RCT com 47 pacientes e 3 grupos experimentais: o primeiro grupo recebeu o tratamento cirúrgico das veias perforantes pela técnica de Linton associado a enxerto de pele e terapia compressiva com bandagem de camada única, o segundo grupo recebeu apenas os tratamentos cirúrgico e compressivo e o terceiro grupo apenas o tratamento compressivo. A proporção de pacientes que tiveram suas úlceras cicatrizadas após 1 ano de seguimento foi igual entre os grupos, 40%, 40% e 42% respectivamente.⁶¹

Em 2003, Zamboni et. al estudaram 47 úlceras venosas randomizadas em 2 grupos: um grupo controle, que recebeu apenas compressão com bota de Unna, e um grupo experimental, que foi submetido a tratamento cirúrgico com técnica minimamente invasiva para correção hemodinâmica do refluxo venoso (CHIVA) associada ao mesmo regime de compressão. O grupo cirúrgico apresentou taxa de cicatrização de 100% após 3 anos de seguimento e o grupo controle obteve taxa significativamente menor (96%; $p=0,02$). Além disso, os participantes submetidos a cirurgia tiveram menor taxa de recorrência (9%) em comparação ao grupo que usou apenas bota de Unna (38%) no mesmo período de acompanhamento ($p<0,001$).⁶²

Também em 2003, Guest et. al⁶³ realizaram um RCT com 76 portadores de úlcera venosa que foram submetidos a diversos tipos de cirurgia para tratamento do refluxo do sistema venoso superficial (ligadura da JSF com safenectomia, ligadura da junção safeno-poplítea – JSP, ressecção de tributárias insuficientes, ou a combinação entre elas) associado a curativo compressivo de 4 camadas, ou ao tratamento compressivo isoladamente. A taxa de cicatrização após 24 semanas foi semelhante entre os grupos, 64% grupo cirúrgico e 68% para o grupo não cirúrgico ($p=0,75$), assim como a mediana do tempo de cicatrização, 83 dias *versus* 98 dias, respectivamente ($p=0,41$).⁶³

O estudo “The Effect of Surgery and Compression on Healing and Recurrence” (ESCHAR) publicado em 2004 trouxe a melhor evidência para o tratamento cirúrgico do sistema venoso superficial nos portadores de úlcera venosa. Esse RCT com 500 participantes comparou o tratamento cirúrgico do refluxo venoso superficial e perforante associado ao tratamento compressivo multicamadas ao tratamento compressivo isolado. Não houve diferenças nas taxas de cicatrização após 24 semanas entre o grupo submetido ao tratamento cirúrgico (65%) e ao tratamento compressivo isolado (65%), com *Hazard Ratio* (HR) de 0,84 [IC 95% 0,77-1,24] ($p=0,85$). Todavia, este estudo encontrou forte associação do tratamento cirúrgico a menores taxas de recorrência das úlceras venosas. Durante o período de acompanhamento, 12% dos participantes submetidos à cirurgia tiveram recorrência de suas

úlceras, ao passo que 28% daqueles que receberam apenas compressão apresentaram uma nova ulceração (HR -2,76; IC 95% (-1,78) – (-4,27); $p < 0,001$).⁶⁴

Em posterior publicação, o mesmo grupo de pesquisadores apresentou os resultados de longo prazo (4 anos) desse estudo. As taxas de cicatrização chegaram a 89% no grupo submetido a compressão isolada e 93% no grupo submetido a cirurgia ($p = 0,73$) e as taxas de recorrência a 56% e 31% respectivamente ($p < 0,001$), mostrando que os resultados positivos do tratamento cirúrgico se estendem a longo prazo, o que foi confirmado pela variável tempo livre de úlcera que foi significativamente maior no grupo cirúrgico (78% *versus* 71%, $p = 0,007$).⁶⁵

Um estudo publicado em 2006 testou uma outra alternativa de tratamento da insuficiência de veias perforantes, a SEPS, em associação à ligadura de JSF e safenectomia quando indicado.⁶⁶ Foram randomizados 200 membros inferiores ulcerados em dois grupos experimentais: um grupo em que foi realizado apenas o tratamento compressivo com curativo de duas camadas e um grupo em que, além da compressão, foi realizado o tratamento cirúrgico descrito acima. Após um período médio de seguimento que variou de 26 a 29 meses, houve uma maior taxa de tempo livre de úlcera maior no grupo submetido a cirurgia (72%) em comparação ao grupo que não foi operado (53%), porém essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,11$). Também não foi significativa a diferença entre as taxas de recorrência nos dois grupos após um período de seguimento de 60 meses.⁶⁶

Por fim, Vranic et. al⁶⁷ realizaram um ensaio clínico não randomizado comparando a ligadura de veias perforantes com a técnica de Cockett associada a compressão com curativo de bandagem única ao tratamento compressivo isolado. Verificaram uma taxa de cicatrização de 70% para o grupo cirúrgico e 30% para o grupo submetido apenas à compressão (HR 2,11; IC 95% 1,18-3,76; $p < 0,001$).⁶⁷ Apesar de apresentar uma importante diferença estatística entre os grupos, os resultados desse estudo devem ser avaliados com cautela devido ao grande número de possíveis vieses derivados de seu desenho não randomizado e ausência de dados referentes às características basais dos grupos experimentais.

Com o advento das técnicas cirúrgicas minimamente invasivas para o tratamento da insuficiência venosa superficial, houve um crescente interesse em utiliza-las para o tratamento dos portadores de úlcera venosa, especialmente porque essas técnicas podem ser realizadas sem anestesia ou com anestesia local e propiciam um melhor acesso às veias que se encontram em áreas com alterações tróficas de pele, como a dermatite ocre, lipodermatosclerose e no próprio leito ulcerado.

A eficácia de uma dessas técnicas, a UGFS, foi comparada prospectivamente com a cirurgia convencional (ligadura da JSF seguida por safenectomia, flebectomia de tributárias e

ligadura de veias perforantes insuficientes) por Campos Jr. et. al em um RCT com 49 pacientes portadores de úlcera venosa. As taxas de cicatrização após 1 ano de seguimento foram semelhantes entre o grupo submetido a cirurgia convencional (100%) e o grupo submetido a UGFS (91,3%, $p=0,19$).⁶⁸⁻⁶⁹

Outro RCT com 44 participantes comparou o tratamento com UGFS associado a compressão com bandagens de 4 camadas à terapia de compressão isolada. Após 24 semanas de seguimento, a taxa de cicatrização foi de 92% para os pacientes tratados com espuma e 85% para os submetidos apenas à compressão ($p=0,72$).⁷⁰

Viarengo et. al publicaram em 2007 um ensaio clínico prospectivo comparando o tratamento com ablação endovenosa das veias safenas com laser 980-nm associado a terapia compressiva utilizando bandagem elástica de única camada ou bota de Unna e o tratamento com terapia compressiva isolada. Foram selecionados 52 pacientes, 27 para o grupo cirúrgico e 25 para o grupo submetido a compressão isolada, os quais foram seguidos por 12 meses. As taxas de cicatrização foram de 81,5% e 24%, respectivamente ($p<0,001$) e não houve nenhum caso de recorrência entre os pacientes operados. No grupo submetido apenas à terapia compressiva, a taxa de recorrência foi de 44,4%.⁷¹ Apesar de se intitular randomizado, este estudo apresentou importante falha metodológica em seu processo de aleatorização, o que impossibilitou sua inclusão em metanálises posteriores.⁷²

A ablação endovenosa com laser também foi avaliada por um estudo retrospectivo caso-controle com 95 participantes com úlceras que foram divididos em 3 grupos: os que possuíam insuficiência isolada da VSM e foram submetidos a ablação da mesma; os que possuíam insuficiência da VSM associada a insuficiência de veias perforantes, porém foram submetidos apenas à ablação da VSM; e aqueles que possuíam insuficiência de VSM e perforantes e foram submetidos a ablação de ambas. A taxa de cicatrização foi significativamente maior nos grupos em que todas as veias que eram insuficientes foram tratadas (71% para ablação de VSM e perforantes) em comparação ao grupo em que as veias perforantes insuficientes foram deixadas no membro (33%; $p=0,001$).⁷³ Esse achado corrobora com as teorias preconizadas anteriormente sobre a influência da insuficiência das veias perforantes na fisiopatologia das úlceras venosas.⁹⁻¹¹

Outro estudo publicado em 2013 utilizou uma técnica cirúrgica mista, com ablação das veias safenas insuficientes utilizando radiofrequência associada a UGFS em veias perforantes insuficientes associada a compressão com curativo compressivo multicamadas, comparando-a com o mesmo regime de compressão isolado. Foi um estudo retrospectivo tipo caso-controle com 86 pacientes portadores de 95 úlceras venosas ativas. Foi observado um menor tempo de

cicatrização no grupo submetido ao tratamento cirúrgico (7,9 semanas) em comparação com o grupo submetido apenas ao tratamento compressivo (22 semanas; $p < 0,001$), além de uma menor taxa de recorrência após 12 meses de seguimento (35,4% *versus* 63,8%, respectivamente; $p = 0,004$).⁷⁴

Uma revisão sistemática sobre a influência da ablação endovenosa na cicatrização e recorrência das úlceras venosas foi publicada pela Cochrane Database em 2013. Todavia, os autores não encontraram RCT relevantes sobre o tema.⁷²

O presente estudo foi então desenhado para investigar se a RFA das veias safenas e perfurantes insuficientes poderia aumentar as taxas de cicatrização e diminuir as taxas de recorrência das úlceras venosas.

Durante o desenvolvimento do presente estudo, um grupo de pesquisadores do *Imperial College of London* na Inglaterra iniciou um RCT com desenho semelhante, que foi publicado recentemente.⁷⁵ Esse estudo, intitulado “*The Early Venous Reflux Ablation*” (EVRA), randomizou 450 pacientes com úlceras venosas recentes (com aparecimento inferior a 6 meses) em dois grupos experimentais: o primeiro grupo recebeu o tratamento compressivo associado ao tratamento do refluxo venoso dos sistemas superficial e perfurante realizado até, no máximo, 2 semanas após a randomização e o segundo grupo, recebeu o tratamento compressivo por 24 semanas e, se após esse período a úlcera permanecesse ativa, foi realizado o tratamento do refluxo venoso. O tratamento do refluxo venoso foi realizado com RFA ou EVLA em 31,7% dos casos, UGFS em 49,6%, associação entre ablação térmica e UGFS em 12,1%, MOCA em 12,1% e MOCA associada a UGFS em 1,3%.

A taxa de cicatrização após 24 semanas foi maior no grupo que recebeu a ablação precoce do refluxo venoso (85,6%) em relação ao grupo que recebeu apenas o tratamento compressivo (76,3%) (HR 1,38; IC 95% 1,13-1,68; $p = 0,001$). Após 1 ano de seguimento, as taxas de cicatrização se aproximaram, 93,8% e 85,8% respectivamente, e as taxas de recorrência foram semelhantes (11,4% *versus* 16,5%) mostrando o efeito positivo do tratamento do refluxo venoso em qualquer ponto do seguimento. Porém, o tempo livre de úlcera no mesmo período foi maior para o grupo que foi abordado precocemente (306 dias) em comparação com o grupo em que os procedimentos foram adiados para 6 meses após o início da terapia compressiva (278 dias; $p = 0,002$), demonstrando que o tratamento precoce do refluxo venoso permite que o paciente fique mais tempo livre da convivência com uma úlcera venosa em seus membros inferiores.

2. OBJETIVO

Analisar o efeito da ablação endovenosa com radiofrequência das veias safenas e perfurantes insuficientes associado ao tratamento compressivo em portadores de úlcera venosa ativa em comparação com o tratamento compressivo isolado, considerando os seguintes aspectos:

- a) a taxa de recorrência das úlceras num período de acompanhamento de 12 meses;
- b) a taxa de cicatrização das úlceras venosas após 6, 12 e 24 semanas e velocidade de cicatrização das úlceras;
- c) o impacto na qualidade de vida, definido pelos escores de qualidade de vida em saúde geral e específicos para a doença tratada;
- d) o impacto econômico para o sistema de saúde, definido pelo cálculo do custo total por procedimento e pelas medidas da Razão de Custo-Efetividade Incremental e da Razão Custo-Utilidade Incremental.

3. MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico prospectivo controlado e randomizado, com alocação dos participantes em dois grupos experimentais, realizado no ambulatório de doenças venosas do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

O protocolo de pesquisa foi revisado e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPEsq) do HCFMUSP em 01/10/2014 (parecer consubstanciado número 858.268) (anexo 1). Todos os participantes foram devidamente orientados sobre as circunstâncias as quais seriam submetidos e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 2) antes de sua inclusão no estudo, de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki.⁷⁶

A elaboração do protocolo de pesquisa seguiu as recomendações do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)⁷⁷ e foi registrado na base de dados do *Clinicaltrials.gov*, sob o código NCT03293836.

O estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) através de auxílio à pesquisa – regular (processo número 2015/17004-4). O termo de outorga do auxílio encontra-se disponível no anexo 3. A instituição financiadora não teve participação direta na elaboração do protocolo de pesquisa, bem como na coleta, análise ou interpretação dos dados.

3.2 SUJEITOS ESTUDADOS E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram estudadas pessoas portadoras de úlcera venosa em membros inferiores com insuficiência venosa primária do sistema venoso superficial e perfurante, associado ou não à refluxo no sistema venoso profundo, o que corresponde a aproximadamente 60% dos casos de úlcera venosa⁷⁸⁻⁸⁰. Optamos por excluir os portadores de síndrome pós-trombótica e/ou obstrução do sistema venoso profundo com o objetivo de obter uma amostra de participantes mais homogênea, já que esse perfil de paciente apresenta diferente mecanismo fisiopatológico⁸¹⁻⁸³, o que altera a história natural e evolução de suas úlceras.

3.2.01 Critérios de inclusão:

- a) idade entre 18 e 80 anos;
- b) assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido;
- c) presença de úlcera venosa aberta há mais de 4 semanas entre o joelho e o maléolo;
- d) índice tornozelo-braquial (ITB) maior ou igual a 0,9;
- e) insuficiência de veia safena, magna ou parva, associada a insuficiência de, ao menos, uma veia perforante em exame de ultrassom Doppler prévio;
- f) área ulcerada total no membro avaliado menor que 30 cm².

3.2.02 Critérios de não inclusão:

- a) presença de tromboflebite de veias safenas ao ultrassom Doppler;
- b) presença de oclusão ou obstrução do sistema venoso profundo ao ultrassom Doppler;
- c) ausência de insuficiência da VSM ou da veia safena parva (VSP) ao ultrassom Doppler;
- d) ausência de insuficiência de veia perforante ao ultrassom Doppler;
- e) história pessoal prévia de trombose venosa profunda (TVP);
- f) ausência de condições clínicas para terapia cirúrgica mesmo sob anestesia local;
- g) área ulcerada total no membro avaliado maior que 30 cm²;
- h) suspeita de outras causas para a úlcera ou suspeita de degeneração maligna;
- i) ausência de condições de deambular;
- j) gravidez;
- k) doença arterial periférica concomitante, definida como ITB menor que 0,9;
- l) diâmetro máximo das veias safenas acima de 12 mm;
- m) grave anquilose talo-crural.

3.3 CÁLCULO DA AMOSTRA

Os valores de referência para os cálculos de tamanho amostral foram obtidos em estudos anteriores que compararam o tratamento cirúrgico e o tratamento com curativo compressivo

isolado.^{62, 64, 84} O estudo ESCHAR concluiu que não houve diferença estatisticamente significativa entre as taxas de fechamento de ferida, porém houve diferença de 25% nas taxas de recorrência em 52 semanas entre os grupos estudados.⁶⁴

Sendo assim, os cálculos foram feitos em função da diferença esperada em taxa de recorrência da úlcera venosa.

De acordo com estudo considerado acima⁶⁴, é esperado que cerca de 10 a 20% dos pacientes não apresentem cicatrização no decurso experimental. Além disso, é praxe adicionar 10% sobre o valor calculado de tamanho amostral a título de perdas diversas (não-aderência protocolar, óbitos, intrusões não-antecipadas, etc.).

Dessa forma, considerando um poder de teste de 90% ($\beta=0,10$) e nível de significância de 95% ($\alpha=0,05$), temos o tamanho de amostra efetivo de 34 sujeitos por grupo experimental. Assumindo a taxa de perda arbitrada de 10%, temos uma amostra efetiva final de 75 participantes.

Nos casos em que havia a presença de úlceras venosas em ambos os membros inferiores, foram considerados para análise apenas os dados referentes ao membro declarado como pior pelo sujeito da pesquisa.

3.4 AVALIAÇÃO INICIAL DOS SUJEITOS

Após a elegibilidade ser confirmada, os participantes foram submetidos a anamnese e o exame clínico completo, à medida do índice tornozelo-braquial e ao exame de ultrassom com Doppler venoso. Foram computados a idade, sexo, peso, comorbidades, índice de massa corporal (IMC), e o índice do *Venous Clinical Severity Score* (VCSS)⁸⁵ entre outras informações.

Foi fornecido ao paciente uma apostila com explicação sobre a doença, descrição dos procedimentos e orientações (anexo 4).

Todas as lesões foram fotografadas e a área da úlcera foi calculada através do software AnalyzingDigitalImages® (Global Systems Science, Lawrence Hall of Science at University of California at Berkeley, EUA), como está demonstrado na figura 1.

O exame de ultrassom Doppler foi realizado por médicos colaboradores do Instituto de Radiologia do HCFMUSP de forma independente. O exame foi realizado com o paciente em pé, e foi considerado refluxo, quando apresentava, após a compressão, um fluxo invertido maior que 500 milissegundos para VSM, VSP, veia femoral profunda, veias tibiais e veias perfurantes.

Para as veias femoral e poplítea, o valor de corte para insuficiência foi de 1 segundo.¹⁶. A análise ultrassonográfica foi documentada através de cartografia venosa padronizada, que compunha a ficha de coleta de dados (anexo 5).

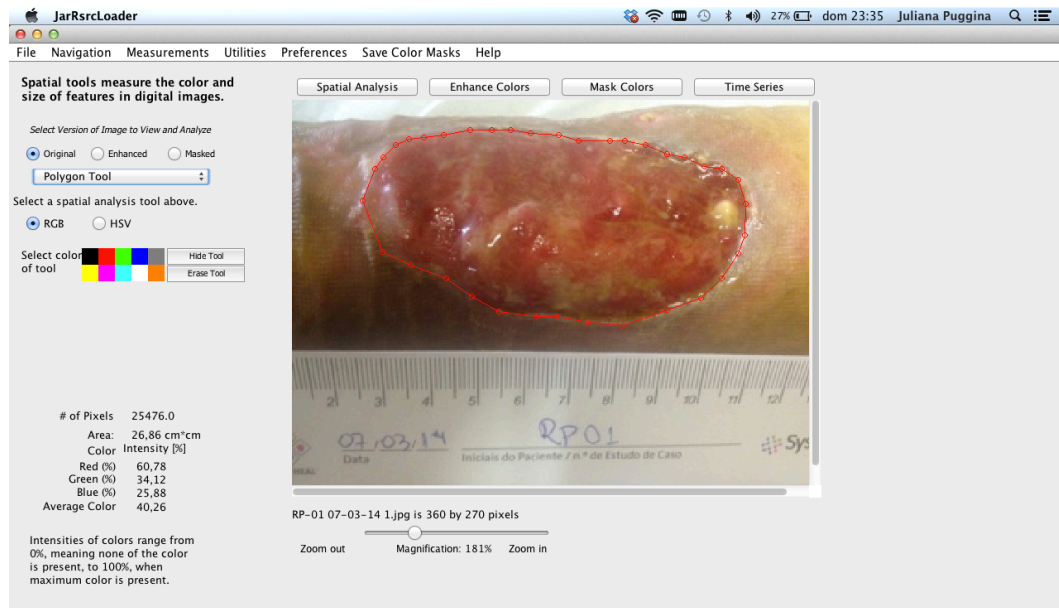


Figura 1 – Exemplo de cálculo de área através de fotografia digital contendo todo o perímetro da úlcera comparada a uma régua centimetrada utilizando o software gratuito AnalyzingDigitalImages®.

3.5 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA E CUSTO-EFETIVIDADE

Os sujeitos foram também avaliados pela equipe de psicologia da Disciplina de Cirurgia Vasculiar e Endovascular do HCFMUSP, onde foram submetidos a análise de capacidade intelectual e psíquica para adesão ao tratamento e foram aplicados os questionários de avaliação de qualidade de vida. Foram selecionados para análise desse parâmetro os seguintes instrumentos internacionais, devidamente traduzidos e culturalmente adaptados para a população brasileira: como avaliador de qualidade de vida geral relacionada à saúde foi utilizado o *The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)*⁸⁶⁻⁸⁷, e como avaliador de qualidade de vida em saúde especificamente relacionada com a úlcera venosa foi utilizado o *Charing Cross Venous Leg Ulcer Questionnaire (CCVLUQ)*⁸⁸⁻⁸⁹. Além da avaliação inicial, os sujeitos foram submetidos a nova avaliação de qualidade de vida após 2 semanas do início do tratamento e após a cicatrização da úlcera.

Ambos os índices de qualidade de vida utilizados vão de 0 a 100. Porém, no caso do SF-36, o escore 0 é o pior estado de saúde possível e o escore 100 é o perfeito estado de saúde e

no caso do CCVLUQ ocorre o inverso, 100 é o pior estado de saúde relacionado com a úlcera venosa e 0 é a ausência de alteração no estado de saúde relacionada com a presença da úlcera.

Além dos aspectos clínicos e do incremento na qualidade de vida dos sujeitos, foi também realizada análise econômica das intervenções através da perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) o que inclui a mensuração dos custos diretos associados ao tratamento. Os custos indiretos relacionados com o cuidado diário do paciente portador de úlcera, incluindo ainda a perda de dias de trabalho do doente e seu cuidador foram excluídos dessa análise.

A análise econômica foi apresentada através das medidas da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI), que reflete o incremento no custo financeiro por úlcera venosa fechada e da Razão Custo-Utilidade Incremental (RCUI), que reflete o incremento no custo financeiro por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) [do inglês *Quality-Adjusted Life Years*].⁹⁰

A RCEI foi calculada pela fórmula:

$$\text{RCEI} = (\text{Cexp} - \text{Cctr}) / (\text{Eexp} - \text{Ectr})$$

onde Cexp e Cctr são, respectivamente, o custo médio do tratamento no grupo experimental e do tratamento no grupo controle, e Eexp e Ectr representam as efetividades médias dos tratamentos nos grupos experimental e controle, considerando como unidade de medida o número de úlceras fechadas.

A RCUI foi calculada pela fórmula:

$$\text{RCUI} = (\text{Cexp} - \text{Cctr}) / (\text{QALYexp} - \text{QALYctr})$$

onde Cexp e Cctr são, respectivamente, o custo médio do tratamento no grupo experimental e do tratamento no grupo controle, e QALYexp e QALYctr representam a média dos anos de vida ajustados pela qualidade após os tratamentos nos grupos experimental e controle.

Os custos diretos incluem os honorários da equipe médica e de enfermagem envolvida nos procedimentos, custo dos materiais utilizados, custo de exames de ultrassom Doppler realizados e os custos relacionados às intercorrências: uso de antibióticos, uso de outros materiais no curativo (ex. carvão ativado), internação, exames laboratoriais, consultas médicas extras.

Para valoração dos custos diretos, foi utilizada a Tabela Unificada de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Medicamentos Especiais do SUS.⁹¹ Para os materiais não

incluídos nesta tabela, foi utilizado valor vigente no mercado constante na tabela Simpro edição 119 (período de vigência 18/09/2018 a 12/11/2018).

Como o horizonte temporal do estudo foi de 12 meses, nem os custos e nem os benefícios de saúde (úlceras fechadas e QALY) sofreram descontos.

Para a análise de custo-utilidade foi utilizado o SF-36 como descritor do estado de saúde, ajustado pelo algoritmo *The six-dimensional health state short form (SF-6D)*, validado para a população brasileira, que gera os índices de *utility* usados para o cálculo dos QALY.⁹²

O limiar de disposição a pagar representa o máximo por QALY que o pagador do serviço de saúde está disposto a desembolsar pela terapia alternativa. O governo brasileiro ainda não possui um limiar oficial, sendo, assim, definimos como “muito custo-efetivo” quando o limiar estivesse abaixo de 1/2 produto interno bruto (PIB) *per capita* (R\$ 15.793,50), “custo-efetivo” quando estivesse abaixo de 3 vezes o PIB *per capita* (R\$ 94.761,00) e “não custo-efetivo” quando estivesse acima de 3 vezes o PIB *per capita* seguindo orientação de publicações anteriores.⁹³ De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o PIB *per capita* em 2017 (divulgado em 01 de março de 2018) foi de R\$ 31.587,00.⁹⁴

3.6 RANDOMIZAÇÃO E MASCARAMENTO

Foi realizada randomização estratificada dos sujeitos em dois grupos:

- a) Grupo controle (CR): em que foi realizada a terapia compressiva isolada com curativo compressivo multicamadas;
- b) Grupo experimental (RF): em que foi realizada a terapia compressiva associada à RFA das veias insuficientes do sistema venoso superficial e perfurante.

Os grupos foram estratificados de acordo com a duração (menor ou igual a 6 meses e maior que 6 meses) e o tamanho da úlcera (menor ou igual a 5 cm² e maior que 5 cm²), considerando que estes são conhecidos preditores de sucesso para cicatrização das úlceras venosas.⁹⁵

A operação de randomização foi realizada por um estatístico independente pertencente ao Laboratório de Investigações Médicas 1 (LIM-1) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) através de randomização computadorizada remota e entregue ao grupo

de pesquisadores através de mensagens de correio eletrônico ao longo do processo de recrutamento.

Devido à característica das intervenções não foi possível realizar o mascaramento dos grupos de diferentes tratamentos tanto por parte dos sujeitos, quanto por parte dos pesquisadores.

3.7 DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

3.7.01 Curativo compressivo multicamadas

Tanto os participantes do grupo experimental quanto os participantes do grupo controle foram tratados com curativo compressivo multicamadas, trocado semanalmente até a cicatrização da úlcera. Foi utilizado kit para curativo compressivo de duas camadas Urgo K2[®] (Urgo Medical, Chênove, France). Para os participantes do grupo experimental, a terapia compressiva se iniciou apenas após a intervenção cirúrgica.

Os curativos foram realizados pelos próprios pesquisadores com auxílio da equipe de enfermagem do HCFMUSP, seguindo as recomendações de consensos internacionais.²⁹ O processo de curativo era composto dos seguintes passos:

- a) Limpeza da úlcera através de irrigação com cloreto de sódio a 0,9%;
- b) Desbridamento de fibrina e outras porções desvitalizadas com lâmina de bisturi número 15, utilizando técnica asséptica, após anestesia local com cloridrato de lidocaína geléia 2%;
- c) Hidratação e proteção da pele íntegra ao redor da úlcera com óleo a base de ácidos graxos essenciais (AGE) ou creme barreira Cavilon[®] (3M Corporate, Maplewood, Minnesota, EUA)
- d) Aplicação de gaze de rayon embebida em AGE, diretamente sobre o leito da úlcera; (figura 2)
- e) Aplicação de camada de material absorvente como gaze hidrófila, com objetivo de absorção dos exsudatos e proteção das proeminências ósseas. Nos casos em que a quantidade de exsudato era excessiva ou em que havia mal cheiro, optamos por utilizar curativo adicional com placa de carvão ativado impregnado com prata;



Figura 2 - Aplicação de curativo primário com gaze de rayon embebida em óleo composto por ácidos graxos essenciais, diretamente sobre o leito da úlcera.

- f) Aplicação de bandagem de curto estiramento composta por poliamida e elastano, com objetivo de compressão, proteção e absorção de exsudato (bandagem KTECH[®], que compõe o kit Urgo K2[®]) (figura 3)
- g) Aplicação de bandagem coesiva de longo estiramento composta por acrílico, poliamida e elastano e material coesivo contendo látex, com objetivo de compressão e fixação do sistema (bandagem KPRESS[®], que compõe o kit Urgo K2[®]) (figura 4).



Figura 3 - Aplicação de bandagem de curto estiramento composta por poliamida e elastano, com objetivo de compressão, proteção e absorção de exsudato.



Figura 4 - Aplicação de bandagem coesiva de longo estiramento composta por acrílico, poliamida e elastano e material coesivo contendo látex, com objetivo de compressão e fixação do sistema.

Esta proposta de curativo multicamadas foi escolhida pois representa um tratamento local e compressivo de alta qualidade, com resultados superiores em comparação a outros tipos de curativo compressivos, como os de camada única.⁵³

3.7.02 Ablação das veias safenas e perforantes por radiofrequência

Os participantes randomizados para o tratamento cirúrgico foram operados em caráter ambulatorial sob técnica asséptica padrão e anestesia local tumescente. A técnica utilizada foi a ablação endovenosa percutânea por radiofrequência das veias safenas e das veias perforantes insuficientes, guiada por imagem ultrassonográfica. Todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo pesquisador, que possuía experiência na realização do procedimento, com mais de 20 casos prévios operados.

Antes da preparação da pele, o aparelho de ultrassom Doppler (MTurbo[®] com transdutor linear L38 5-10 MHz; SonoSite, Bothell, Washington, EUA) foi usado para mapear todas as veias safenas e perforantes insuficientes e marcar com caneta hidrográfica os locais de acesso e trajetos venosos a serem tratados.

Todas as veias perforantes insuficientes, independentemente do diâmetro, foram tratadas utilizando o cateter estilete ClosureRFS[®] (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, EUA) (figura 5).



Figura 5 – Cateter estilete Medtronic ClosureRFS® para ablação térmica por radiofrequência de veias perfurantes. (fonte: Medtronic)

Após preparo estéril padrão e delimitação do campo operatório, a veia perfurante foi localizada, utilizando imagem ultrassonográfica, e uma pequena incisão com lâmina de bisturi número 11 foi realizada, após anestesia local tumescente com lidocaína a 1%. O estilete foi introduzido através da incisão e avançado para a veia perfurante até o nível da fáscia muscular. Depois disso, o estilete foi conectado ao gerador de radiofrequência ClosureRFG® (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, EUA) (figura 6). A posição correta do estilete foi confirmada através dos seguintes pontos: a evidente imagem ultrassonográfica, a saída de sangue pelo orifício do cateter e a impedância abaixo de 400 ohms, medida pelo gerador de radiofrequência.

Uma solução tumescente foi então infiltrada em torno da perfurante para proteger a pele e veias profundas, além de propiciar compressão da veia perfurante a ser tratada, aumentando o contato da parede da veia e a ponta do cateter. Esta solução foi adaptada daquela originalmente descrita por Klein para lipossucção, respeitando-se a dose máxima de 10mg/kg de lidocaína.⁹⁶



Figura 6 – Aparelho gerador de radiofrequência Medtronic ClosureRFG® utilizado para ablação térmica de veias safenas e perforantes. (fonte: Medtronic)

A energia de radiofrequência foi então entregue à parede da veia durante quatro minutos, um minuto para cada quadrante. Após a ablação dos quatro quadrantes, o cateter estilete foi tracionado através do trajeto da veia, objetivando a oclusão de todo o trajeto da veia. Após o procedimento, a oclusão da veia perforante foi confirmada pela ausência de fluxo sanguíneo na avaliação com ultrassom Doppler. Nos casos em que não foi evidenciada a oclusão da veia, o procedimento foi repetido.

Após o tratamento das perforantes, foi iniciado o tratamento das veias safenas insuficientes. A veia safena foi acessada pela técnica descrita por Seldinger⁹⁷, utilizando agulha de punção 18G, fio guia metálico e um introdutor valvulado 7 Fr (Cook Medical, Brisbane, Austrália). O cateter ClosureFast® (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, EUA) (figura 7) foi introduzido, através do introdutor, no interior na veia safena, e sua extremidade distal foi posicionada 2 cm abaixo da JSF (distal à veia epigástrica superficial) ou safeno-poplítea (figura 8). O acesso à VSM foi realizado na transição dos terços proximal e médio da perna e o acesso VSP foi realizado na transição dos terços médio e distal da perna.

Foi, então, realizada a infiltração da solução tumescente ao longo da fâscia safena sob orientação ultrassonográfica para obtenção da compressão venosa. A posição da extremidade distal do cateter foi confirmada e sua extremidade proximal conectada ao gerador de radiofrequência. O paciente foi colocado em posição de Trendelenburg, e a pressão manual direta foi então aplicada à pele sobre a veia, para melhorar o contato entre o eletrodo do cateter

e a parede da veia. Dois ciclos de ablação de 20 segundos foram realizados no segmento da JSF ou JSP. Em seguida, um ciclo foi realizado para cada segmento de 7 cm de comprimento.



Figura 7 – Cateter Medtronic ClosureFast® para ablação térmica por radiofrequência de veias do sistema superficial, incluindo as veias safenas. (fonte: Medtronic)

Após a intervenção, foi aplicado o curativo compressivo multicamadas, de acordo com a técnica descrita acima, e uma atadura de crepe foi aplicada no segmento de coxa de forma compressiva. Os participantes foram orientados a retirar a compressão com atadura de crepe após 48 horas, mantendo o curativo compressivo abaixo do joelho até o retorno pós-operatório realizado após 7 dias. Foram encorajados a caminhar o mais frequentemente possível e a retornar às atividades normais quando se sentissem aptos a fazê-lo.

Os pacientes foram submetidos a exame de ultrassom Doppler de controle com uma semana, trinta dias, três meses e um ano. Aqueles que mantiveram perfurantes incompetentes, verificadas na avaliação ultrassonográfica após trinta dias da cirurgia, foram submetidos a novo procedimento de ablação até que todas as perfurantes incompetentes estivessem ocluídas.



Figura 8 – Posicionamento do cateter de radiofrequência no interior da veia safena magna para realização da ablação térmica endovenosa.

3.8 SEGUIMENTO PÓS INTERVENÇÃO

Após o fechamento da úlcera, foi fornecido ao participante do estudo uma meia elástica de compressão 30-40 mmHg com cobertura até o joelho (3/4) (Sigvaris Basic, Sigvaris, Winterthur, Suíça). Os pacientes foram orientados a utilizar a meia diariamente, desde o momento do despertar até o momento do descanso noturno.

Foi realizada revisão clínica semanal, com mensuração fotográfica da área da ferida até o momento da cicatrização, e a partir daí trimestralmente até o primeiro ano.

Duas semanas após o início do tratamento e após a cicatrização, os sujeitos foram submetidos a nova avaliação de qualidade de vida. Ao final do período de 12 meses, foi realizado levantamento dos custos diretos para cada participante.

3.9 DESFECHOS ESPERADOS

3.9.01 Desfecho primário

- a) taxa de recorrência de úlcera em 12 meses.

3.9.02 Desfechos secundários

- a) taxa de cicatrização da úlcera em 6, 12 e 24 semanas;
- b) velocidade de cicatrização;
- c) índices do VCSS pré e pós-intervenção;
- d) eventos adversos associados aos métodos: infecção, flebite, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, necessidade de internação;
- e) índices do SF-36 pré-intervenção, 2 semanas pós intervenção e após a cicatrização da úlcera;
- f) índices do CCVLUQ pré-intervenção, 2 semanas pós intervenção e após a cicatrização da úlcera;
- g) custos diretos de cada intervenção;
- h) RCEI;
- i) RCUI.

Foram consideradas como cicatrizadas as úlceras que apresentarem completa re-epitelização de seu leito e ausência de área com exposição de tecido de granulação. Foram consideradas como recorrência aquela úlcera que já haviam cicatrizado e apresentaram nova área de quebra da barreira epitelial durante o seguimento.

3.10 COLETA E REGISTRO DOS DADOS

Os dados coletados durante a avaliação inicial, intervenção e seguimento, avaliação de qualidade de vida e avaliação econômica foram registrados em fichas de coleta de dados previamente testadas (anexo 5).

Os dados foram tabulados no software Excel® (Microsoft, Redmond, Washington, EUA) para posterior análise estatística.

3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises foram realizadas seguindo o princípio de intenção de tratar, e foi utilizado o software SPSS® Statistics 25 (IBM – Armonk, New York, USA) para todas as análises.

As variáveis categóricas foram apresentadas descritivamente em frequências absolutas (n) e relativas (%) e analisadas comparativamente pelo teste do qui-quadrado de Pearson.

Foi realizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk e o teste de igualdade das variâncias de Levene para avaliação das curvas de distribuição das variáveis numéricas contínuas e discretas.

As variáveis numéricas contínuas e discretas de distribuição normal, como o VCSS pré e pós intervenção, foram apresentadas descritivamente como médias \pm desvio padrão e foram comparadas utilizando o teste t de Student.

Para as variáveis não paramétricas, como os escores dos instrumentos de qualidade de vida e o custo de tratamento, foram apresentada descritivamente como medianas e intervalo interquartil e foram utilizados o Teste U de Mann-Whitney para comparação de duas amostras independentes e o teste dos pontos sinalizados de Wilcoxon para as comparações intra-grupos.

As diferenças nas taxas de cicatrização e recorrência foram apresentadas através de curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparadas pelo teste Log-Rank. As medidas de risco, como as taxas de risco (*Hazard Ratio*, HR), foram apresentadas com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e estimadas através do modelo de Cox.

Foram considerados estatisticamente significantes, os valores com $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

Entre janeiro de 2015 e agosto de 2017 foram selecionadas 77 pessoas elegíveis para participação no estudo.

Após avaliação inicial, 10 sujeitos foram excluídos do protocolo de pesquisa por apresentarem características clínicas ou ultrassonográficas não compatíveis com os critérios de inclusão ou presentes nos critérios de não inclusão. Foram eles: 1 sujeito excluído por ausência de condições clínicas para realização da intervenção cirúrgica; 1 sujeito excluído por grave anquilose de tornozelo; 1 sujeito por apresentar sinais ultrassonográficos de trombose venosa profunda prévia; 1 sujeito por apresentar sinais ultrassonográficos de tromboflebite de veia safena; 5 sujeitos por ausência de veias perfurantes insuficientes ao ultrassom Doppler; e 1 sujeito por ausência de insuficiência da veia safena ao ultrassom Doppler.

Apesar da pré-seleção dos sujeitos já incluir análise de exames de ultrassom Doppler realizados em outros serviços, nos quais havia ausência de trombose ou tromboflebite e presença de insuficiência de veia safenas e perfurantes, quando o exame foi repetido durante a execução do protocolo de pesquisa, houve discrepância entre os achados em 8 sujeitos.

Houve também alguns casos excluídos devido a cicatrização da lesão antes do início da intervenção. Foram 6 sujeitos excluídos devido a este fato. Outros 3 sujeitos foram excluídos pois houve um aumento na área da úlcera para mais de 30 cm², também no intervalo entre a inclusão do protocolo e a randomização. Para minimizar esse problema, a equipe de pesquisa determinou que o recrutamento de novos sujeitos somente iria acontecer se houvesse disponibilidade imediata de tratamento. Os casos que não fossem tratados imediatamente, aguardariam em fila de espera para inclusão no protocolo, ou, caso desajassem, eram encaminhados para outras modalidades de tratamento.

Outros 2 sujeitos foram excluídos do protocolo devido a desistência por motivos pessoais.

Portanto, o número final de sujeitos analisados foi de 56 indivíduos, 27 indivíduos randomizados para o grupo experimental e 29 indivíduos randomizados para o grupo controle (gráfico 1).

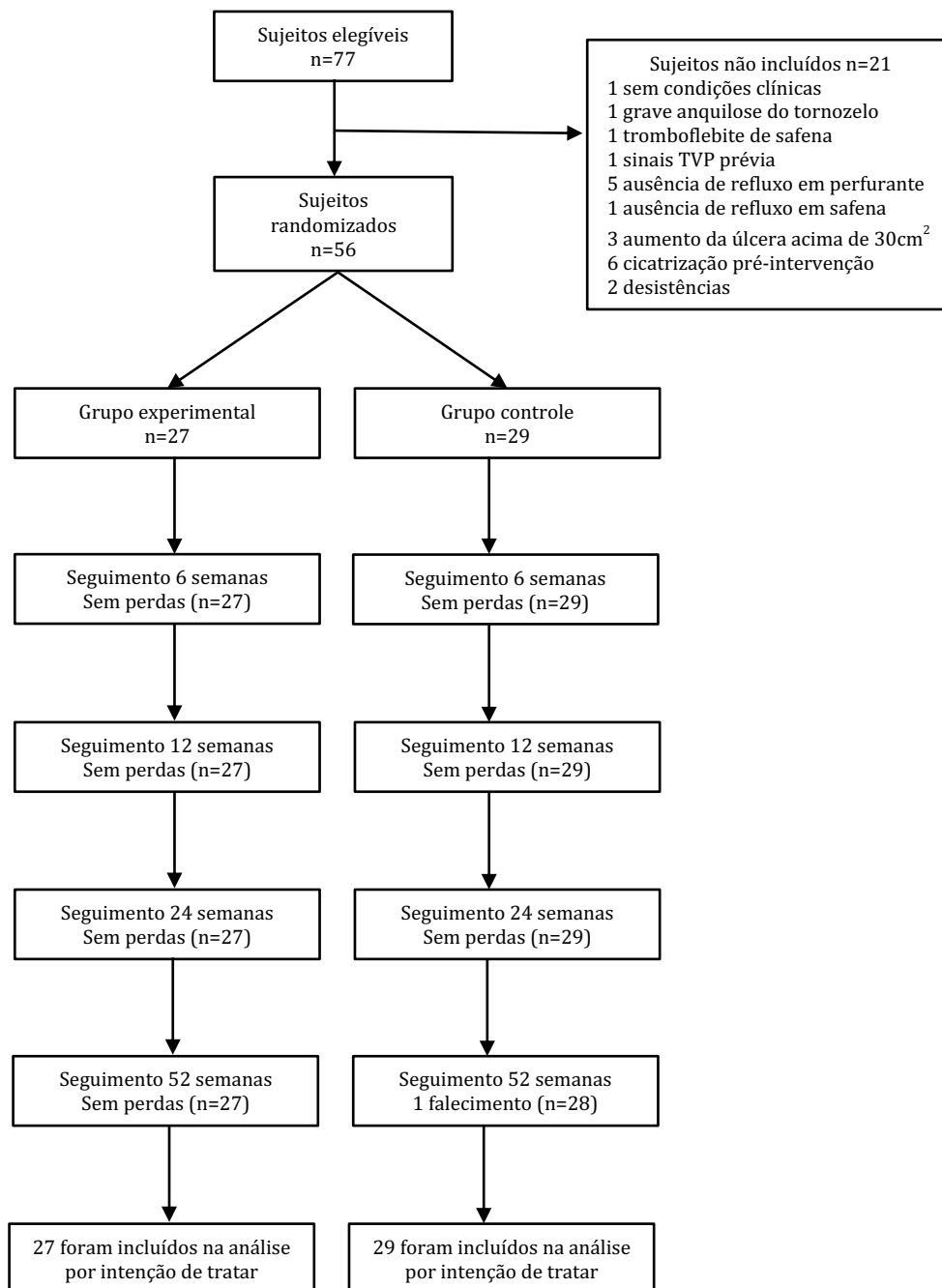


Gráfico 1 – Diagrama de fluxo do estudo seguindo os preceitos do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT). A progressão do número de participantes ao longo do estudo está indicada no diagrama como número absoluto (n) para cada grupo estudado.

As características demográficas dos sujeitos, tais como idade, sexo, comorbidades, índice de massa corpórea, tamanho e duração da úlcera, entre outros, foram semelhantes estatisticamente, como mostrado na Tabela 1. Isso demonstra que o processo de randomização foi capaz de determinar grupos homogêneos e comparáveis.

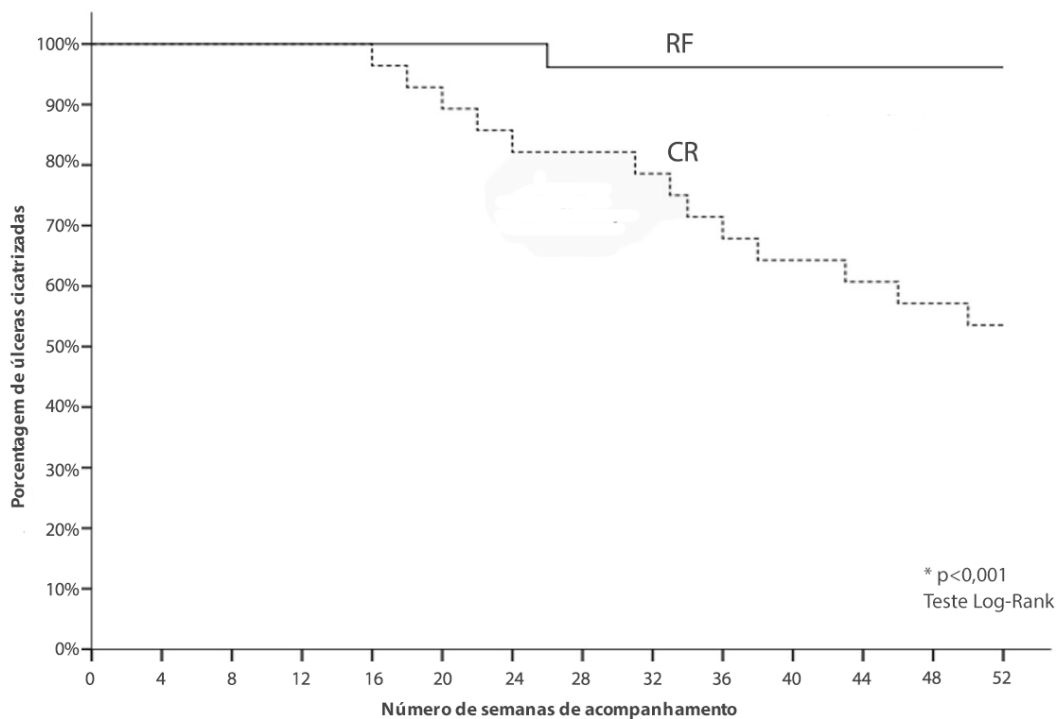
	Grupo Experimental	Grupo Controle	p
Participantes	27 (48,21%)	29 (51,78%)	1 ^a
Gênero			
Masculino	7 (25,9%)	8 (27,6%)	0,857 ^a
Feminino	20 (74,1%)	21(72,4%)	
Idade (anos)	53,48±12,73	54,06±11,70	0,858 ^b
Membro ulcerado			
Direito	12 (44,4%)	15 (51,72%)	0,586 ^a
Esquerdo	15 (55,5%)	14 (48,3%)	
Bilateral	4 (14,8%)	4 (13,8%)	
Doenças associadas			
Hipertensão	12 (44,4%)	14 (48,3%)	0,774 ^a
Diabetes	6 (22,2%)	6 (20,7%)	0,889 ^a
Tabagismo	1(3,7%)	2 (6,9%)	0,596 ^a
IMC (kg/m ²)	29,35±5,51	29,88±4,67	0,701 ^b
Tempo de úlcera (meses)	61,74±100,09	59,13±92,72	0,920 ^b
Área ulcerada total (cm ²)	8,60±7,13	8,92±13,72	0,913 ^b
VCSS pré-intervenção	17,33±3,70	17,55±3,16	0,813 ^b
Avaliação ultrassonográfica			
Insuficiência de VSM	25 (92,6%)	28 (96,5%)	0,511 ^a
Insuficiência de VSP	5 (18,5%)	6 (17,2%)	0,838 ^a
Insuficiência de sistema profundo	4 (14,8%)	4 (13,8%)	0,913 ^a
Veias perfurantes insuficientes (média)	2,26±1,05	2,10±1,04	0,582 ^b

^a Teste do Qui-Quadrado ^b Teste t de Student

Tabela 1 - Características demográficas dos participantes do estudo. As variáveis categóricas estão apresentadas como número (%) a as variáveis contínuas como média±desvio padrão. IMC, índice de massa corpórea; VCSS, escore de severidade da doença venosa [do inglês, *Venous Clinical Severity Score*]; VSM, veia safena magna; VSP, veia safena parva.

O tempo de seguimento médio dos sujeitos foi de 74 semanas para o grupo experimental e 67 semanas para o grupo controle ($p=0,566$). Houve apenas 1 perda de seguimento dos 12 meses previstos devido à morte de um participante por consequência de doença pulmonar não relacionada com os procedimentos realizados no estudo (comorbidade prévia).

Na análise do desfecho primário, houve apenas um caso de recorrência de úlcera durante o seguimento de 12 meses no grupo experimental (3,7%). Já no grupo controle, 44,8% dos participantes apresentaram recorrência de úlcera durante o mesmo período de acompanhamento (HR 0,083; IC 95% 0,011 – 0,0632; $p<0,001$). O gráfico 2 mostra a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para esta variável.

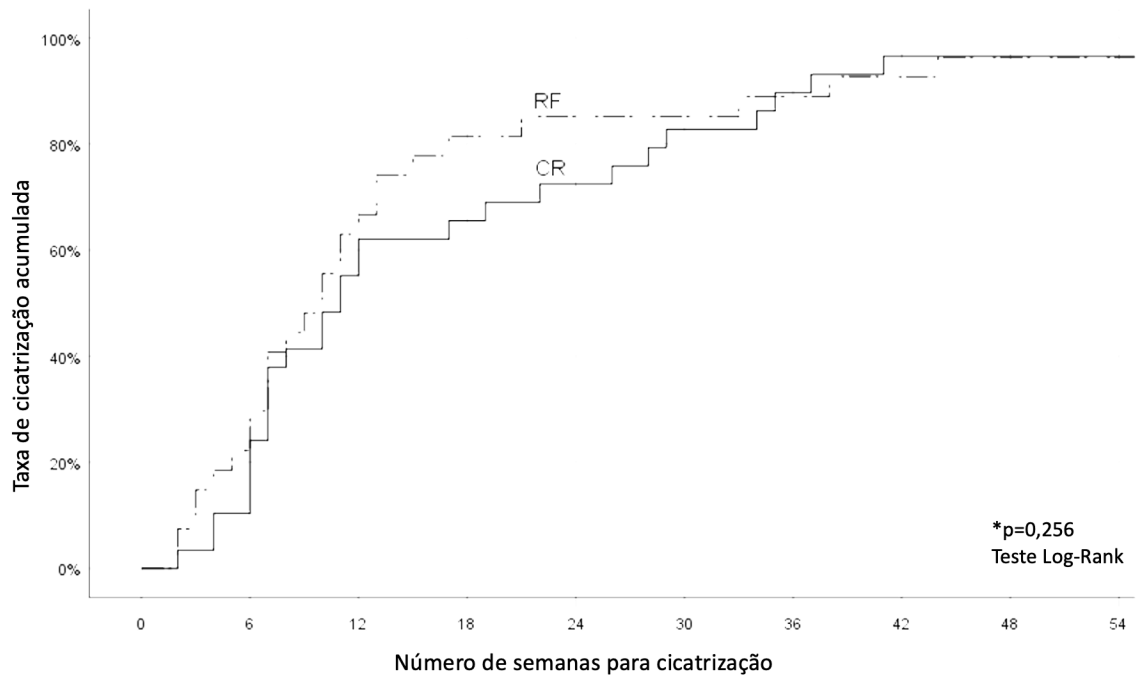


Número de sujeitos em risco

RF	27	27	27	27	27	27	27	26	26	26	26	26	26	26
CR	29	29	29	29	28	26	24	24	23	20	19	18	17	16

Gráfico 2 – Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para taxa de recorrência das úlceras para cada grupo estudado. RF (linha contínua), grupo experimental; CR (linha descontinua), grupo controle.

Com relação às taxas de cicatrização das úlceras, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos após 6 semanas (HR 1,176; IC 95% 0,412 – 3,353; $p=0,762$), 12 semanas (HR 1,259; IC 95% 0,649 – 2,444; $p=0,496$) e 24 semanas (HR 1,390; IC 95% 0,768 – 2,516; $p=0,277$). O gráfico 3 mostra a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para esta variável.



Número de sujeitos em risco

RF	27	20	9	5	4	4	3	2	1	1
CR	29	22	12	10	8	5	3	1	1	1

Gráfico 3 – Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para taxa de cicatrização das úlceras para cada grupo estudado. RF (linha descontinua), grupo experimental; CR (linha contínua), grupo controle.

Apesar da chance de cicatrização não ter sido diferente entre os grupos, a velocidade de cicatrização foi maior no grupo que foi submetido à intervenção com radiofrequência (grupo experimental) $0,739 \pm 0,498 \text{ cm}^2$ por semana comparado com o grupo controle, $0,495 \pm 0,409 \text{ cm}^2$ por semana ($p=0,049$), como pode ser observado no gráfico 4.

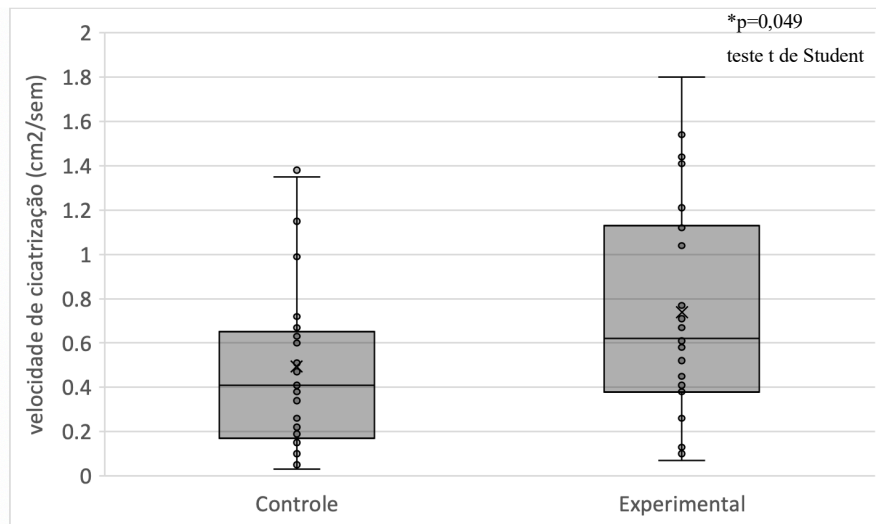


Gráfico 4 – Comparativo entre as velocidades de cicatrização, medidas em centímetros quadrados por semana entre os grupos experimental e controle. Houve diferença estatisticamente significativa pelo teste t de Student ($p=0,049$).

O valor médio do VCSS após o tratamento foi de $8,74 \pm 3,04$ para o grupo experimental, comparado com $11,79 \pm 3,47$ para o grupo controle ($p=0,001$), mostrando um melhor desfecho clínico nos participantes que foram submetidos ao tratamento cirúrgico (gráfico 5).

Gráfico 5 – Comparativo entre os escores do VCSS pré e pós-intervenção. Houve diferença estatisticamente significativa pelo teste T de Student ($p=0,001$) entre as médias do escore pós intervenção. Não houve diferença entre as médias do escore pré-intervenção.

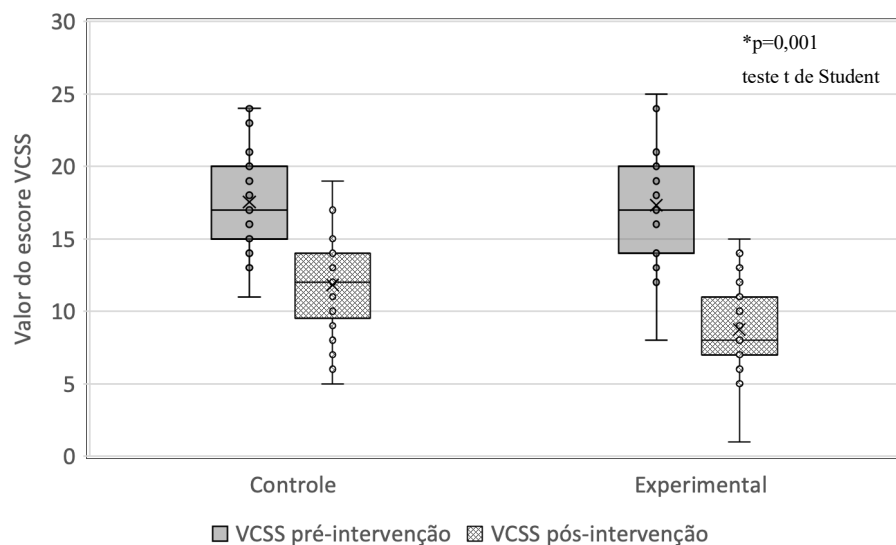


Gráfico 5 – Comparativo entre os escores do VCSS pré e pós-intervenção. Houve diferença estatisticamente significativa pelo teste T de Student ($p=0,001$) entre as médias do escore pós intervenção. Não houve diferença entre as médias do escore pré-intervenção.

Foram realizadas 27 cirurgias de RFA no grupo experimental, tratando 25 VSM, 5 VSP e 61 veias perfurantes insuficientes. No que diz respeito aos desfechos de sucesso cirúrgico, houve a necessidade de 8 reoperações. Sete participantes foram reoperados para a realização de nova ablação em veias perfurantes, das quais 7 foram motivadas por falha primária na oclusão de veias perfurantes. Nessas reoperações, realizamos ablação de 12 perfurantes, o que resultou em uma taxa de oclusão primária de 80,32%.

Houve ainda um participante que fora reoperado devido a recanalização da VSM após 3 meses de seguimento, resultando numa taxa de oclusão primária de veia safena de 96%.

Durante o acompanhamento até a cicatrização da úlcera, 37,93% (n = 11) dos participantes do grupo controle e 25,93% (n = 7) dos participantes do grupo experimental apresentaram sinais clínicos de infecção (p = 0,336), os quais foram tratados por antibióticos sistêmicos. Um desses participantes, que pertencia ao grupo controle, necessitou de hospitalização para antibioticoterapia endovenosa. Não houve eventos tromboembólicos no grupo controle. No grupo experimental, identificamos trombose induzida por calor endovenoso [do inglês *Endovenous Heat Induced Thrombosis*] (EHIT)⁹⁸ envolvendo JSF sem extensão de trombo para veias profundas (tipo 1) em 2 participantes no exame ultrassonográfico 7 dias após a ablação. Esses participantes foram tratados com anticoagulação oral por um mês sem complicações. Um participante que foi submetido a ablação de veia safena magna e 3 perfurantes relatou parestesia persistente no tornozelo (tabela 2).

	Grupo Experimental	Grupo Controle	p
Participantes	27	29	
Infecção no leito da úlcera	7	11	0,336 ^a
Necessidade de internação	0	1	
Eventos tromboembólicos			
Trombose venosa profunda	0	0	
Embolia Pulmonar	0	0	
EHIT tipo 1	2	0	
Parestesia	1	0	

^a Teste qui-quadrado

Tabela 2 – Comparativo das complicações pós-intervenção entre os grupos estudados. As variáveis categóricas estão apresentadas em números absolutos. EHIT, trombose endovenosa induzida pelo calor [do inglês, *Endovenous Heat Induced Thrombosis*]

Com relação à análise de qualidade de vida, as medianas dos escores dos instrumentos utilizados estão apresentados na tabela 3.

Na avaliação com o instrumento geral SF-36, não houve diferença entre os grupos na avaliação inicial, com a mediana do escore total de 44,89 (42,09 – 47,98) para o grupo controle e 44,88 (43,96 – 45,67) para o grupo experimental ($p=0,718$). Na avaliação de qualidade de vida após 2 semanas do início do tratamento, houve diferença significativa entre os grupos, com um escore mais alto para o grupo experimental 58,21 (57,01 – 59,23) em relação ao grupo controle 49,54 (46,51 – 53,02; $p<0,001$). Essa diferença se manteve na avaliação após a cicatrização da úlcera, em que o grupo experimental obteve a mediana de escore de 63,28 (61,98 – 64,39) e o grupo controle 54,48±6,04 ($p<0,001$).

Na avaliação doença-específica através do CCVLUQ, semelhante ao encontrado no SF-36, não houve diferença entre os grupos na avaliação inicial, com mediana do escore de 37 (34 – 39) para o grupo controle e 38 (37 – 39) para o grupo experimental ($p=0,253$). Na avaliação de qualidade de vida após 2 semanas do início do tratamento, houve diferença significativa entre os grupos, com uma mediana de escore de 27 (26 – 27) para o grupo experimental, valor menor em relação ao grupo controle que foi de 33 (31 – 35) ($p<0,001$). Essa diferença se manteve na avaliação após a cicatrização da úlcera, em que o grupo experimental obteve mediana do escore médio de 22 (22 – 23) e o grupo controle de 29 (27 – 31) ($p<0,001$) conforme podemos observar na tabela 3.

	Grupo Experimental	Grupo Controle	p
SF-36	Md (IIQ)	Md (IIQ)	
Inicial	44,88 (43,96 – 45,67)	44,89 (42,09 – 47,98)	$p=0,7180^a$
Após 2 semanas	58,21 (57,01 – 59,23)	49,54 (46,51 – 53,02)	$p<0,001^a$
Após cicatrização	63,28 (61,98 – 64,39)	54,29 (50,91 – 58,03)	$p<0,001^a$
CCVLUQ	Md (IIQ)	Md (IIQ)	
Inicial	38 (37 – 39)	37 (34 – 39)	$p=0,253^a$
Após 2 semanas	27 (26 – 27)	33 (31 – 35)	$p<0,001^a$
Após cicatrização	22 (22 – 23)	29 (27 – 31)	$p<0,001^a$

a – Teste U de Mann-Whitney

Tabela 3 – Comparativo dos índices obtidos nos instrumentos de qualidade de vida nos momentos pré-intervenção (inicial), após 2 semanas do início da intervenção e após a cicatrização da úlcera venosa. SF-36, *The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*; CCVLUQ, *Charing Cross Venous Leg Ulcer Questionnaire*; Md, mediana; IIQ, intervalo interquartil)

Quando realizada a avaliação intra-grupos para o instrumento SF-36, observa-se uma melhora nas medianas dos escores de qualidade de vida entre o momento inicial e 2 semanas após o início do tratamento para ambos os grupos. Para o grupo experimental houve um incremento médio de 13,33 pontos ($p<0,001$) e para o grupo controle de 4,65 pontos ($p<0,001$). A mesma tendência foi observada avaliando-se as medianas dos escores iniciais e após a cicatrização, com incremento médio de 18,4 pontos para grupo experimental ($p<0,001$) e 9,4 pontos para o grupo controle ($p<0,001$). Isso mostra que, independente do tratamento, houve uma significativa melhora na qualidade de vida dos indivíduos (gráfico 6).

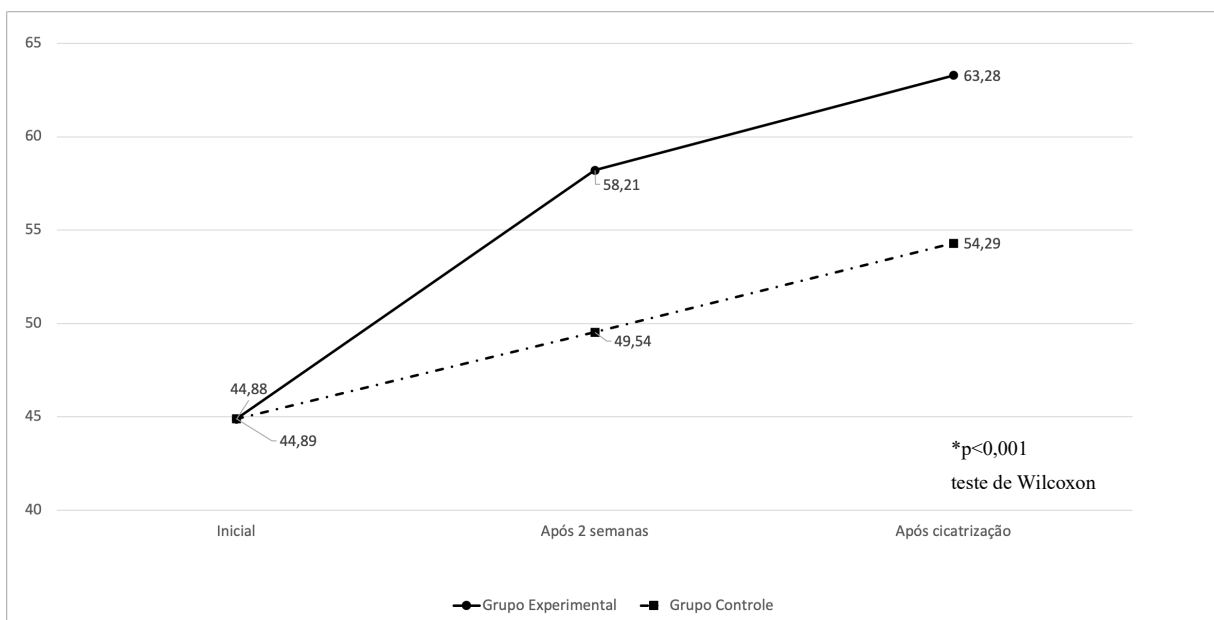


Gráfico 6 – Evolução das medianas dos índices obtidos no instrumento de qualidade de vida SF-36 ao longo do estudo para os grupos experimental e controle. Houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas obtidas no ponto inicial, após 2 semanas e após a cicatrização da úlcera para ambos os grupos ($p<0,001$, teste dos pontos sinalizados de Wilcoxon). SF-36, *The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*

Com relação à análise econômica, os custos de tratamento foram significativamente maiores no grupo experimental. O custo médio anual do tratamento no grupo experimental foi de R\$8.090,83 \pm R\$4.895,43 e no grupo controle R\$6.613,13 \pm R\$7.129,47 por participante ($p=0,019$).

O maior componente do custo em ambos os grupos foram os gastos com os curativos, que correspondeu a 85,22% dos custos para o grupo controle e 57,71% para o grupo experimental (gráfico 7).

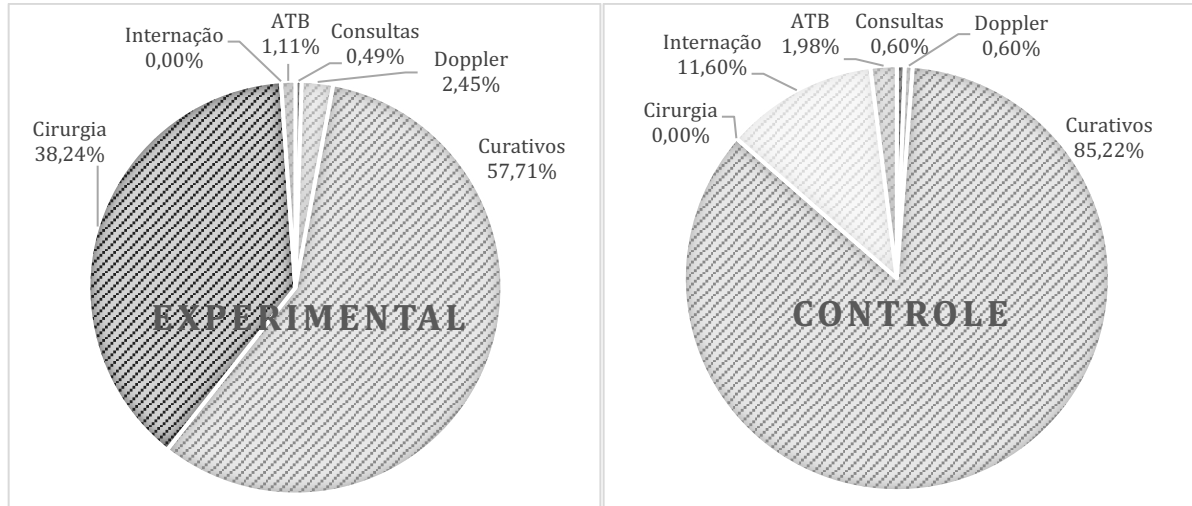


Gráfico 7 – Distribuição dos componentes do custo para os grupos experimental e controle. ATB, antibioticoterapia via oral ambulatorial.

O custo médio do curativo, incluindo honorários profissionais e material de consumo foi de R\$342,60. O custo médio por cirurgia incluindo honorários, custos de materiais de consumo e de material especial (cateteres de radiofrequência) foi de R\$2.661,18 para o primeiro procedimento e R\$1.461,18 para as reoperações.

Em relação à custo efetividade, o valor de RCEI foi de R\$1.552,70 por úlcera fechada.

A mediana dos valores de QALY pós tratamento para os grupos foram respectivamente 0,55 para o grupo controle e 0,63 para o grupo experimental. Sendo assim, a RCUI foi de R\$19.408,77/QALY.

Considerando o limiar de disposição a pagar adotado⁹³, o RCUI ficou bem abaixo de 3 vezes PIB *per capita* do Brasil em 2017 (R\$ 94.761,00), portanto, podemos considerar o tratamento realizado no grupo experimental como custo-efetivo.

5. DISCUSSÃO

A úlcera venosa é uma doença com alta prevalência na população¹⁹⁻²⁴ e difícil tratamento, uma vez que sua cicatrização depende de inúmeros fatores como efetividade e adesão ao tratamento compressivo utilizado, gravidade da insuficiência venosa associada, estilo de vida e atividades cotidianas dos seus portadores, além de fatores socioeconômicos, como disponibilidade e acesso ao serviço de saúde e condições financeiras para custear a compra de materiais para curativo e dispositivos de compressão.

O presente estudo mostrou que o tratamento do refluxo do sistema venoso superficial e perfurante através da ablação com radiofrequência associado à terapia compressiva é capaz de diminuir a taxa de recorrência e aumentar a velocidade de cicatrização das úlceras venosas. Além disso, o tratamento cirúrgico associado à compressão é capaz de melhorar a qualidade de vida dos participantes, durante o tratamento e após a cicatrização da úlcera, sendo ainda considerado custo-efetivo em comparação ao tratamento com curativo compressivo isolado.

O último consenso da Sociedade Americana de Cirurgia Vasculare [do inglês *Society for Vascular Surgery*] (SVS) sobre úlcera venosa traz a compressão como o principal tratamento para as úlceras venosas, com grau de recomendação 1 e nível de evidência A.²⁹ A recomendação para a realização do tratamento do refluxo do sistema superficial visando prevenir a recorrência das úlceras foi classificada, nesse consenso, como grau de recomendação 1 e nível de evidência B. Todavia, quando o mesmo tratamento foi considerado para aumentar as taxas de cicatrização, o grau de recomendação foi rebaixado para 2, com nível de evidência C.²⁹

Essa diferença ocorreu porque a maior parte dos estudos existentes não demonstrou superioridade do tratamento cirúrgico, convencional ou minimamente invasivo, em aumentar a taxa de cicatrização das úlceras venosas. Porém, a maioria deles demonstrou que a resolução do refluxo venoso dos sistemas superficial e perfurante é fator determinante para a redução da taxa de recorrência dessas úlceras.²⁹

Uma revisão sistemática e metanálise comparativa entre a intervenção cirúrgica e a terapia conservadora para úlceras venosas postulou que a cirurgia venosa pode melhorar a cicatrização, mas a qualidade da evidência é baixa porque a análise foi baseada principalmente em estudos não randomizados e pequenos ensaios clínicos randomizados.⁹⁹

Os resultados dos estudos que utilizaram procedimentos cirúrgicos para cicatrização de úlceras venosas, foram sumarizados nos quadros 1 e 2.^{63-67, 70-71, 74-75, 100-103}

Esses achados interferem diretamente no dia-a-dia do médico cirurgião vascular, uma vez que não fica claro ao profissional a importância do tratamento do refluxo do sistema superficial no paciente com úlcera venosa. Por conta disso, muitos cirurgiões adotam condutas como realizar o procedimento cirúrgico apenas após a cicatrização da úlcera, imaginando, de forma equivocada, que a cirurgia está contraindicada caso a úlcera venosa esteja em atividade. Esse fato mostra a importância da realização de estudos que consigam demonstrar o papel do tratamento do refluxo venoso no processo de cicatrização da úlcera, adicionando ainda informações a respeito da segurança para se realizar os procedimentos invasivos no paciente com úlcera venosa ativa.

O estudo ESCHAR⁶⁴ trouxe a melhor qualidade de evidência para o tratamento cirúrgico convencional do paciente com úlcera venosa por ser um estudo randomizado, multicêntrico e com um grande número de participantes. O estudo evidenciou a importância do tratamento do refluxo venoso para evitar recorrência da úlcera. No entanto, não foi possível identificar o impacto da cirurgia venosa nas taxas de cicatrização da úlcera, apesar de este fato ser amplamente observado na prática clínica diária.

O desenho do presente estudo foi muito semelhante ao ESCHAR; no entanto, a população foi mais homogênea, incluindo apenas pacientes com insuficiência superficial e perfurante. Esse fato levou a cirurgias semelhantes entre os participantes, o que não ocorreu no estudo ESCHAR, em que houve diversos tipos de procedimentos, como ligadura da junção safeno femoral e retirada de veias safenas foram consideradas lado a lado a procedimentos como a ligadura isolada de veias perfurantes. Isso pode explicar por que a RFA de veias safenas e perfurantes resultou em uma velocidade de cicatrização mais altas quando comparadas com a compressão isolada.

Além disso, a ablação percutânea de perfurantes insuficientes proporciona acesso a veias encontradas em áreas de pele profundamente danificada, que são frequentemente negligenciadas em cirurgias abertas, onde há dificuldade de dissecação e maior taxa de complicações da ferida.¹⁰⁴ Abul-Haqq et al⁷³ demonstrou que deixar de tratar as veias perfurantes insuficientes diminuiu a taxa de cicatrização das úlceras de 71% para 33% ($p < 0,001$). No estudo ESCHAR foram realizados apenas procedimentos cirúrgicos convencionais, nos quais o acesso às veias insuficientes presentes na área de pele danificada fica limitado. Sendo assim, o fato de haver possivelmente veias perfurantes insuficientes que não foram devidamente tratadas, pode explicar a divergência nos desfechos de cicatrização entre o estudo ESCHAR e os RCT que utilizaram terapias endovenosas, incluindo o presente estudo.^{75, 105-106}

Cirurgia aberta versus compressão

Estudo	N	Randomização	Intervenções	Cicatrização	Recorrência
Warburg et. al ⁶¹ 1994	47	Sim	Grupo A: Cirurgia Linton + compressão (n=16); Grupo B: cirurgia Linton + enxerto de pele + compressão (n=15); Grupo C: compressão (n=16)	A: 40%; B: 40%; C: 40% (NS) Δ t = 12 meses	NA
Zamboni et. al ⁶² 2003	47	Sim	Grupo A: CHIVA + bota de Unna (n=21); Grupo B: bota de Unna (n=24)	A: 100%; B: 96% (p=0,02) Δ t = 3 anos	A: 9%; B: 38% (p<0,001) Δ t = 3 anos
Guest et. al ⁶³ 2003	76	Sim	Grupo A: cirurgia aberta + curativo compressivo 4 camadas (n=37); Grupo B: curativo compressivo multicamadas (n=39)	A: 64%; B: 68% (p=0,75) Δ t = 24 semanas	NA
Barwell et. al ⁶⁴ 2004	500	Sim	Grupo A: cirurgia aberta + curativo compressivo 4 camadas (n=242); Grupo B: curativo compressivo multicamadas (n=258)	A: 65%; B: 65% (p=0,85) Δ t = 24 semanas	A: 12%; B: 28% (p<0,001) Δ t = 12 meses
Gohel e. al ⁶⁵ 2007				A: 93%; B: 89% (p=0,73) Δ t = 12 meses	A: 31%; B: 56% (p<0,001) Δ t = 4 anos
Van Gent et. al ⁶⁶ 2006	200	Sim	Grupo A: lig. JSF+safenectomia +SEPS + curativo compressivo 2 camadas (n=97) Grupo B: curativo compressivo multicamadas (n=103)	A: 83%; B: 72% (p=0,11) Δ t = 2 anos	A: 22%; B: 23% (p=NS) Δ t = 2 anos
Vranic et. al ⁶⁷ 2010	52	Não	Grupo A: cirurgia de Cockett + compressão com bandagem única camada (n=26); Grupo B: compressão com bandagem única camada (n=26)	A: 70%; B: 30% (p<0,001) Δ t = 12 meses	NA

Tabela 4 – Ensaios clínicos que compararam o tratamento cirúrgico convencional à terapia compressiva isolada. N, número absoluto; CHIVA, tratamento cirúrgico com técnica minimamente invasiva para correção hemodinâmica do refluxo venoso [do francês Cure Conservatrice et Hémodynamique de l'Insuffisance Veineuse en Ambulatoire]; JSF, junção safeno-femoral; Δ t, tempo de seguimento; NS, não significante; NA, não avaliado.

Procedimentos endovenosos versus compressão

Estudo	N	Randomização (desenho)	Intervenções	Cicatrização	Recorrência
Viarengo et. al ⁷¹ 2007	52	Não (viés de randomização)	Grupo A: EVLA de VSM + bota de Unna ou bandagem camada única (n=27); Grupo B: compressão isolada com bota de Unna ou bandagem camada única (n=25)	A: 81,5%; B: 24%; (p<0,001) Δ t = 12 meses	A: 0%; B: 44,4%; (p<0,001) Δ t = 12 meses
O' Hare et. al ⁷⁰ 2010	40	Sim	Grupo A: UGFS + curativo compressivo 4 camadas (n=18); Grupo B: curativo compressivo 4 camadas (n=20)	A: 92%; B: 85% (p=0,72) Δ t = 24 semanas	NA
Marroco et. al ¹⁰² 2010	31	Não (cohort retrospectivo)	RFA safenas ± perfurantes + compressão	83,9% Δ t = 24 semanas	3,8% Δ t = 24 semanas
Harlander-Locke et. al ¹⁰¹ 2012	110	Não (cohort retrospectivo)	RFA safenas ± perfurantes + curativo compressivo 4 camadas	76,3% Δ t = 24 semanas	7,1% Δ t = 24 semanas
Rueda et. al ¹⁰³ 2013	38	Não (série de casos, retrospectivo)	Grupo A: ablação de safena +SEPS + compressão (n=26) Grupo B: ablação de safena + RFA perfurantes+ compressão (n=12)	A: 88%; B: 100% (p=NS) Δ t = 3 anos	A: 19,23%; B: 33,3% (p=NS) Δ t = 3 anos
Abdul-Haq et. al ⁷³ 2013	108	Não (caso controle, retrospectivo)	Grupo A: EVLA em VSM+ compressão (n=46); Grupo B: EVLA VSM+ compressão, deixando vv perfurantes insuficientes (n=45); Grupo C: EVLA em VSM e perfurantes + compressão	A: 46%; B: 33%; C: 71% (A vs B p=0,029); (B vs C p=0,011); (A vs C p=0,089) Δ t = ± 14 semanas	A: 4%; B: 11% C: 0% (p=NS) Δ t = ± 14 semanas
Alden et. al ⁷⁴ 2013	95	Não (caso controle, retrospectivo)	Grupo A: RFA safenas ± UGFS tributárias e perfurantes + compressão multicamadas (n=48) Grupo B: compressão multicamadas (n=47)	A: 87,5%; B: 85,1% (p=0,73) Δ t = 12 meses	A: 22,9%; B: 48,9% (p=0,004) Δ t = 12 meses
Marston et. al ¹⁰⁰ 2017	72	Não (caso controle, retrospectivo)	EVLA em vv safenas e perfurantes + compressão	79% Δ t = 12 meses	9%, Δ t = 12 meses 20%, 2 anos 29% 3 anos

Tabela 5 – Estudos que avaliaram e/ou compararam o tratamento minimamente invasivo do refluxo venoso à terapia compressiva isolada. N, número absoluto; RFA, ablação endovenosa por radiofrequência [do inglês Radiofrequency ablation]; EVLA, a ablação endovenosa com laser [do inglês Endovenous Laser Ablation]; UGFS escleroterapia com espuma guiada por ultrassom [do inglês Ultrasound-guided Foam Sclerotherapy]; VSM, veia safena magna; Δ t, tempo de seguimento; NS, não significante; NA, não avaliado; vv, veias.

Diante desses fatos, as terapias minimamente invasivas guiadas por ultrassonografia têm sido recomendadas nas diretrizes atuais para o tratamento de veias safenas e perfurantes insuficientes em pacientes com úlcera aberta ou cicatrizada.^{16-17, 29} Essas recomendações foram baseadas em poucas coortes observacionais, estudos caso-controle e pequenos RCT.^{69-71, 74, 107}

Recentemente, um grande estudo multicêntrico randomizado sobre cirurgia venosa minimamente invasiva no tratamento da úlcera venosa foi publicado.⁷⁵ O estudo EVRA mostrou um menor tempo de cicatrização da úlcera venosa, além de um maior tempo livre de úlcera após a ablação precoce do refluxo de veias axiais superficiais utilizando UGFS, EVLA, RFA, oclusão endovenosa com cianoacrilato, MOCA ou uma combinação dessas técnicas acompanhada de uma terapia de compressão efetiva do membro.

Esses achados foram semelhantes aos encontrados no presente estudo. No entanto, o grupo de pesquisadores inglês encontrou um tempo de cicatrização mediano menor, 56 dias *versus* 105 dias no presente estudo, o que pode ser explicado pelo maior tamanho médio (2,4 cm² *versus* 8,6 cm²) e pela maior duração da úlcera (3,2 meses *versus* 61,74 meses) nosso grupo de participantes.⁷⁵ Isso mostra que a ablação endovenosa é uma excelente maneira de melhorar as taxas de cicatrização da úlcera mesmo em pessoas que tiveram suas úlceras por um tempo muito longo, porém, a ablação precoce é capaz de potencializar esses efeitos positivos.

Outro importante benefício do tratamento cirúrgico reside na diminuição expressiva das taxas de recorrência das úlceras, mesmo em estudos com períodos de acompanhamento prolongado⁶⁵, especialmente no que tange ao fato de que o tratamento realizado não depende diretamente da adesão do paciente.

Uma alternativa para diminuição da recorrência das úlceras é a terapia compressiva, porém, esse tipo de tratamento possui baixas taxas de adesão ao tratamento, como já foi documentado em diversos estudos.^{29, 108-109} Um RCT com 153 pacientes com úlcera venosa cicatrizada a menos de 2 semanas, comparou as taxas de recorrências entre dois grupos: o primeiro, que usou compressão com meia elástica 34-46 mm Hg e o segundo que não utilizou quaisquer terapias compressivas. O uso da compressão foi associado com redução significativa na recorrência da úlcera após 6 meses em comparação com nenhuma compressão (21% *versus* 46%; RR=0,46; IC 95% 0,27-0,76; p=0,003).¹⁰⁸ Esses dados são congruentes com um estudo observacional com 15 anos de seguimento que demonstrou que a falta de adesão à terapia de compressão foi significativamente associada à recorrência da úlcera, com uma taxa de recidiva de 16% nos pacientes aderentes e de 100% nos não aderentes (p <0,001).¹⁰⁹

No presente estudo, a taxa de adesão à terapia compressiva após a cicatrização não foi quantificada devido à dificuldade de se obter informações precisas sobre a utilização das meias

elásticas. Todos os participantes receberam um par de meias de 30-40 mmHg e foram encorajados a utiliza-lo diariamente durante as horas de ortostatismo.

Outro dado interessante verificado no presente estudo foi a diferença significativa entre os sinais e sintomas clínicos de IVC (mesurados pelo VCSS) em favor do tratamento cirúrgico. A justificativa para essa diferença reside no fato de que, nos paciente submetidos a ablação com radiofrequência, a IVC foi efetivamente tratada, levando a uma modificação hemodinâmica importante no membro inferior, alterando as bases da fisiopatologia da úlcera venosa, como já relatado anteriormente.³⁵

O VCSS considera aspectos relacionados a sintomas da IVC como dor e edema, os quais são diretamente impactados pelo tratamento do refluxo venoso, como já demonstrado em estudos anteriores.¹¹⁰⁻¹¹¹ Além disso, 3 dos 10 itens do VCSS são relacionados com a presença de úlcera venosa ativa (número de úlceras ativas, tempo de atividade da úlcera e tamanho da área ulcerada). Considerando que o grupo experimental apresentou apenas um caso de recidiva ao longo de 12 meses, quase que a totalidade dos participantes deste grupo receberam pontuação 0 nos 3 itens relacionados com a úlcera na avaliação final. Todavia, boa parte dos participantes do grupo controle apresentava-se com úlcera ativa no momento da avaliação após os 12 meses de seguimento, uma vez que o grupo obteve uma taxa de recidiva de 44,8% no período. Esses achados explicam a diferença significativa entre os achados clínicos em favor do grupo experimental.

A melhora dos sinais e sintomas da IVC e menor taxa de recidiva da úlcera nos participantes que foram submetidos à correção cirúrgica foram também as prováveis responsáveis pelo incremento observado em sua qualidade de vida. Foram utilizados dois questionários de qualidade de vida em saúde para avaliação dos participantes: um geral (SF-36) e um específico para pessoas com úlceras venosas (CCVLUQ). O CCVLUQ possui características psicométricas muito boas para pacientes com úlcera venosa e demonstrou ser sensível às alterações da úlcera.¹¹²⁻¹¹³ Em revisão de literatura, os autores Van-Korlaar e colaboradores sugerem que o questionário CCVLUQ parece ser a melhor escolha para avaliar a qualidade de vida em saúde nos pacientes com úlcera venosa, pois abrange todos os aspectos da qualidade de vida e apresenta boa validade e coerência interna.¹¹⁴

Os resultados encontrados foram equivalentes para os dois questionários utilizados, demonstrando a validade do questionário geral SF-36 para avaliação da qualidade de vida de portadores de úlcera venosa.

Interessante notar que houve incremento nos escores de qualidade de vida ao longo do período de acompanhamento para ambos os grupos. Uma possível hipótese para esse achado é

que a terapia compressiva quando usada continuamente, melhora os sintomas como dor, peso, cansaço e inchaço nos membros inferiores, além de diminuir a exsudação e tamanho das úlceras, facilitando o convívio social mesmo nos pacientes em que não houve cicatrização completa das mesmas. Esse achado é compatível com um RCT que comparou o uso de um curativo compressivo multicamadas com o tratamento habitual em 200 portadores de úlceras venosas. O estudo mostrou que o uso do curativo compressivo multicamadas teve um impacto positivo nos escores de qualidade de vida em saúde, especialmente nas esferas relacionadas a atividades físicas e convívio social.¹¹⁵

O grupo submetido à ablação com radiofrequência das veias insuficientes apresentou um incremento ainda maior nos escores de qualidade de vida quando em comparação ao grupo controle. Isso pode ser relacionado à melhora ainda mais expressiva nos sintomas, como também ao aspecto psicológico relacionado com a expectativa do resultado positivo do tratamento cirúrgico. Muitos participantes relataram que, ao serem submetido à ablação das veias insuficientes, sentiam que finalmente estavam sendo realmente tratados e que este tratamento traria resultados definitivos. Essa expectativa de sucesso altera itens da avaliação de qualidade de vida em saúde como a percepção da saúde geral em relação às outras pessoas e a sensação de que a saúde pode piorar ao longo do tempo.

Estudos anteriores demonstraram incremento nos escores de qualidade de vida em pacientes submetidos tanto ao tratamento cirúrgico convencional da veia safena (safenectomia) e quanto ao tratamento com termoablação.¹¹⁶⁻¹¹⁷ Rasmussen e colaboradores em um RCT com 121 participantes comparou os resultados clínicos e de qualidade de vida entre um grupo que foi submetido a safenectomia e um grupo que foi submetido a EVLA da VSM. Houve melhora de um escore de qualidade de vida em saúde geral (SF-36) e de um escore específico para IVC [do inglês *Abberden Varicose Vein Symptom Severity Score*] (AVVSS) em ambos os grupos ao longo do período de acompanhamento, sem diferença estatística entre eles.¹¹⁶ Em uma coorte prospectiva, Mackenzie e colaboradores monitoraram 102 pacientes submetidos a safenectomia convencional por 2 anos e demonstraram que os escores SF-36 e AVVSS foram elevados de maneira significativa.¹¹⁷

Além da avaliação dos desfechos clínicos e de qualidade de vida, a avaliação econômica dos tratamentos para úlcera venosa é de extrema importância, uma vez que o custo do tratamento dessa doença tem um grande impacto tanto nas finanças pessoais dos doentes quanto no orçamento dos sistemas de saúde, sejam eles particulares ou governamentais.²⁹⁻³⁴

No presente estudo, aferimos os custos financeiros diretos relacionados com os tratamentos e a relação entre esses custos e os desfechos clínicos, através da análise de custo-efetividade, e de qualidade de vida, através da análise de custo-utilidade.

Com relação aos custos financeiros totais relacionados aos tratamentos realizados, estes foram muito menores dos que encontrados em estudos anteriores realizados em países desenvolvidos.³²⁻³³ No presente estudo, custo médio anual do tratamento no grupo experimental foi de R\$8.090,83 ± R\$4.895,43 e no grupo controle R\$6.613,13 ± R\$7.129,47 por participante, enquanto, em estudos internacionais anteriores, o custo anual direto por paciente variou de R\$56.576,03 (8658.10€) a R\$87.035,75 (US\$15,732.00)*.³³⁻³⁴

Essa diferença pode decorrer de dois fatores. Primeiramente, esses estudos foram publicados entre 5 e 10 anos atrás, necessitando de uma correção monetária para equiparação dos valores. Em segundo lugar, os valores dos honorários recebidos pelos profissionais de saúde do SUS envolvidos no tratamento da úlcera venosa foram bem menores em comparação com os encontrados nos estudos norte-americanos e alemão. Segundo Olin et al., um dos principais componentes do custo total do tratamento para cicatrização da úlcera venosa é o relacionado com o pagamento de honorários profissionais, correspondendo a 48% dos valores totais.³²

O maior componente do custo em ambos os grupos foram os gastos com os curativos, que correspondeu a 85,22% dos custos para o grupo controle e 57,71% para o grupo experimental, sendo que o custo médio do curativo, incluindo honorários profissionais e material de consumo foi de R\$342,60. Levando esse dado em consideração, todas as estratégias que levarem a uma maior velocidade de cicatrização das úlceras e a necessidade de um número menor de curativos irão impactar de forma efetiva na diminuição dos custos diretos relacionados ao tratamento, além de diminuir sensivelmente os custos indiretos relacionados como transporte e perda de dias de trabalho.

As modalidades de avaliação econômica que combinam custos e consequências de uma tecnologia em saúde são consideradas mais completas para a tomada de decisão na alocação dos recursos financeiros disponíveis¹¹⁸. Essa tomada de decisão é realizada através da comparação dos desfechos de custo-efetividade (RCEI) e custo-utilidade (RCUI) com o limiar de disposição a pagar do serviço de saúde, que é o valor máximo aceitável a se pagar acima do valor habitual gasto no tratamento convencional por unidade de extra de benefício.⁹³ Em outras palavras, o valor que a sociedade está disposta a pagar a mais por uma nova tecnologia para ganhar um ano de vida com qualidade (QALY).

O ponto de corte a partir do qual uma tecnologia deve ser ou não considerada custo-efetiva é motivo de debate na literatura e entre gestores da área da saúde. O limiar de disposição

a pagar varia entre os diferentes cenários de gestão em saúde, podendo ser muito diferente de acordo com o país, região ou com o financiador dos recursos (particular ou governamental). No Brasil, não há ainda uma definição oficial do limite de disposição a pagar pelo SUS.⁹³ No Reino Unido, por exemplo, foi definido um limiar de £20.000 a £30.000 por QALY ganho.¹¹⁸ Em geral, os estudos de análise econômica de novas tecnologias a serem adotadas pelo SUS utilizam dois pontos de corte para o limiar de disposição a pagar : o valor fixo de US\$50.000,00/QALY ou o valor relativo a 3 vezes o PIB per capita do ano da avaliação por QALY adicional.⁹³

No presente estudo, optamos por adotar o limiar relacionado ao PIB per capita, que é o mais utilizado nas análises de custo-efetividade da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC).⁹³ Considerando este limiar, o tratamento com ablação por radiofrequência das veias safenas e perfurantes foi considerado custo-efetivo para o tratamento das úlceras venosas, já que houve gasto de R\$19.408,77 por QALY adicional, valor muito abaixo do limiar de disposição a pagar adotado que foi de R\$ 94.761,00/QALY.

O presente estudo apresentou várias limitações. Além de ser um ensaio clínico de pequeno porte, houve exclusão de vários participantes entre triagem e randomização devido à cicatrização da úlcera pré-tratamento e diferenças entre a avaliação ultrassonográfica realizada anteriormente e aquela que foi realizada para inclusão no estudo, como evidência de tromboembolismo venoso prévio. Essas perdas levaram a um número menor de participantes do que o recomendado no cálculo da amostra, o que pode reduzir significativamente o poder do estudo. E, em terceiro lugar, o cegamento dos pacientes era impossível, já que optamos por não realizar um procedimento cirúrgico placebo no grupo controle para evitar complicações desnecessárias relacionadas à manipulação venosa, seguindo o princípio ético de *primum non nocere*. O cegamento dos médicos também era de difícil realização, já que os sinais clínicos do tratamento cirúrgico eram evidentes nos membros inferiores dos participantes.

Os principais pontos fortes desse estudo foram o seu desenho estratificado randomizado, resultando em características basais muito semelhantes entre os grupos, particularmente no que diz respeito ao tamanho e duração da úlcera; a cuidadosa seleção de participantes, incluindo apenas aqueles com veias safenas e perfurantes com refluxo venoso patológico e excluindo aqueles com doença venosa oclusiva relacionada com eventos trombóticos; o fato de ser testada uma técnica específica, a RFA, ao invés de vários procedimentos minimamente invasivos diferentes, aumentando sua validade interna; e, por fim, a mínima perda de participantes durante o período de acompanhamento.

Os achados decorrentes desse estudo poderão contribuir para a melhora no tratamento dos portadores de úlceras venosas, porém, nem todas as lacunas de conhecimento desse importante problema de saúde estão preenchidas. Novos estudos são necessários, tanto para o melhor entendimento da etiopatogenia e fisiopatologia da úlcera venosa, como também, para aperfeiçoar seu tratamento.

Ainda não sabemos, de fato, quais os portadores de IVC que realmente irão evoluir para as modificações patológicas da pele, incluindo as úlceras, e como detectar possíveis alterações na história clínica, exame físico ou exames complementares que ajudem a identificar e tratar precocemente esses indivíduos.

Também são necessários novos trabalhos que possam identificar aqueles pacientes que teriam maior benefício com a correção da incompetência venosa, e para determinar por que alguns pacientes experimentam recorrência apesar da abolição do refluxo.

Por fim, ainda não há estudos que tenham realizado a comparação entre os procedimentos minimamente invasivos para tratamento do refluxo venoso superficial e perfurante, com o objetivo de identificar qual deles é mais eficaz para aumentar as taxas de cicatrização e diminuir ainda mais as taxas de recidiva das úlceras venosas.

6. CONCLUSÕES

- a) A ablação das veias safenas e perforantes insuficientes associada à terapia compressiva com curativo multicamadas é capaz de diminuir a taxa de recorrência das úlceras venosas durante um período de acompanhamento de 12 meses.
- b) A ablação das veias safenas e perforantes insuficientes associada à terapia compressiva com curativo multicamadas é capaz de aumentar a velocidade de cicatrização das úlceras venosas, todavia não é capaz de alterar a taxa de cicatrização das úlceras venosas após 6, 12 e 24 semanas.
- c) A qualidade de vida dos portadores de úlcera venosa é positivamente impactada pelo tratamento do refluxo venoso pela ablação endovenosa por radiofrequência.
- d) O custo total para a cicatrização da úlcera venosa é significativamente maior no tratamento cirúrgico endovenoso comparado ao tratamento compressivo isolado. Porém, essa diferença se mostrou custo-efetiva nas análises que agregaram os valores monetários ao sucesso dos desfechos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shah JB. The history of wound care. The journal of the American College of Certified Wound Specialists. 2011;3(3):65-6.
2. Ali FR, Fox J, Finlayson AE. Hippocrates on ulcers. JAMA dermatology. 2013;149(9):1049.
3. Hippocrates. Ulcers. Loeb Classical Library Cambridge: Harvard University Press; 1995
4. van den Bremer J, Moll FL. Historical overview of varicose vein surgery. Annals of vascular surgery. 2010;24(3):426-32.
5. Luke JC. The Etiology and Modern Treatment of Varicose Ulcer. Canadian Medical Association journal. 1940;43(3):217-21.
6. Wright AD. The Treatment of Varicose Ulcer. Proc R Soc Med. 1930;23(7):1032-8.
7. Schmoele JM. The Treatment of Varicose Ulcer and Veins. Cal West Med. 1935;43(6):423-5.
8. Theis FV, Helmen RT. Surgical treatment of varicose veins and ulcers. The Surgical clinics of North America. 1955:285-94.
9. Bull DC. Phlebography of lower extremity. The Surgical clinics of North America. 1948;28(2):541-4.
10. Linton RR. The Communicating Veins of the Lower Leg and the Operative Technic for Their Ligation. Annals of surgery. 1938;107(4):582-93.
11. Cockett FB, Jones DE. The ankle blow-out syndrome; a new approach to the varicose ulcer problem. Lancet. 1953;1(6749):17-23.
12. Hauer G. [Endoscopic subfascial discussion of perforating veins--preliminary report]. VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten. 1985;14(1):59-61.
13. Franklin DL, Schlegel W, Rushmer RF. Blood flow measured by Doppler frequency shift of back-scattered ultrasound. Science. 1961;134(3478):564-5.
14. Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, Izumi S, Owa M, Takao S, et al. Clinical applications of a new type of real-time two-dimensional Doppler flow imaging system. The American journal of cardiology. 1984;54(7):857-68.

15. Belramman A, Bootun R, Lane TRA, Davies AH. Endovenous Management of Varicose Veins. *Angiology*. 2018;3319718780049.
16. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *Journal of vascular surgery*. 2011;53(5 Suppl):2S-48S.
17. Wittens C, Davies AH, Baekgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, et al. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2015;49(6):678-737.
18. Nesbitt C, Bedenis R, Bhattacharya V, Stansby G. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus open surgery for great saphenous vein varices. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(7):CD005624.
19. Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. The prevalence of chronic lower-limb ulceration has been underestimated: results of a validated population questionnaire. *The British journal of surgery*. 1996;83(2):255-8.
20. Baker SR, Stacey MC, Singh G, Hoskin SE, Thompson PJ. Aetiology of chronic leg ulcers. *European journal of vascular surgery*. 1992;6(3):245-51.
21. Lees TA, Lambert D. Prevalence of lower limb ulceration in an urban health district. *The British journal of surgery*. 1992;79(10):1032-4.
22. Cornwall JV, Dore CJ, Lewis JD. Leg ulcers: epidemiology and aetiology. *The British journal of surgery*. 1986;73(9):693-6.
23. Maffei FH, Magaldi C, Pinho SZ, Lastoria S, Pinho W, Yoshida WB, et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol*. 1986;15(2):210-7.
24. Scuderi A, Raskin B, Al Assal F, Scuderi P, Scuderi MA, Rivas CE, et al. The incidence of venous disease in Brazil based on the CEAP classification. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2002;21(4):316-21.
25. Mekkes JR, Loots MA, Van Der Wal AC, Bos JD. Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *The British journal of dermatology*. 2003;148(3):388-401.
26. Bergqvist D, Lindholm C, Nelzen O. Chronic leg ulcers: the impact of venous disease. *Journal of vascular surgery*. 1999;29(4):752-5.

27. Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Leg ulcer etiology--a cross sectional population study. *Journal of vascular surgery*. 1991;14(4):557-64.
28. Phillips T, Stanton B, Provan A, Lew R. A study of the impact of leg ulcers on quality of life: financial, social, and psychologic implications. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;31(1):49-53.
29. O'Donnell TF, Jr., Passman MA, Marston WA, Ennis WJ, Dalsing M, Kistner RL, et al. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery (R) and the American Venous Forum. *Journal of vascular surgery*. 2014;60(2 Suppl):3S-59S.
30. Nelzèn O. Leg Ulcers: Economic Aspects. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 2000;15(3-4):110-4.
31. Smith PD. Venous ulcer. *The British journal of surgery*. 1994;81(10):1404-5.
32. Olin JW, Beusterien KM, Childs MB, Seavey C, McHugh L, Griffiths RI. Medical costs of treating venous stasis ulcers: evidence from a retrospective cohort study. *Vascular medicine*. 1999;4(1):1-7.
33. Purwins S, Herberger K, Debus ES, Rustenbach SJ, Pelzer P, Rabe E, et al. Cost-of-illness of chronic leg ulcers in Germany. *International wound journal*. 2010;7(2):97-102.
34. Ma H, Rosen NA, Iafrati MD, O'Donnell TF. The Real Costs of Treating Venous Ulcers in a Contemporary Vascular Practice. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2013;1(1):105.
35. Comerota A, Lurie F. Pathogenesis of venous ulcer. *Seminars in vascular surgery*. 2015;28(1):6-14.
36. Anwar MA, Georgiadis KA, Shalhoub J, Lim CS, Gohel MS, Davies AH. A review of familial, genetic, and congenital aspects of primary varicose vein disease. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2012;5(4):460-6.
37. Lester PA, Diaz JA, Shuster KA, Henke PK, Wakefield TW, Myers DD. Inflammation and thrombosis: new insights. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2012;4:620-38.
38. Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 2008;23(2):85-98.
39. Raffetto JD. Inflammation in chronic venous ulcers. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 2013;28(1_suppl):61-7.

40. Braverman IM, Keh-Yen A. Ultrastructure of the human dermal microcirculation. IV. Valve-containing collecting veins at the dermal-subcutaneous junction. *The Journal of investigative dermatology*. 1983;81(5):438-42.
41. Phillips MN, Jones GT, van Rij AM, Zhang M. Micro-venous valves in the superficial veins of the human lower limb. *Clinical anatomy*. 2004;17(1):55-60.
42. Vincent JR, Jones GT, Hill GB, van Rij AM. Failure of microvenous valves in small superficial veins is a key to the skin changes of venous insufficiency. *Journal of vascular surgery*. 2011;54(6 Suppl):62S-9S e1-3.
43. Tognazzo S, Gemmati D, Palazzo A, Catozzi L, Carandina S, Legnaro A, et al. Prognostic role of factor XIII gene variants in nonhealing venous leg ulcers. *Journal of vascular surgery*. 2006;44(4):815-9.
44. Zamboni P, Izzo M, Tognazzo S, Carandina S, De Palma M, Catozzi L, et al. The overlapping of local iron overload and HFE mutation in venous leg ulcer pathogenesis. *Free radical biology & medicine*. 2006;40(10):1869-73.
45. Sverdlova AM, Bubnova NA, Baranovskaya SS, Vasina VI, Avitisjan AO, Schwartz EI. Prevalence of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in patients with varicose veins of lower limbs. *Mol Genet Metab*. 1998;63(1):35-6.
46. Gemmati D, Federici F, Catozzi L, Giancesini S, Tacconi G, Scapoli GL, et al. DNA-array of gene variants in venous leg ulcers: detection of prognostic indicators. *Journal of vascular surgery*. 2009;50(6):1444-51.
47. Homans J. The operative treatment of varicose veins and ulcers, based on a classification of these lesions. *Surg Gynecol Obstet*. 1916;22:143-58.
48. Blalock A. Oxygen content of blood in patients with varicose veins. *Archives of surgery*. 1929;19(5):898-905.
49. Pratt GH. Arterial varices; a syndrome. *American journal of surgery*. 1949;77(4):456-60.
50. Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, Browse NL. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6348):1071-2.
51. Thomas PR, Nash GB, Dormandy JA. White cell accumulation in dependent legs of patients with venous hypertension: a possible mechanism for trophic changes in the skin. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6638):1693-5.

52. Mauck KF, Asi N, Elraiyah TA, Undavalli C, Nabhan M, Altayar O, et al. Comparative systematic review and meta-analysis of compression modalities for the promotion of venous ulcer healing and reducing ulcer recurrence. *Journal of vascular surgery*. 2014;60(2 Suppl):71S-90S e1-2.
53. O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Dumville JC. Compression for venous leg ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;11:CD000265.
54. Rubin JR, Alexander J, Plecha EJ, Marman C. Unna's boot vs polyurethane foam dressings for the treatment of venous ulceration. A randomized prospective study. *Archives of surgery*. 1990;125(4):489-90.
55. Wong IK, Andriessen A, Charles HE, Thompson D, Lee DT, So WK, et al. Randomized controlled trial comparing treatment outcome of two compression bandaging systems and standard care without compression in patients with venous leg ulcers. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012;26(1):102-10.
56. Flour M, Clark M, Partsch H, Mosti G, Uhl JF, Chauveau M, et al. Dogmas and controversies in compression therapy: report of an International Compression Club (ICC) meeting, Brussels, May 2011. *International wound journal*. 2013;10(5):516-26.
57. Brown RA, Prajapati R, McGrouther DA, Yannas IV, Eastwood M. Tensional homeostasis in dermal fibroblasts: mechanical responses to mechanical loading in three-dimensional substrates. *Journal of cellular physiology*. 1998;175(3):323-32.
58. Eriksson G. Comparison of two occlusive bandages in the treatment of venous leg ulcers. *The British journal of dermatology*. 1986;114(2):227-30.
59. Travers JP, Dalziel KL, Makin GS. Assessment of a New One-Layer Adhesive Bandaging Method in Maintaining Prolonged Limb Compression and Effects on Venous Ulcer Healing. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 1992;7(2):59-63.
60. Nelson EA, Prescott RJ, Harper DR, Gibson B, Brown D, Ruckley CV. A factorial, randomized trial of pentoxifylline or placebo, four-layer or single-layer compression, and knitted viscose or hydrocolloid dressings for venous ulcers. *Journal of vascular surgery*. 2007;45(1):134-41.
61. Warburg FE, Danielsen L, Madsen SM, Raaschou HO, Munkvad S, Jensen R, et al. Vein surgery with or without skin grafting versus conservative treatment for leg ulcers. A randomized prospective study. *Acta dermato-venereologica*. 1994;74(4):307-9.

62. Zamboni P, Cisno C, Marchetti F, Mazza P, Fogato L, Carandina S, et al. Minimally invasive surgical management of primary venous ulcers vs. compression treatment: a randomized clinical trial. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2003;25(4):313-8.
63. Guest M, Smith JJ, Tripuraneni G, Howard A, Madden P, Greenhalgh RM, et al. Randomized clinical trial of varicose vein surgery with compression versus compression alone for the treatment of venous ulceration. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 2003;18(3):130-6.
64. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, Harvey K, Minor J, Sassano A, et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. *The Lancet*. 2004;363(9424):1854-9.
65. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, Chant T, Foy C, Earnshaw JJ, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *Bmj*. 2007;335(7610):83.
66. van Gent WB, Hop WC, van Praag MC, Mackaay AJ, de Boer EM, Wittens CH. Conservative versus surgical treatment of venous leg ulcers: a prospective, randomized, multicenter trial. *Journal of vascular surgery*. 2006;44(3):563-71.
67. Vranic H, Hadzimehmedagic A, Kacila M M, Dilic M, Talic A, Becirbegovic S. Combined compressive-surgical treatment of chronic venous ulcer of the leg. *HealthMED*. 2010;4(4):890-5.
68. Campos Junior W. Comparative study with polidocanol foam sclerotherapy versus surgical treatment in patients with primary lower limb varices and venous ulcers [Tese de doutorado]. São Paulo: "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo"; 2014.
69. Campos W, Jr., Torres IO, da Silva ES, Casella IB, Puech-Leao P. A prospective randomized study comparing polidocanol foam sclerotherapy with surgical treatment of patients with primary chronic venous insufficiency and ulcer. *Annals of vascular surgery*. 2015;29(6):1128-35.
70. O'Hare JL, Earnshaw JJ. Randomised clinical trial of foam sclerotherapy for patients with a venous leg ulcer. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2010;39(4):495-9.

71. Viarengo LM, Poterio-Filho J, Poterio GM, Menezes FH, Meirelles GV. Endovenous laser treatment for varicose veins in patients with active ulcers: measurement of intravenous and perivenous temperatures during the procedure. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al]. 2007;33(10):1234-42; discussion 41-2.
72. Samuel N, Carradice D, Wallace T, Smith GE, Chetter IC. Endovenous thermal ablation for healing venous ulcers and preventing recurrence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(10).
73. Abdul-Haqq R, Almaroof B, Chen BL, Panneton JM, Parent FN. Endovenous laser ablation of great saphenous vein and perforator veins improves venous stasis ulcer healing. *Annals of vascular surgery*. 2013;27(7):932-9.
74. Alden PB, Lips EM, Zimmerman KP, Garberich RF, Rizvi AZ, Tretinyak AS, et al. Chronic venous ulcer: minimally invasive treatment of superficial axial and perforator vein reflux speeds healing and reduces recurrence. *Annals of vascular surgery*. 2013;27(1):75-83.
75. Gohel MS, Heatley F, Liu X, Bradbury A, Bulbulia R, Cullum N, et al. A Randomized Trial of Early Endovenous Ablation in Venous Ulceration. *The New England journal of medicine*. 2018;378(22):2105-14.
76. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*. 2013;310(20):2191-4.
77. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials*. 2010;11:32.
78. Grabs AJ, Wakely MC, Nyamekye I, Ghauri AS, Poskitt KR. Colour duplex ultrasonography in the rational management of chronic venous leg ulcers. *The British journal of surgery*. 1996;83(10):1380-2.
79. Hanrahan LM, Araki CT, Rodriguez AA, Kechejian GJ, LaMorte WW, Menzoian JO. Distribution of valvular incompetence in patients with venous stasis ulceration. *Journal of vascular surgery*. 1991;13(6):805-11; discussion 11-2.
80. Labropoulos N, Patel PJ, Tiongson JE, Pryor L, Leon LR, Jr., Tassiopoulos AK. Patterns of venous reflux and obstruction in patients with skin damage due to chronic venous disease. *Vascular and endovascular surgery*. 2007;41(1):33-40.

81. Sybrandy JE, van Gent WB, Pierik EG, Wittens CH. Endoscopic versus open subfascial division of incompetent perforating veins in the treatment of venous leg ulceration: long-term follow-up. *Journal of vascular surgery*. 2001;33(5):1028-32.
82. Gloviczki P, Bergan JJ, Rhodes JM, Canton LG, Harmsen S, Ilstrup DM. Mid-term results of endoscopic perforator vein interruption for chronic venous insufficiency: lessons learned from the North American subfascial endoscopic perforator surgery registry. The North American Study Group. *Journal of vascular surgery*. 1999;29(3):489-502.
83. Luebke T, Brunkwall J. Meta-analysis of subfascial endoscopic perforator vein surgery (SEPS) for chronic venous insufficiency. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 2009;24(1):8-16.
84. Ashby RL, Gabe R, Ali S, Adderley U, Bland JM, Cullum NA, et al. Clinical and cost-effectiveness of compression hosiery versus compression bandages in treatment of venous leg ulcers (Venous leg Ulcer Study IV, VenUS IV): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2014;383(9920):871-9.
85. Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, Shortell CK, Marston WA, Gillespie D, et al. Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. *Journal of vascular surgery*. 2010;52(5):1387-96.
86. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*. 1992;30(6):473-83.
87. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meirão I, Quaresma MR. Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.
88. Smith JJ, Guest MG, Greenhalgh RM, Davies AH. Measuring the quality of life in patients with venous ulcers. *Journal of vascular surgery*. 2000;31(4):642-9.
89. Couto RC, Leal FdJ, Pitta GBB, Bezerra RdCB, Segundo WSS, Porto TdM. Tradução e adaptação cultural do Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire - Brasil. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2012;11:102-7.
90. Petrou S, Gray A. Economic evaluation alongside randomised controlled trials: design, conduct, analysis, and reporting. *Bmj*. 2011;342:d1548.
91. Saúde Md. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS – SIGTAP Brasília [Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>].

92. Cruz LN, Camey SA, Hoffmann JF, Rowen D, Brazier JE, Fleck MP, et al. Estimating the SF-6D value set for a population-based sample of Brazilians. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011;14(5 Suppl 1):S108-14.
93. Soarez PCD, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cadernos de Saúde Pública*. 2017;33.
94. Estatísticas IBdGe. Produto Interno Bruto per capita Brasília2018 [Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/20166-pib-avanca-1-0-em-2017-e-fecha-ano-em-r-6-6-trilhoes>].
95. Margolis DJ, Berlin JA, Strom BL. Risk factors associated with the failure of a venous leg ulcer to heal. *Archives of dermatology*. 1999;135(8):920-6.
96. Klein JA. The Tumescent Technique for Lipo-Suction Surgery. *The American Journal of Cosmetic Surgery*. 1987;4(4):263-7.
97. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiologica*. 1953;39(5):368-76.
98. Kabnick L OM, Agis H, Mortiz M, Almeida J, Baccaglini U, et al. , editor Endovenous heat induced thrombosis (EHIT) at the superficial deep venous junction: a new post-treatment clinical entity, classification and potential treatment strategies. . 18th annual meeting of the American venous forum; 2006; Miami, FL.
99. Mauck KF, Asi N, Undavalli C, Elraiyah TA, Nabhan M, Altayar O, et al. Systematic review and meta-analysis of surgical interventions versus conservative therapy for venous ulcers. *Journal of vascular surgery*. 2014;60(2 Suppl):60S-70S e1-2.
100. Marston WA, Crouner J, Kouri A, Kalbaugh CA. Incidence of venous leg ulcer healing and recurrence after treatment with endovenous laser ablation. *Journal of vascular surgery Venous and lymphatic disorders*. 2017;5(4):525-32.
101. Harlander-Locke M, Lawrence PF, Alktaifi A, Jimenez JC, Rigberg D, DeRubertis B. The impact of ablation of incompetent superficial and perforator veins on ulcer healing rates. *Journal of vascular surgery*. 2012;55(2):458-64.
102. Marrocco CJ, Atkins MD, Bohannon WT, Warren TR, Buckley CJ, Bush RL. Endovenous ablation for the treatment of chronic venous insufficiency and venous ulcerations. *World journal of surgery*. 2010;34(10):2299-304.

103. Rueda CA, Bittenbinder EN, Buckley CJ, Bohannon WT, Atkins MD, Bush RL. The management of chronic venous insufficiency with ulceration: the role of minimally invasive perforator interruption. *Annals of vascular surgery*. 2013;27(1):89-95.
104. O'Donnell TF. The role of perforators in chronic venous insufficiency. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 2010;25(1):3-10.
105. Puggina J, Campos Junior W, Porta RM, dos Santos JB, da Silva ES, De Luccia N, et al. Venous Ulcer: Could Endovenous Radiofrequency Ablation Improve Ulcer Healing? Preliminary Results of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2018;6(2):289-90.
106. Sincos IR, Puggina J, Campos W, Baptista-Sincos APW, Pereira Porta RM, De Luccia N, et al. FT16. Effects of Saphenous and Perforating Vein Radiofrequency Ablation in Ulcer Healing: Midterm Results of a Randomized Controlled Trial (VUERT). *Journal of vascular surgery*. 2018;67(6):e81.
107. Queral LA, Criado FJ, Lilly MP, Rudolphi D. The role of sclerotherapy as an adjunct to Unna's boot for treating venous ulcers: a prospective study. *Journal of vascular surgery*. 1990;11(4):572-5.
108. Vandongen YK, Stacey MC. Graduated Compression Elastic Stockings Reduce Lipodermatosclerosis and Ulcer Recurrence. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 2000;15(1):33-7.
109. Mayberry JC, Moneta GL, Taylor LM, Jr., Porter JM. Fifteen-year results of ambulatory compression therapy for chronic venous ulcers. *Surgery*. 1991;109(5):575-81.
110. Michaels JA, Brazier JE, Campbell WB, MacIntyre JB, Palfreyman SJ, Ratcliffe J. Randomized clinical trial comparing surgery with conservative treatment for uncomplicated varicose veins. *The British journal of surgery*. 2006;93(2):175-81.
111. Ratcliffe J, Brazier JE, Campbell WB, Palfreyman S, MacIntyre JB, Michaels JA. Cost-effectiveness analysis of surgery versus conservative treatment for uncomplicated varicose veins in a randomized clinical trial. *The British journal of surgery*. 2006;93(2):182-6.
112. Anand SC, Dean C, Nettleton R, Praburaj DV. Health-related quality of life tools for venous-ulcerated patients. *British journal of nursing*. 2003;12(1):48-59.
113. Wilson AB. Quality of life and leg ulceration from the patient's perspective. *British journal of nursing*. 2004;13(11):S17-20.
114. van Korlaar I, Vossen C, Rosendaal F, Cameron L, Bovill E, Kaptein A. Quality of life in venous disease. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;90(1):27-35.

115. Clarke-Moloney M, O'Brien JF, Grace PA, Burke PE. Health-related quality of life during four-layer compression bandaging for venous ulcer disease: a randomised controlled trial. *Irish journal of medical science*. 2005;174(2):21-5.

116. Rasmussen LH, Bjoern L, Lawaetz M, Lawaetz B, Blemings A, Eklof B. Randomised clinical trial comparing endovenous laser ablation with stripping of the great saphenous vein: clinical outcome and recurrence after 2 years. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2010;39(5):630-5.

117. MacKenzie RK, Allan PL, Ruckley CV, Bradbury AW. The effect of long saphenous vein stripping on deep venous reflux. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2004;28(1):104-7.

118. Schwarzer R, Rochau U, Saverno K, Jahn B, Bornschein B, Muehlberger N, et al. Systematic overview of cost-effectiveness thresholds in ten countries across four continents. *J Comp Eff Res*. 2015;4(5):485-504.

8. APÊNDICES

8.1 APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE No : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO No APTO: BAIRRO:

CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: No APTO:

BAIRRO: CIDADE: CEP:

TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

“ÚLCERA VENOSA: TRATAMENTO ENDOVENOSO AMPLIADO DE PERFURANTES INSUFICIENTES E SAFENAS VARICOSAS POR RADIOFREQUÊNCIA VERSUS TRATAMENTO COMPRESSIVO MULTIEXTRATO.”

PESQUISADOR: **Professor Dr. Erasmo Simão da Silva.**

CARGO/FUNÇÃO: Cirurgião Vascular CRM-SP: 45339

PESQUISADOR EXECUTANTE: **Dr. Walter Campos Jr, Dr. Igor Rafael Sincos, Dra, Juliana Puggina**

UNIDADE DO HCFMUSP: Cirurgia Vascular

AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

DURAÇÃO DA PESQUISA : Novembro de 2014 à Julho de 2016.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE

1 – OBJETIVOS E DESENHO DO ESTUDO

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que está sendo feito com o intuito de saber se um tratamento moderno baseado em um tipo de operação menos traumática que uma operação convencional pode trazer maiores benefícios que um tipo especial de curativo compressivo com várias camadas;

2 – PROCEDIMENTOS QUE SERÃO REALIZADOS

O Sr.(a) vai participar de um sorteio para fazer parte de um dos grupos do estudo pois ainda não se sabe qual é a melhor forma de curar uma ferida na perna quando ela é provocada por varizes. Um dos grupos serão submetido a um tipo de operação ambulatorial, com anestesia local, denominado de “radiofrequência”, onde uma sonda é colocada dentro do vaso venoso doente e provoca a oclusão interna deste vaso doente tornando- o inoperante. No outro grupo será feito um tratamento clínico com curativo compressivo de várias camadas semanalmente. É importante salientar que os pacientes operados também serão submetidos a curativos especiais.

Além dos procedimentos relacionados ao tratamento, o Sr.(a) será submetido a avaliação psicológica, avaliação da qualidade de vida pela resposta a questionários, avaliação econômica (incluindo perguntas sobre o sua atividade de trabalho e de seu cuidador, salário e outras remunerações e meios de transporte) e documentação fotográfica de sua úlcera (que será realizada semanalmente).

3 – PROCEDIMENTOS ROTINEIROS ENVOLVIDOS

O Sr.(a) será submetido a uma avaliação pré operatória que consiste de coleta de exames laboratoriais por punção de uma veia periférica no braço, radiografia de tórax e eletrocardiograma. Além disso, será submetido a exames de ultrassom com doppler rotineiramente para avaliar as veias profundas;

4 – DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS

Os procedimentos envolvidos neste estudo podem acarretar em algum desconforto para o Sr.(a). Todos os procedimentos já foram testados em outras pesquisas, tanto em humanos, quanto em animais, e são considerados seguros. Resumiremos abaixo os principais desconfortos e riscos relacionados com cada procedimento:

Ultrassom Doppler venoso: Esse exame não causa dor, porém pode causar algum desconforto devido à utilização de gel de contato (sensação de frio) e pressão do probe de ultrassom contra as veias varicosas. Não há riscos conhecidos para o paciente que é submetido a este tipo de exame.

Coleta de exames laboratoriais: Para a realização de uma avaliação pré operatória detalhada, você será submetido a punção de uma veia do braço para retirada de sangue. Poderá haver dor de intensidade leve a moderada durante a punção com agulha. Será retirada quantidade pequena de sangue, o que não acarreta risco a você.

Curativo compressivo: Durante o procedimento de curativo, você pode sentir dor no local da ferida, especialmente nos momentos de retirada do curativo anterior e limpeza. Pode haver também alergia e irritação da pele relacionada com algum dos componentes do curativo.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE

Procedimento cirúrgico: A cirurgia de termoablação da veia safena ou perforantes com radiofrequência envolve a punção da pele com uma agulha para injeção de anestésicos locais. Essas injeções podem ocasionar dor de intensidade leve a moderada. Pode haver alergia aos componentes dessa injeção, bem como quadro de intoxicação pela lidocaína. A intoxicação por lidocaína causa sintomas como tontura, inquietação, dificuldade visual, formigamentos, gosto metálico na boca, alucinações, dificuldade de fala, abalos musculares, convulsões e coma. A equipe médica dispõe de treinamento e equipamentos necessários ao tratamento dessa intoxicação caso esta ocorra.

Durante a termoablação propriamente dita, você pode sentir leve desconforto no trajeto da veia safena ou veia perfurante, caracterizado como ardência, calor ou dor leve.

Algumas complicações podem acontecer durante e após a cirurgia de ablação da veia safena por radiofrequência mesmo que esta seja realizada da forma correta.

As possíveis complicações com o tratamento através da operação menos graves são: infecção, sangramento, queimadura de pele decorrentes do uso da radiofrequência, manchas na pele temporárias ou permanentes; flebite no trajeto do vaso tratado (inflamação), lesão de um nervo superficial (dormência, aumento da sensibilidade e/ou queimação local nas pernas), E mais graves, porém mais raras, podem ocorrer casos de trombose venosa profunda (coágulo no vaso da perna) e embolia pulmonar (coágulos nos pulmões causando dano aos mesmos), além de complicações anestésicas gerais.

5 – BENEFÍCIOS PARA O PARTICIPANTE

O Sr.(a) será beneficiado com o tratamento da sua doença, a úlcera varicosa, com técnica moderna e ainda não disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). Será tratado com a melhor opção de curativo existente e, se randomizado para o grupo de pacientes que serão operados, receberá tratamento cirúrgico considerado minimamente invasivo. As suas informações coletadas no âmbito do tratamento e das consultas de acompanhamento poderão contribuir para a ampliação dos conhecimentos sobre o tratamento de pacientes com úlceras venosas. Futuramente, os resultados deste estudo poderão vir a beneficiar outros pacientes com diagnóstico semelhante ao seu.

6 – OUTRAS OPÇÕES DE TRATAMENTO DISPONÍVEIS

Se o Sr.(a) optar por não participar deste estudo e não quiser ser submetido ao tratamento proposto, saiba que existem outras formas de tratamento do problema. O tratamento preconizado para as úlceras varicosas é a realização de curativos associados a terapia de compressão, que pode ser feita com faixas ou meias elásticas. Existem ainda curativos especiais como a bota de Unna, que deve ser colocada por profissionais especializados, sob indicação médica. Quando às intervenções cirúrgicas, existe a possibilidade de tratamento da insuficiência de veia safena e perforantes através da cirurgia tradicional, em que a veia é retirada através de um instrumento chamado fleboextrator, porém não estará disponível nesse estudo;

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE**7 – GARANTIA DE ACESSO**

Em qualquer etapa do estudo, o Sr.(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Erasmo Simão da Silva, que pode ser encontrado no endereço: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Cirurgia Vasculard HOSPITAL DAS CLINICAS - PAMB - 6o. andar bloco 5. CEP: 05403-900/ SP ou pelo Telefone: (11) 2661-6101 Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442/ 2661-6431 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – GARANTIA DE LIBERDADE EM RETIRAR-SE DO ESTUDO

É garantida sua liberdade em deixar de participar, a qualquer momento, do presente estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. O presente termo de consentimento não tem data de validade. Porém, é seu direito optar por interromper a coleta de suas informações comunicando por escrito ao investigador principal seu desejo de revogar a presente autorização. Porém, as informações já incluídas no registro continuarão sendo usadas.

10 – COLETA DE DADOS E SIGILO

As suas informações pessoais serão mantidas em sigilo. Informações médicas protegidas são informações a seu respeito ou a respeito da sua saúde capazes de possibilitar que alguém o(a) identifique. As informações médicas protegidas cujo uso e revelação são facultados nos termos da presente autorização incluem suas informações pessoais (como data de realização de algum procedimento) e os registros médicos e de saúde pertinentes ao presente registro coletados durante o estudo. As suas informações médicas protegidas também podem ser reveladas caso exigido nos termos da legislação.

Os resultados deste estudo poderão ser apresentados em eventos ou publicações. No entanto, a identidade dos participantes não será revelada nas referidas apresentações. Ao assinar o presente termo de consentimento, você estará autorizando a Universidade de São Paulo / Hospital das Clínicas e à respectiva equipe do registro a utilizar e compartilhar as suas informações médicas protegidas com os indivíduos e as instituições mencionados neste termo de consentimento.

11 – ATUALIZAÇÃO QUANTO AOS RESULTADOS

É seu direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, como benefício de determinado tratamento em relação a outro, complicações e outros resultados. Os pesquisadores se colocam à disposição para esclarecimento quanto aos resultados preliminares do estudo.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE**12 – DESPESAS E COMPENSAÇÕES**

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

13 – UTILIZAÇÃO DE DADOS E MATERIAIS

A equipe de pesquisa garante aos Srs.(as) participantes do estudo que todo o material e dados coletados serão utilizados somente para esta pesquisa, não sendo utilizados para nenhum outro fim.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "ÚLCERA VENOSA: TRATAMENTO ENDOVENOSO AMPLIADO DE PERFURANTES INSUFICIENTES E SAFENAS VARICOSAS POR RADIOFREQUÊNCIA VERSUS TRATAMENTO COMPRESSIVO MULTIEXTRATO"

Eu discuti com o Dr. Erasmo Simão da Silva e/ou Dr. Igor Rafael Sincos e/ou Dra. Juliana Puggina sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data / /

Assinatura da testemunha

Data / /

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

8.2 APÊNDICE B - FICHA DE COLETA DE DADOS

Úlcera venosa: tratamento endovenoso ampliado de perfurantes insuficientes e safenas varicosas por radiofrequência versus tratamento compressivo multiextrato.

PACIENTE No.

		-		
--	--	---	--	--

F1.1- IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____

RGHC: _____ DATA INCLUSÃO NO PROTOCOLO: ____/____/____

IDADE: _____ anos DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____

COR:

 BRANCO PARDO NEGRO INDIGENA AMARELO

ESTADO CIVIL

 SOLTEIRO CASADO UNIÃO ESTÁVEL VIUVO DIVORC/SEPARADO

OCUPAÇÃO: _____ (se aposentado, mencionar última ocupação)

APOSENTADO?

 SIM NÃO SE SIM, MOTIVO: IDADE/TEMPO DE SERVIÇO INVALIDEZ

AFASTADO DO TRABALHO?

 SIM NÃO TEMPO DE AFASTAMENTO: _____

INSTRUÇÃO (ANOS DE ESTUDO)

 <4 ANOS 4-8 ANOS 9-12 ANOS >12 ANOS

ENDEREÇO: _____

NÚMERO: _____ COMPLEMENTO: _____

CEP: _____ CIDADE: _____ ESTADO: _____

TELEFONES

RESIDENCIAL: () _____

CELULAR: () _____

RECADOS: () _____ FALAR COM: _____

Úlcera venosa: tratamento endovenoso ampliado de perfurantes insuficientes e safenas varicosas por radiofrequência versus tratamento compressivo multiextrato.

PACIENTE No.

		-		
--	--	---	--	--

2.1 – CHECK LIST – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO, NÃO INCLUSÃO E EXCLUSÃO

	Idade entre 18 e 80 anos
	Assinatura do termo de consentimento
	Úlcera venosa aberta há mais de 4 semanas entre o joelho e o maléolo (CEAP 6)
	Índice tornozelo-braquial maior ou igual a 0.9
	Insuficiência do sistema venoso superficial associado a insuficiência de perfurantes
	Pacientes pôde se submeter ao exame de Doppler
	Ausência de tromboflebite de safenas ao Doppler
	Ausência de historia de trombose venosa profunda
	Ausência de oclusão/obstrução do sistema venoso profundo
	Condições clínicas para terapia cirúrgica mesmo sob anestesia local
	Descartadas outras causas de úlcera em MMII ou degeneração maligna
	Pacientes é capaz de deambular
	Ausência de gravidez
	Ausência de doença arterial periférica concomitante
	Diâmetro das safenas entre 5 mm e 12 mm
	Ausência de grave anquilose talo-crural
	Boa aderência ao protocolo de curativo ou de tratamento pós-operatório
	Ausência de falha técnica do procedimento

Se houver algum item que não possa ser selecionado, o paciente deverá ser excluído da pesquisa

Úlcera venosa: tratamento endovenoso ampliado de perfurantes insuficientes e safenas varicosas por radiofrequência versus tratamento compressivo multiextrato.

PACIENTE No.

		-		
--	--	---	--	--

3.1 - ANAMNESE

HÁ QUANTO TEMPO TEM VARIZES? : _____ MESES _____ ANOS NÃO POSSUI

HÁ QUANTO TEMPO TEM ÚLCERA?: DIREITA : _____ MESES ESQUERDA: _____ MESES

TEM SENSÇÃO DE PESO/ CANSAÇO NAS PERNAS?

DIREITA SIM NAO

ESQUERDA SIM NAO

TEM PRURIDO/COCEIRA NAS PERNAS?

DIREITA SIM NAO

ESQUERDA SIM NAO

TEM INCHAÇO NAS PERNAS?

DIREITA SIM NAO

ESQUERDA SIM NAO

TEM DOR NAS PERNAS EM REPOUSO?

DIREITA SIM NAO

ESQUERDA SIM NAO

TEM DOR NAS PERNAS PARA CAMINHAR?

DIREITA SIM NAO

ESQUERDA SIM NAO

SE SIM, EM QUAL DISTÂNCIA A DOR INICIA? _____ METROS

USA MEIA ELÁSTICA DE COMPRESSÃO?

NUNCA RARAMENTE QUASE SEMPRE USO DIÁRIO E CORRETO

COMORBIDADES

HAS DM ICO ICC TVP PRÉVIA TABAGISMO ATUAL TABAGISMO PRÉVIO

DOENÇA PSQUIÁTRICA. Se sim, qual? _____

MEDICAÇÕES EM USO:

ANTIHIPERTENSIVO HIPOGLI. ORAL INSULINA AAS ANTICOAG.ORAL DIURÉTICO

VENOTÔNICO ANTIDEPRESSIVO ANSIOLÍTICO OUTROS: _____

TEM FAMILIARES COM VARIZES? SIM NÃO

SE SIM, QUAIS PARENTES APRESENTAM O PROBLEMA?

MÃE PAI IRMÃO/IRMÃ TIO/TIA/PRIMO AVÔ/AVÓ OUTROS PARENTES

TEM FAMILIARES COM ÚLCERA VENOSA? SIM NÃO

SE SIM, QUAIS PARENTES APRESENTAM O PROBLEMA?

MÃE PAI IRMÃO/IRMÃ TIO/TIA/PRIMO AVÔ/AVÓ OUTROS PARENTES

Úlcera venosa: tratamento endovenoso ampliado de perfurantes insuficientes e safenas varicosas por radiofrequência versus tratamento compressivo multiextrato.

PACIENTE No.

		-		
--	--	---	--	--

3.2 - ANAMNESE ECONÔMICA

RENDA MENSAL (EM R\$) _____

PERDERÁ DIAS DE TRABALHO PARA VIR ÀS TROCAS DE CURATIVOS?

NÃO SIM

NECESSITA CUIDADOR? NÃO SIM RENDA MENSAL CUIDADOR (EM R\$) _____

MEIO DE TRANSPORTE PARA VIR AO HOSPITAL

ONIBUS METRO CARRO VALOR GASTO POR DIA (EM R\$) _____

TREM TAXI A PÉ

Úlcera venosa: tratamento endovenoso ampliado de perfurantes insuficientes e safenas varicosas por radiofrequência versus tratamento compressivo multiextrato.

PACIENTE No.

		-		
--	--	---	--	--

4.1 – EXAME FÍSICO

PESO: _____ KG ALTURA: _____ METROS IMC: _____

Pulsos – marque com (+) para presente e (-) para ausente

	FEMORAL	POPLITEO	TIBIAL POST	TIBIAL ANT
DIREITA				
ESQUERDA				

ITB

	PAS BRAÇO	PAS TORNOZELO	ITB
DIREITA			
ESQUERDA			

VARIZES

DIREITA Não há Pequenas varicosidades Múltiplas em coxas **OU** panturrilhas Múltiplas em coxas **E** panturrilhas

ESQUERDA Não há Pequenas varicosidades Múltiplas em coxas **OU** panturrilhas Múltiplas em coxas **E** panturrilhas

EDEMA

DIREITA Não há Pé e Tornozelo Abaixo do joelho Até ou acima do joelho

ESQUERDA Não há Pé e Tornozelo Abaixo do joelho Até ou acima do joelho

HIPERPIGMENTAÇÃO (DERMATITE OCRES)

DIREITA Não há ou limitada a uma variz Perimaleolar Difusa no terço distal perna Difusa mais que o terço distal

ESQUERDA Não há ou limitada a uma variz Perimaleolar Difusa no terço distal perna Difusa mais que o terço distal

INFLAMAÇÃO

DIREITA Não há Perimaleolar Difusa no terço distal perna Difusa mais que o terço distal

ESQUERDA Não há Perimaleolar Difusa no terço distal perna Difusa mais que o terço distal

ENDURAMENTO/LIPODERMATODISTROFIA

DIREITA Não há Perimaleolar Difusa no terço distal perna Difusa mais que o terço distal

ESQUERDA Não há Perimaleolar Difusa no terço distal perna Difusa mais que o terço distal

Úlcera venosa: tratamento endovenoso ampliado de perfurantes insuficientes e safenas varicosas por radiofrequência versus tratamento compressivo multiextrato.

PACIENTE No.

		-		
--	--	---	--	--

4.2 - EXAME FÍSICO

NÚMERO DE ÚLCERAS

DIREITA Não há 1 2 3 ou mais

ESQUERDA Não há 1 2 3 ou mais

TAMANHO DA ÚLCERA ATIVA (A MAIOR)

DIREITA Não há <2 cm 2 a 6 cm > 6 cm

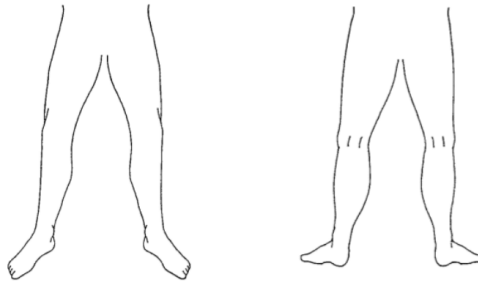
ESQUERDA Não há <2cm 2 a 6 cm > 6 cm

LOCALIZAÇÃO DA ÚLCERA (marcar mais de uma se for o caso)

DIREITA Não há Maléolo medial Maléolo lateral Anterior Posterior Circunferencial

ESQUERDA Não há Maléolo medial Maléolo lateral Anterior Posterior Circunferencial

ASSINALAR COM NÚMERO A LOCALIZAÇÃO DA ÚLCERA E ADICIONAR MAIOR DIÂMETRO E ÁREA NA TABELA



ÚLCERA	DIÂMETRO (cm)	ÁREA (cm ²)	Altura Planta (cm)
1			
2			
3			
4			
5			

Altura planta Joelho : _____ cm

Circunferência panturrilha: _____ cm

Circunferência tornozelo: _____ cm

Úlcera venosa: tratamento endovenoso ampliado de perfurantes insuficientes e safenas varicosas por radiofrequência versus tratamento compressivo multiextrato.

PACIENTE No.

		-		
--	--	---	--	--

5.1 - ULTRASSOM DOPPLER PRÉ OPERATÓRIO

SISTEMA VENOSO PROFUNDO

DIREITA	REFLUXO		OBSTRUÇÃO		ESQUERDA	REFLUXO		OBSTRUÇÃO	
	SIM	NÃO	SIM	NÃO		SIM	NÃO	SIM	NÃO
VEIA FEMORAL COMUM					VEIA FEMORAL COMUM				
VEIA FEMORAL SUPERFICIAL					VEIA FEMORAL SUPERFICIAL				
VEIA FEMORAL PROFUNDA					VEIA FEMORAL PROFUNDA				
VEIA POPLÍTEA					VEIA POPLÍTEA				
VEIA FIBULAR					VEIA FIBULAR				
VEIA TIBIAL POSTERIOR					VEIA TIBIAL POSTERIOR				
VEIA TIBIAL ANTERIOR					VEIA TIBIAL ANTERIOR				
VEIAS SOLEARES/GASTROCN					VEIAS SOLEARES/GASTROCN				

SISTEMA VENOSO SUPERFICIAL

DIREITA	REFLUXO		OBSTRUÇÃO		DIÂMETRO (mm)
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	
JUNÇÃO SAFENO FEMORAL					
VSI TERÇO PROXIMAL COXA					
VSI TERÇO MÉDIO COXA					
VSI TERÇO DISTAL COXA					
VSI TERÇO PROXIMAL PERNA					
VSI TERÇO MÉDIO PERNA					
VSI TERÇO DISTAL PERNA					
JUNÇÃO VSE -POPLÍTEA					
VSE PROXIMAL					
VSE DISTAL					

PERFURANTES INSUFICIENTES	DIÂMETRO (MM)	ALTURA DA PLANTA (CM)	LOCALIZAÇÃO (MED, LAT , POST)
1			
2			
3			
4			

ESQUERDA	REFLUXO		OBSTRUÇÃO		DIÂMETRO (mm)
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	
JUNÇÃO SAFENO FEMORAL					
VSI TERÇO PROXIMAL COXA					
VSI TERÇO MÉDIO COXA					
VSI TERÇO DISTAL COXA					
VSI TERÇO PROXIMAL PERNA					
VSI TERÇO MÉDIO PERNA					
VSI TERÇO DISTAL PERNA					
JUNÇÃO VSE -POPLÍTEA					
VSE PROXIMAL					
VSE DISTAL					

PERFURANTES INSUFICIENTES	DIÂMETRO (MM)	ALTURA DA PLANTA (CM)	LOCALIZAÇÃO (MED, LAT , POST)
1			
2			
3			
4			

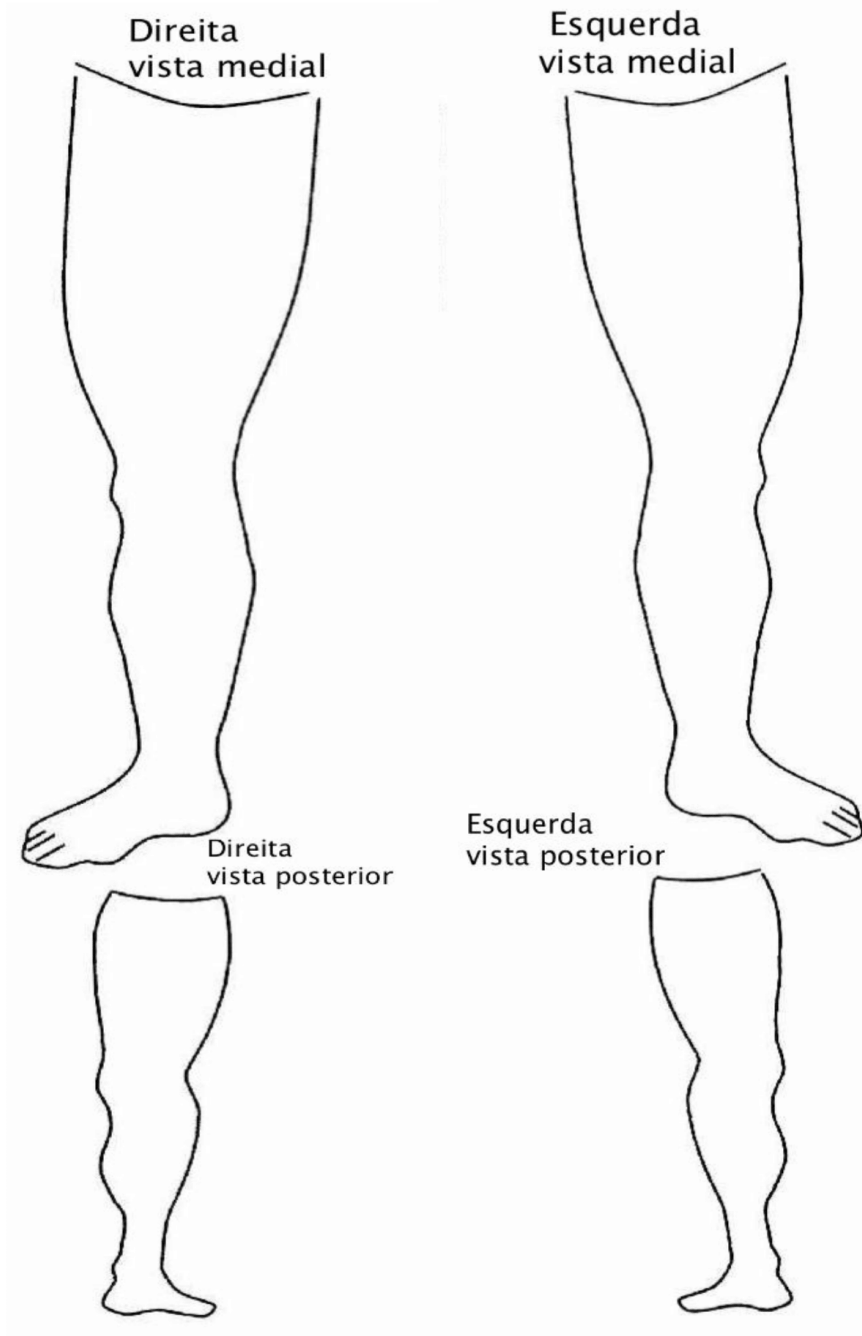
Úlcera venosa: tratamento endovenoso ampliado de perfurantes insuficientes e safenas varicosas por radiofrequência versus tratamento compressivo multiextrato.

PACIENTE No.

--	--

 -

--	--



Úlcera venosa: tratamento endovenoso ampliado de perfurantes insuficientes e safenas varicosas por radiofrequência versus tratamento compressivo multiextrato.

PACIENTE No.

		-		
--	--	---	--	--

6.1- RCVSS - Revised Venous Clinical Severity Score - PRÉ INTERVENÇÃO

Perna direita

RCVSS	None = 0	Leve = 1	Moderada = 2	Severa = 3	TOTAL
Dor	nenhuma	Ocasional	Dor diária, sem limitações	Diária com limitações atividades	
Varizes	nenhuma	Pequenas varicosidades	Múltiplas varicosidades em coxas OU panturrilhas	Múltiplas varicosidades em coxas E panturrilhas	
Edema	nenhuma	Limitado pé e tornozelo	Limitado abaixo do joelho	Estende até ou acima do joelho	
Pigment. Pele	Nenhuma/ em cima de uma variz	Limitada a área perimaleolar	Difusa no terço distal perna	Difusa envolvendo mais que o terço distal	
Inflamação	nenhuma	Limitada a área perimaleolar	Difusa no terço distal perna	Difusa envolvendo mais que o terço distal	
Enduramento	nenhuma	Limitada a área perimaleolar	Difusa no terço distal perna	Difusa envolvendo mais que o terço distal	
Número de Úlceras ativas	nenhuma	1 úlcera	2 úlceras	>ou= 3 úlceras	
Tempo de Úlceras ativa	nenhuma	> 3 meses	3-12 meses	> 12 meses	
Tamanho de Úlcera Ativa	nenhuma	< 2 cm diâmetro	2-6 cm diâmetro	>6 cm diâmetro	
Uso de compressão	nenhuma	Intermitente	Usa meia maioria dos dias	Uso diário correto	
TOTAL					

Perna esquerda

RCVSS	None = 0	Leve = 1	Moderada = 2	Severa = 3	TOTAL
Dor	nenhuma	Ocasional	Dor diária, sem limitações	Diária com limitações atividades	
Varizes	nenhuma	Pequenas varicosidades	Múltiplas varicosidades em coxas OU panturrilhas	Múltiplas varicosidades em coxas E panturrilhas	
Edema	nenhuma	Limitado pé e tornozelo	Limitado abaixo do joelho	Estende até ou acima do joelho	
Pigment. Pele	Nenhuma/ em cima de uma variz	Limitada a área perimaleolar	Difusa no terço distal perna	Difusa envolvendo mais que o terço distal	
Inflamação	nenhuma	Limitada a área perimaleolar	Difusa no terço distal perna	Difusa envolvendo mais que o terço distal	
Enduramento	nenhuma	Limitada a área perimaleolar	Difusa no terço distal perna	Difusa envolvendo mais que o terço distal	
Número de Úlceras ativas	nenhuma	1 úlcera	2 úlceras	>ou= 3 úlceras	
Tempo de Úlceras ativa	nenhuma	> 3 meses	3-12 meses	> 12 meses	
Tamanho de Úlcera Ativa	nenhuma	< 2 cm diâmetro	2-6 cm diâmetro	>6 cm diâmetro	
Uso de compressão	nenhuma	Intermitente	Usa meia maioria dos dias	Uso diário correto	
TOTAL					

Úlcera venosa: tratamento endovenoso ampliado de perfurantes insuficientes e safenas varicosas por radiofrequência versus tratamento compressivo multiextrato.

PACIENTE No.

		-		
--	--	---	--	--

7.1- PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

DATA : ____/____/____

CIRURGIÃO : _____

1º ASSISTENTE : _____

2º ASSISTENTE : _____

3º ASSISTENTE : _____

ANTIBIÓTICO NÃO SIM Medicação: _____

VEIAS TRATADAS:

MEMBRO INFERIOR DIREITO

VEIA SAFENA INTERNA NÃO SIM

VEIA SAFENA EXTERNA NÃO SIM

PERFURANTES NÃO SIM Altura (cm da planta): _____

MEMBRO INFERIOR ESQUERDO

VEIA SAFENA INTERNA NÃO SIM

VEIA SAFENA EXTERNA NÃO SIM

PERFURANTES NÃO SIM Altura (cm da planta): _____

AFASTAMENTO DO TRABALHO/ ATIV. DIARIAS: NÃO SIM DIAS: _____

Úlcera venosa: tratamento endovenoso ampliado de perfurantes insuficientes e safenas varicosas por radiofrequência versus tratamento compressivo multiextrato.

PACIENTE No.

		-		
--	--	---	--	--

7.2- PROCEDIMENTO CIRÚRGICO – REOPERAÇÃO

MOTIVO:

RECANALIZAÇÃO SAFENA PERSISTÊNCIA DE PERFURANTE INSUFICIENTE OUTRAS: _____

DATA : ____/____/____

CIRURGIÃO : _____

1º ASSISTENTE : _____

2º ASSISTENTE : _____

3º ASSISTENTE : _____

ANTIBIÓTICO NÃO SIM Medicação: _____

VEIAS TRATADAS:

MEMBRO INFERIOR DIREITO

VEIA SAFENA INTERNA NÃO SIM

VEIA SAFENA EXTERNA NÃO SIM

PERFURANTES NÃO SIM Altura (cm da planta): _____

MEMBRO INFERIOR ESQUERDO

VEIA SAFENA INTERNA NÃO SIM

VEIA SAFENA EXTERNA NÃO SIM

PERFURANTES NÃO SIM Altura (cm da planta): _____

AFASTAMENTO DO TRABALHO/ ATIV. DIARIAS: NÃO SIM DIAS: _____

Úlcera venosa: tratamento endovenoso ampliado de perfurantes insuficientes e safenas varicosas por radiofrequência versus tratamento compressivo multiextrato.

PACIENTE No.

		-		
--	--	---	--	--

8.1 – CONTROLE ULTRASSONOGRÁFICO PÓS OPERATÓRIO

1º CONTROLE: 1 SEMANA - DATA: ____/____/____

DIREITA	REFLUXO		OBSTRUÇÃO		ESQUERDA	REFLUXO		OBSTRUÇÃO	
	SIM	NÃO	SIM	NÃO		SIM	NÃO	SIM	NÃO
JUNÇÃO SAFENO FEMORAL					JUNÇÃO SAFENO FEMORAL				
VEIA SAFENA INTERNA					VEIA SAFENA INTERNA				
JUNÇÃO VSE –POPLÍTEA					JUNÇÃO VSE –POPLÍTEA				
VEIA SAFENA EXTERNA					VEIA SAFENA EXTERNA				
SISTEMA PROFUNDO					SISTEMA PROFUNDO				
	ALTURA (cm)					ALTURA (cm)			
PERFURANTE					PERFURANTE				
PERFURANTE					PERFURANTE				
PERFURANTE					PERFURANTE				

2º CONTROLE: 4 SEMANAS - DATA: ____/____/____

DIREITA	REFLUXO		OBSTRUÇÃO		ESQUERDA	REFLUXO		OBSTRUÇÃO	
	SIM	NÃO	SIM	NÃO		SIM	NÃO	SIM	NÃO
JUNÇÃO SAFENO FEMORAL					JUNÇÃO SAFENO FEMORAL				
VEIA SAFENA INTERNA					VEIA SAFENA INTERNA				
JUNÇÃO VSE –POPLÍTEA					JUNÇÃO VSE –POPLÍTEA				
VEIA SAFENA EXTERNA					VEIA SAFENA EXTERNA				
SISTEMA PROFUNDO					SISTEMA PROFUNDO				
	ALTURA (cm)					ALTURA (cm)			
PERFURANTE					PERFURANTE				
PERFURANTE					PERFURANTE				
PERFURANTE					PERFURANTE				

3º CONTROLE: 3 MESES - DATA: ____/____/____

DIREITA	REFLUXO		OBSTRUÇÃO		ESQUERDA	REFLUXO		OBSTRUÇÃO	
	SIM	NÃO	SIM	NÃO		SIM	NÃO	SIM	NÃO
JUNÇÃO SAFENO FEMORAL					JUNÇÃO SAFENO FEMORAL				
VEIA SAFENA INTERNA					VEIA SAFENA INTERNA				
JUNÇÃO VSE –POPLÍTEA					JUNÇÃO VSE –POPLÍTEA				
VEIA SAFENA EXTERNA					VEIA SAFENA EXTERNA				
SISTEMA PROFUNDO					SISTEMA PROFUNDO				
	ALTURA (cm)					ALTURA (cm)			
PERFURANTE					PERFURANTE				
PERFURANTE					PERFURANTE				
PERFURANTE					PERFURANTE				

4º CONTROLE: 1 ANO - DATA: ____/____/____

DIREITA	REFLUXO		OBSTRUÇÃO		ESQUERDA	REFLUXO		OBSTRUÇÃO	
	SIM	NÃO	SIM	NÃO		SIM	NÃO	SIM	NÃO
JUNÇÃO SAFENO FEMORAL					JUNÇÃO SAFENO FEMORAL				
VEIA SAFENA INTERNA					VEIA SAFENA INTERNA				
JUNÇÃO VSE –POPLÍTEA					JUNÇÃO VSE –POPLÍTEA				
VEIA SAFENA EXTERNA					VEIA SAFENA EXTERNA				
SISTEMA PROFUNDO					SISTEMA PROFUNDO				
	ALTURA (cm)					ALTURA (cm)			
PERFURANTE					PERFURANTE				
PERFURANTE					PERFURANTE				
PERFURANTE					PERFURANTE				

Úlcera venosa: tratamento endovenoso ampliado de perfurantes insuficientes e safenas varicosas por radiofrequência versus tratamento compressivo multiextrato.

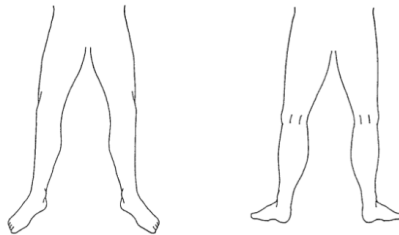
PACIENTE No.

		-		
--	--	---	--	--

9.1- SEGUIMENTO E CURATIVOS

DATA: ____/____/____

ASSINALAR COM NÚMERO A LOCALIZAÇÃO DA ÚLCERA



ÚLCERA	CICATRIZADA?	DIÂMETRO (cm)	ÁREA (cm ²)
1			
2			
3			
4			
5			

QUEIXAS: _____

- | | | | |
|----------------------|---|--|--|
| REALIZADO CURATIVO | <input type="checkbox"/> NÃO | <input type="checkbox"/> SIM | |
| UTILIZADO CARVÃO? | <input type="checkbox"/> NÃO | <input type="checkbox"/> SIM | |
| ÚLCERA INFECTADA | <input type="checkbox"/> NÃO | <input type="checkbox"/> SIM | ANTIBIOTICO: _____ |
| RETIROU O CURATIVO | <input type="checkbox"/> NÃO | <input type="checkbox"/> SIM | |
| INTERCORRÊNCIAS | <input type="checkbox"/> NÃO | <input type="checkbox"/> SIM | QUAL? _____ |
| PERDA DIAS TRABALHO | <input type="checkbox"/> NÃO | <input type="checkbox"/> SIM | QUANTOS DIAS? _____ |
| NECESSITOU CUIDADOR? | <input type="checkbox"/> NÃO | <input type="checkbox"/> SIM | PERDEU DIA DE TRABALHO? _____ |
| TRANSPORTE | <input type="checkbox"/> METRO/TREM
<input type="checkbox"/> CARRO | <input type="checkbox"/> ONIBUS
<input type="checkbox"/> OUTROS | QTE DE PASSAGENS UTILIZADAS: _____
VALOR GASTO (EM R\$) _____ |

Úlcera venosa: tratamento endovenoso ampliado de perfurantes insuficientes e safenas varicosas por radiofrequência versus tratamento compressivo multiextrato.

PACIENTE No.

		-		
--	--	---	--	--

10.1- RCVSS – Revised Venous Clinical Severity Score – PÓS INTERVENÇÃO

Perna direita

RCVSS	None = 0	Leve = 1	Moderada = 2	Severa = 3	TOTAL
Dor	nenhuma	Ocasional	Dor diária, sem limitações	Diária com limitações atividades	
Varizes	nenhuma	Pequenas varicosidades	Múltiplas varicosidades em coxas OU panturrilhas	Múltiplas varicosidades em coxas E panturrilhas	
Edema	nenhuma	Limitado pé e tornozelo	Limitado abaixo do joelho	Estende até ou acima do joelho	
Pigment. Pele	Nenhuma/ em cima de uma variz.	Limitada a área perimaleolar	Difusa no terço distal perna	Difusa envolvendo mais que o terço distal	
Inflamação	nenhuma	Limitada a área perimaleolar	Difusa no terço distal perna	Difusa envolvendo mais que o terço distal	
Enduramento	nenhuma	Limitada a área perimaleolar	Difusa no terço distal perna	Difusa envolvendo mais que o terço distal	
Número de Úlceras ativas	nenhuma	1 úlcera	2 úlceras	>ou= 3 úlceras	
Tempo de Úlceras ativa	nenhuma	> 3 meses	3-12 meses	> 12 meses	
Tamanho de Úlcera Ativa	nenhuma	< 2 cm diâmetro	2-6 cm diâmetro	>6 cm diâmetro	
Uso de compressão	nenhuma	Intermitente	Usa meia maioria dos dias	Uso diário correto	
TOTAL					

Perna esquerda

RCVSS	None = 0	Leve = 1	Moderada = 2	Severa = 3	TOTAL
Dor	nenhuma	Ocasional	Dor diária, sem limitações	Diária com limitações atividades	
Varizes	nenhuma	Pequenas varicosidades	Múltiplas varicosidades em coxas OU panturrilhas	Múltiplas varicosidades em coxas E panturrilhas	
Edema	nenhuma	Limitado pé e tornozelo	Limitado abaixo do joelho	Estende até ou acima do joelho	
Pigment. Pele	Nenhuma/ em cima de uma variz.	Limitada a área perimaleolar	Difusa no terço distal perna	Difusa envolvendo mais que o terço distal	
Inflamação	nenhuma	Limitada a área perimaleolar	Difusa no terço distal perna	Difusa envolvendo mais que o terço distal	
Enduramento	nenhuma	Limitada a área perimaleolar	Difusa no terço distal perna	Difusa envolvendo mais que o terço distal	
Número de Úlceras ativas	nenhuma	1 úlcera	2 úlceras	>ou= 3 úlceras	
Tempo de Úlceras ativa	nenhuma	> 3 meses	3-12 meses	> 12 meses	
Tamanho de Úlcera Ativa	nenhuma	< 2 cm diâmetro	2-6 cm diâmetro	>6 cm diâmetro	
Uso de compressão	nenhuma	Intermitente	Usa meia maioria dos dias	Uso diário correto	
TOTAL					

Úlcera venosa: tratamento endovenoso ampliado de perfurantes insuficientes e safenas varicosas por radiofrequência versus tratamento compressivo multiextrato.

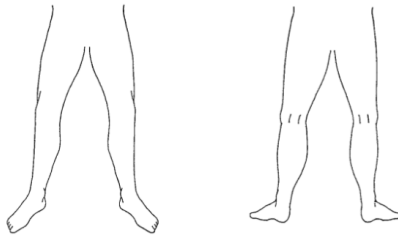
PACIENTE No.

		-		
--	--	---	--	--

10.2- FECHAMENTO DO CASO

DATA: ____/____/____

ASSINALAR COM NÚMERO A LOCALIZAÇÃO DA ÚLCERA



ÚLCERA	CICATRIZADA?		TEMPO P/ CICATRIZAÇÃO (semanas)	DIÂMETRO (cm)	ÁREA (cm ²)
	SIM	NÃO			
1					
2					
3					
4					
5					

MANTÉM ÚLCERA ATIVA?

NÃO SIM

HOVE RECIDIVA DA ÚLCERA ?

NÃO SIM

MANTEVE USO DE MEIA ELASTICA?

NÃO SIM

AFASTAMENTO DO TRABALHO/ ATIV DIÁRIAS? NÃO SIM TEMPO TOTAL: _____ DIAS

HOVE TVP/TEP?

NÃO SIM

NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO ?

NÃO SIM MOTIVO _____

RCVSS pré _____ pós _____

9. ANEXOS

9.1 ANEXO A – TERMO DE OUTORGA FAPESP



Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2015/17004-4
Data impressão: 08/02/2017 17:46:47
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE AUXÍLIOS

PROCESSO 2015/17004-4

<p>Pelo presente instrumento, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com sede na Rua Pio XI, nº 1.500, Alto da Lapa, São Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob nº 43.828.151/0001-45, doravante denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artigo 14, letra "b", da Lei Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960, concede ao OUTORGADO, a seguir qualificado, Auxílio para a realização do Projeto de Pesquisa a seguir especificado, nas instalações e com o apoio da INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e nos Anexos, que passam a ser parte integrante deste Termo.</p>	
1.OUTORGADO:	Igor Rafael Sincos CPF: 004.980.609-26 RG: 64991043-SSP/PR
2.Correspondência:	Jose Antonio Coelho 473 - 212, Vila Mariana, São Paulo/SP, CEP 04011-061 igorsincos@usp.br
3.Instituição Sede:	Faculdade de Medicina/FM Universidade de São Paulo/USP
4.Projeto de Pesquisa:	Úlcera venosa: tratamento endovenoso ampliado de perfurantes insuficientes e safenas varicosas por radiofrequência versus tratamento compressivo multiextrato -Ensaio clínico controlado randomizado
5.Linha de Fomento:	Programas Regulares / Auxílios a Pesquisa / Projeto de Pesquisa / Projeto de Pesquisa - Regular
6.Área/Subárea:	Medicina Cirurgia
7.Coordenação:	Saúde I
8.Período da Vigência:	01/08/2016 a 31/07/2018
9.Relatórios Científicos:	30/07/2017, 30/08/2018
10.Prestações de Contas:	30/07/2017, 30/08/2018



Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2015/17004-4
Data impressão: 08/02/2017 17:46:47
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

CLÁUSULA PRIMEIRA - DA NATUREZA DO BENEFÍCIO:

1.1. O presente Termo de Outorga não corresponde a qualquer espécie de relação de emprego entre o OUTORGADO e a OUTORGANTE, uma vez que não configura vínculo trabalhista, nem objetiva pagamento de salário, não se estendendo ao OUTORGADO benefícios exclusivos dos servidores da OUTORGANTE.

1.2. A OUTORGANTE não se responsabilizará por cobrir despesas de assistência médica e odontológica de qualquer natureza, excetuando-se seguro-saúde, quando concedido.

CLÁUSULA SEGUNDA - DOS RECURSOS FINANCEIROS DISPONIBILIZADOS:

2.1. A utilização dos recursos deverá obedecer às normas constantes do Anexo III deste Termo de Outorga, bem como às regras relativas à utilização da Reserva Técnica, constante do Anexo V deste Termo de Outorga.

2.2. É vedado ao OUTORGADO contratar ou destinar verbas concedidas para a execução do projeto, a que título for, a pessoas:

2.2.1. Físicas que sejam parentes (ascendentes, descendentes ou colaterais até o 4º grau, consanguíneos ou por afinidade), cônjuges ou companheiros do OUTORGADO ou de membro de sua equipe de pesquisa bem como servidores, colaboradores da FAPESP, ainda que eventuais, e membros do Conselho Superior.

2.2.2. Jurídicas que tenham como sócios o próprio OUTORGADO, membros de sua equipe de pesquisa, servidores ou colaboradores da FAPESP, ainda que eventuais, e membros do Conselho Superior, bem como parentes (ascendentes, descendentes ou colaterais até o 4º grau, consanguíneo ou por afinidade), o cônjuge ou companheiro de quaisquer deles.

2.3. As liberações dos recursos serão feitas em conta específica vinculada à OUTORGANTE.

2.3.1. O OUTORGADO deverá solicitar a liberação dos recursos somente quando houver necessidade imediata da realização dos gastos, evitando assim a permanência de saldo na conta, não sendo permitida aplicação no mercado financeiro.

2.4. O Auxílio concedido não poderá ser destinado, em hipótese alguma, ainda que parcialmente, a fins diversos dos indicados no preâmbulo deste Termo de Outorga, ficando o OUTORGADO pessoalmente responsável pela sua perfeita utilização, em conformidade com os dispositivos legais vigentes.

2.5. Para todas as utilizações de recursos aqui previstos, inclusive para fins de pagamento de manutenção ou diárias, a OUTORGANTE considera exclusivamente o período previsto neste Termo de Outorga, exceto nos casos dos Auxílios à Pesquisa - Organização de Reunião Científica e/ou Tecnológica e Auxílios à Pesquisa - Participação em Reunião Científica e/ou Tecnológica, cuja liberação de verba poderá ser solicitada até 30 dias antes do início da vigência.

2.5.1. Caso haja despesas efetuadas fora do período de vigência, fica o OUTORGADO obrigado a efetuar a devolução à OUTORGANTE do valor despendido fora das condições estabelecidas.

CLÁUSULA TERCEIRA - DA CONTRAPARTIDA EXTERNA EM PROJETOS DE PESQUISA:

3.1. Se o projeto envolver desembolso direto de recursos de terceiros para a INSTITUIÇÃO SEDE, deverá ser celebrado um Termo de Convênio juntamente com este Termo de Outorga.

3.1.1. O Termo de Convênio deverá ser assinado pela INSTITUIÇÃO SEDE, a entidade parceira e a



Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2015/17004-4
Data impressão: 08/02/2017 17:46:47
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

OUTORGANTE, com a ciência do OUTORGADO.

3.2. No Termo de Convênio deverá ser explicitado o valor total do Convênio, o cronograma e a forma dos desembolsos da entidade parceira e, se for o caso, da Instituição Sede, além dos prazos e instruções quanto à comprovação de tais desembolsos, bem como as cláusulas sobre o tratamento da Propriedade Intelectual.

3.2.1. O acordado entre as partícipes no Termo de Convênio poderá afetar as Cláusulas Segunda, Sexta e Oitava deste Termo de Outorga.

CLÁUSULA QUARTA - DA PARTICIPAÇÃO, DO REGIME DE DEDICAÇÃO E DAS OUTRAS OBRIGAÇÕES DO OUTORGADO:

4.1. O OUTORGADO se obriga a:

4.1.1. Dedicar-se integralmente à execução do projeto pelo tempo declarado na proposta analisada e aprovada pela OUTORGANTE.

4.1.2. Consultar a OUTORGANTE antes de aceitar qualquer apoio financeiro de qualquer outra fonte de financiamento, pública ou privada, para o desenvolvimento do mesmo projeto de pesquisa a que concerne o Auxílio concedido.

4.1.3. Consultar a OUTORGANTE antes de fazer quaisquer modificações no projeto, incluindo, mas não restritas a, aquelas no plano inicial, nas datas ou na designação de recursos.

4.1.4. Consultar a OUTORGANTE antes de assumir compromisso que exija seu afastamento da INSTITUIÇÃO SEDE por mais de 90 dias.

4.1.5. Apresentar os Relatórios Científicos e as Prestações de Contas de progresso e final, nos prazos estipulados neste Termo de Outorga e em conformidade com as normas institucionais da OUTORGANTE, sob pena de ser acionado administrativa e/ou judicialmente pela OUTORGANTE para devolução dos recursos recebidos, devidamente corrigidos pelos índices legais em vigor e com incidência das demais sanções legais (juros, honorários advocatícios e custas judiciais).

CLÁUSULA QUINTA - DO TRATAMENTO E GUARDA DO MATERIAL PERMANENTE E DE CONSUMO:

5.1. A aquisição de material de consumo ou permanente nacional e/ou importado deverá obedecer às normas constantes do Anexo III deste Termo de Outorga, sob pena de ser acionado administrativa e/ou judicialmente pela OUTORGANTE para devolução dos recursos recebidos, devidamente corrigidos pelos índices legais em vigor e com incidência das demais sanções legais (juros, honorários advocatícios e custas judiciais).

5.2. Em caso de sinistro (roubo, furto, avaria ou outro) envolvendo equipamentos destinados à execução do projeto de pesquisa e adquiridos com recursos da OUTORGANTE, o OUTORGADO deverá lavrar boletim de ocorrência e comunicar imediatamente o fato à OUTORGANTE.

5.2.1. Quando o evento/sinistro ocorrer nas dependências da INSTITUIÇÃO SEDE, o OUTORGADO compromete-se a solicitar a instauração de sindicância administrativa para apuração da autoria do fato, remetendo à OUTORGANTE cópia da portaria instauradora da sindicância e, posteriormente, cópia do Relatório Final da Sindicância.



Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2015/17004-4
Data impressão: 08/02/2017 17:46:47
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

CLÁUSULA SEXTA - DAS PRESTAÇÕES DE CONTAS E DOS RELATÓRIOS CIENTÍFICOS:

6.1. As Prestações de Contas do Auxílio concedido serão feitas pelo OUTORGADO em conformidade com as instruções dos Anexos III e V deste Termo de Outorga, na(s) data(s) de vencimento indicada(s) no Campo 10 do preâmbulo, devendo, nesse momento, efetuar a devolução, em cheque ou depósito bancário identificado, do saldo, se houver.

6.1.1. As Prestações de Contas serão recebidas pela OUTORGANTE, ficando sua aprovação condicionada à emissão de parecer favorável pela FAPESP.

6.2. Independentemente das Cláusulas 6.1 e 6.1.1, e em conformidade com as normas da respectiva modalidade de Auxílio, o OUTORGADO se obriga a apresentar à OUTORGANTE, nas datas indicadas no Campo 9 do preâmbulo, os Relatórios Científicos da pesquisa com conclusões sucintas dos resultados até então obtidos.

6.2.1. A continuidade do apoio da OUTORGANTE ao projeto ou seu efetivo encerramento estão condicionados à aprovação dos Relatórios Científicos de Progresso e Relatório Científico Final.

CLÁUSULA SÉTIMA - DAS PUBLICAÇÕES E DIVULGAÇÕES:

7.1. O OUTORGADO se compromete a fazer referência ao apoio da OUTORGANTE em todas as formas de divulgação (teses, dissertações, artigos, livros, resumos de trabalhos apresentados em reuniões, páginas na Web e qualquer outra publicação ou forma de difusão de atividades) que resultem, total ou parcialmente, de Auxílio ou Bolsa objeto deste Termo de Outorga.

7.1.1. O OUTORGADO deverá indicar, em cada publicação prevista na cláusula 7.1, além do nome FAPESP, o número do processo FAPESP a que se refere este Termo de Outorga, no modelo: processo nº aaaa/nnnnn-d, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

7.1.1.1. Os artigos escritos em idioma estrangeiro deverão indicar o apoio da FAPESP em inglês, conforme o seguinte modelo: grant #aaaa/nnnnn-d, São Paulo Research Foundation (FAPESP).

7.2. O OUTORGADO é responsável por garantir que em toda publicação de materiais (incluindo páginas web) que resultem total ou parcialmente de Auxílio ou Bolsa objeto deste Termo de Outorga, exceto artigos científicos publicados em revistas científicas ou técnicas com revisão por pares, conste a seguinte declaração de responsabilidade: "As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade do(s) autor(es) e não necessariamente refletem a visão da FAPESP".

CLÁUSULA OITAVA - DO TRATAMENTO DA PROPRIEDADE INTELECTUAL:

8.1. O OUTORGADO compromete-se a verificar, em tempo hábil, se a execução do projeto produz ou poderá produzir resultado potencialmente, no todo ou em parte, objeto de proteção por Patente de Invenção, Modelo de Utilidade, Desenho Industrial, Software ou qualquer outra forma de proteção dos direitos de Propriedade Intelectual, observadas as normas constantes do Anexo IV deste Termo de Outorga.

8.2. O OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE declaram estar cientes de que a titularidade ou cotitularidade dos direitos de Propriedade Intelectual fica estabelecida conforme os seguintes critérios especificados nos itens 3.1, 3.2, 3.3 e 3.4 do Anexo IV deste Termo de Outorga:

8.2.1 A INSTITUIÇÃO SEDE, quando esta possuir, no momento do requerimento da proteção, órgão formalmente



Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2015/17004-4
Data impressão: 08/02/2017 17:46:47
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

constituído para gerir sua política para Propriedade Intelectual e inovação tecnológica (doravante NIT), devidamente qualificado pela OUTORGANTE; ou

8.2.2. A OUTORGANTE e a INSTITUIÇÃO SEDE, quando a INSTITUIÇÃO SEDE não tiver NIT qualificado no momento do requerimento da proteção;

8.2.3 No âmbito do Programa PIPE, a INSTITUIÇÃO SEDE, no caso do OUTORGADO possuir vínculo empregatício com a empresa, ou a OUTORGANTE, no caso do OUTORGADO ser bolsista da FAPESP;

8.2.4 A OUTORGANTE e/ou a INSTITUIÇÃO SEDE e terceiros, de acordo com o previsto em contrato ou convênio firmado entre as partes ou apresentado como condição para liberação do benefício.

8.3. O OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE declaram estar cientes de que a OUTORGANTE, independentemente do custeio do registro, terá participação sobre os benefícios decorrentes da exploração dos direitos de Propriedade Intelectual, nos termos da Política para Propriedade Intelectual da FAPESP, Anexo IV deste Termo de Outorga.

8.3.1. Caberá à INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com suas políticas e a legislação aplicável, definir internamente a distribuição dos benefícios entre o OUTORGADO e os demais envolvidos na obtenção do resultado.

CLÁUSULA NONA - DO COMPROMISSO DE EMISSÃO DE PARECER DE ACESSORIA EM TEMPO HÁBIL:

9.1. Em decorrência do Auxílio que lhe foi concedido, o OUTORGADO se compromete a emitir pareceres técnicos e científicos em assuntos de sua especialidade, quando solicitados pela OUTORGANTE, gratuitamente e dentro do prazo estipulado pela OUTORGANTE.

9.1.1. A não observância do disposto na cláusula 9.1 poderá acarretar bloqueio parcial ou total de recursos de Auxílios e Bolsas sob a responsabilidade do OUTORGADO em andamento na OUTORGANTE.

CLÁUSULA DÉCIMA - DO COMPROMISSO DE OBSERVÂNCIA DA LEGISLAÇÃO RELATIVA À PROTEÇÃO DA VIDA HUMANA, UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS, MANIPULAÇÃO DE ORGANISMOS GENETICAMENTE MODIFICADOS, UTILIZAÇÃO DE MATERIAL NUCLEAR, BIODIVERSIDADE, PESQUISA EM TERRAS INDÍGENAS E CONHECIMENTOS TRADICIONAIS ASSOCIADOS BEM COMO DAS DEMAIS EXIGÊNCIAS LEGAIS APLICÁVEIS:

10.1. Declaram o OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE que é de sua exclusiva responsabilidade solicitar, obter, possuir e demonstrar, quando solicitado pela OUTORGANTE, todas as autorizações legais e exigíveis para a boa execução do projeto, que deverão ser emitidas pelos Órgãos de controle e fiscalização atinentes à natureza da pesquisa quando assim for exigido.

10.2. As declarações a que se refere o item anterior incluem, mas podem não se limitar, àquelas emitidas por: Instituto Brasileiro de Meio Ambiente - IBAMA, Fundação Nacional do Índio - FUNAI, Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA, Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBIO, Comissão Interna de Biossegurança - CIBIO e outras no caso em que a natureza do projeto exigir.

10.3. Declaram o OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE que esta obteve os certificados exigidos pela Legislação de Biossegurança, estando apta a manipular Organismos Geneticamente Modificados e seus



Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2015/17004-4
Data impressão: 08/02/2017 17:46:47
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

derivados, na hipótese de execução de projetos dessa natureza, podendo comprovar mediante declaração que o ateste, quando solicitada.

10.4. Se a execução do projeto vier a ser obstada ou inviabilizada pelo descumprimento das obrigações aludidas nesta cláusula, e não havendo prévia anuência da OUTORGANTE, caberá à INSTITUIÇÃO SEDE ressarcir à OUTORGANTE a totalidade dos recursos concedidos para a execução do projeto, sob pena de ser acionado administrativa e/ou judicialmente pela OUTORGANTE para devolução dos recursos recebidos, devidamente corrigidos pelos índices legais em vigor e com incidência das demais sanções legais (juros, honorários advocatícios e custas judiciais).

CLÁUSULA DÉCIMA PRIMEIRA - DO COMPROMISSO DE OBSERVÂNCIA DA LEGISLAÇÃO RELATIVA À SEGURANÇA:

11.1. Declaram o OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE que é de sua exclusiva responsabilidade solicitar, obter, possuir e demonstrar, quando solicitado pela OUTORGANTE, todos os alvarás, licenças e demais autorizações exigidas por lei para o funcionamento da INSTITUIÇÃO SEDE, quando assim for exigido.

11.2. Declaram o OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE que esta possui os equipamentos de segurança necessários ao seu funcionamento e à execução do projeto em suas dependências, os quais deverão atender às normas técnicas e às exigências dos órgãos de controle e fiscalização.

CLÁUSULA DÉCIMA SEGUNDA - DO COMPROMISSO DE APOIO INSTITUCIONAL DA INSTITUIÇÃO SEDE DO PROJETO:

12.1. A INSTITUIÇÃO SEDE do projeto especificado no preâmbulo garante todo o apoio institucional necessário para sua realização, segundo informação prévia feita por escrito pelo OUTORGADO, constante do Anexo II deste Termo de Outorga.

12.2. Em particular, será garantida ao OUTORGADO e à equipe constante do projeto aprovado pela OUTORGANTE permissão de uso de todas as instalações (laboratórios, rede de computação, biblioteca, base de dados etc.) e acesso a todos os serviços técnicos (de laboratório, de oficinas, administrativo, de compras e importações etc.) disponíveis na Instituição e relevantes para sua execução.

12.3. A INSTITUIÇÃO SEDE se compromete a dar todo o seu apoio institucional para garantir e facilitar o acesso aos equipamentos adquiridos pela OUTORGANTE a pesquisadores de Instituições do Estado de São Paulo e de fora, para fins de projetos de pesquisa científica qualificados.

12.4. A INSTITUIÇÃO SEDE do projeto assume o compromisso de Aceite de Cessão de Uso e/ou Aceite de Doação dos Equipamentos e Materiais Permanentes adquiridos com recursos do projeto, devendo garantir: o acesso a estes pelo OUTORGADO e pela equipe do projeto, a manutenção em bom estado e a contratação de seguro para proteção dos equipamentos e materiais durante a vigência do projeto ou pelo período especificado no Termo de Aceite de Cessão de Uso e/ou Aceite de Doação, bem como de suas eventuais prorrogações, por pelo menos 10 anos após o término do projeto no caso de haver doação, exceto quando acordado diferentemente com a autorização da OUTORGANTE.

12.4.1. Em caso de sinistro (roubo, furto, avaria ou outro) nas dependências da INSTITUIÇÃO SEDE envolvendo



Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2015/17004-4
Data impressão: 08/02/2017 17:46:47
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

equipamentos destinados à execução do projeto de pesquisa, a INSTITUIÇÃO SEDE deverá tomar todas as medidas administrativas e judiciais para apurar a ocorrência.

12.4.2. Caso os equipamentos sinistrados não tenham sido segurados pela INSTITUIÇÃO SEDE, eventuais custos de reparo dos danos ou de reposição do equipamento serão suportados exclusivamente pela INSTITUIÇÃO SEDE.

12.5. Em caso de falta ou impedimento do OUTORGADO, cabe à INSTITUIÇÃO SEDE notificar imediatamente a OUTORGANTE.

CLÁUSULA DÉCIMA TERCEIRA - DO COMPROMISSO DE OBSERVÂNCIA DO CÓDIGO DE BOAS PRÁTICAS CIENTÍFICAS DA OUTORGANTE:

13.1. Declaram o OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE estar cientes das diretrizes constantes do Código de Boas Práticas Científicas da FAPESP e que se comprometem a respeitá-las.

13.2. Declara a INSTITUIÇÃO SEDE que se compromete a incluir em seu organograma um ou mais órgãos especificamente encarregados da promoção da cultura de integridade ética da pesquisa entre seus pesquisadores e estudantes (mediante a manutenção de programas regulares de educação, disseminação, aconselhamento e treinamento), assim como da prevenção, investigação e punição das más condutas em pesquisa que ocorram em seu âmbito.

CLÁUSULA DÉCIMA QUARTA - DAS ALTERAÇÕES DA CONCESSÃO DO AUXÍLIO E ADITAMENTOS AO TERMO DE OUTORGA:

14.1. Quaisquer alterações no estabelecido neste Termo de Outorga só poderão ser implementadas mediante autorização expressa da OUTORGANTE, formalizada por meio de Termo Aditivo a este Termo de Outorga.

14.2. Ordinariamente e por circunstâncias imprevisíveis, solicitações de Aditivos a este Termo de Outorga para suplementação de recursos ou para alteração do prazo de vigência do Auxílio só serão analisadas pela OUTORGANTE desde que apresentadas juntamente com um Relatório Científico.

14.2.1. As solicitações de Aditivos para extensão do prazo de vigência do Auxílio só serão analisadas pela OUTORGANTE quando encaminhadas com pelo menos 60 dias antes da data final da vigência inicialmente aprovada.

14.2.1.1. A vigência do projeto de que trata o presente Termo de Outorga só poderá ser prorrogada pelo prazo correspondente a até 25% (vinte e cinco por cento) do prazo inicial de vigência.

14.3. Solicitações de Aditivos para prorrogações de bolsas, eventualmente concedidas como item de orçamento do Auxílio poderão ser analisadas, desde que enviadas juntamente com o Relatório Científico do Auxílio e acompanhadas do Relatório Individual sintético das atividades desenvolvidas pelo bolsista no período e do Plano de Atividades do bolsista para o próximo período.

CLÁUSULA DÉCIMA QUINTA - DAS DISPOSIÇÕES GERAIS:

15.1. O OUTORGADO declara que aceita, sem restrições, este Auxílio, tal como concedido, e se responsabiliza pelo fiel cumprimento do presente Termo de Outorga em todos os seus itens, cláusulas e condições, e que



Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2015/17004-4
Data impressão: 08/02/2017 17:46:47
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

concorda com qualquer fiscalização que a OUTORGANTE julgar conveniente proceder, de acordo com o inciso III do artigo 3º da Lei nº 5.918, de 18 de outubro de 1960.

15.2. O OUTORGADO declara que tem plenas condições de realizar as atividades previstas no projeto de pesquisa e que envidará todos os esforços para que seus objetivos sejam atingidos.

15.2.1. Declara o OUTORGADO também que deu ciência por escrito às instâncias competentes da INSTITUIÇÃO SEDE das necessidades infraestruturais e do apoio institucional indispensável para o bom andamento do projeto e que recebeu destas a aprovação quanto à garantia deste apoio, conforme o documento constante do Anexo II deste Termo de Outorga.

15.3. Em caso de abandono do projeto, sem prévia autorização da OUTORGANTE, o OUTORGADO se compromete a restituir à OUTORGANTE, imediatamente, todos os recursos concedidos para a execução do projeto, sob pena de ser acionado administrativa e/ou judicialmente pela OUTORGANTE para a devolução dos recursos recebidos, devidamente corrigidos pelos índices legais em vigor e com incidência das demais sanções legais (juros, honorários advocatícios e custas judiciais).

15.4. A violação de qualquer das cláusulas do presente Termo de Outorga importará em suspensão do Auxílio concedido e/ou retirada dos materiais adquiridos.

15.5. As comunicações e solicitações referentes a este Termo de Outorga devem ser apresentadas conforme as instruções para comunicação sobre Auxílios em andamento, disponíveis no portal da FAPESP (www.fapesp.br).

15.6. Fica eleito o foro da Fazenda Pública da Comarca de São Paulo como competente para resolução de eventuais conflitos.

15.7. Após sua assinatura, o presente Termo entrará em vigor na data indicada para início do projeto.

15.8. Integram o presente Termo de Outorga, para todos os efeitos legais, as instruções constantes dos Anexos:

15.8.1. Anexo I: Relação dos Benefícios e Materiais Concedidos.

15.8.2. Anexo II: Informação aprovada pela Instituição Sede sobre a infraestrutura Institucional.

15.8.3. Anexo III: Manual de Instruções para Uso dos Recursos e Prestação de Contas de Auxílios e de Reserva Técnica concedidos pela FAPESP (Portaria PR nº 03/2011).

15.8.4. Anexo IV: Política para Propriedade Intelectual da FAPESP (Portaria PR nº 04/2011).

15.8.5. Anexo V: Normas para utilização dos recursos da Reserva Técnica concedidos pela FAPESP (Portaria PR nº 06/2011).

15.8.6. Anexo VI: Código de Boas Práticas Científicas da Outorgante (Deliberação do CTA nº 02/2013).

CLÁUSULA DÉCIMA SEXTA - DAS DECLARAÇÕES DE CIÊNCIA SOBRE O DISPOSTO NESTE TERMO DE OUTORGA:

16.1. O Dirigente da INSTITUIÇÃO SEDE declara estar ciente de que o descumprimento de quaisquer cláusulas deste Termo de Outorga poderá prejudicar o andamento de futuras solicitações apresentadas à OUTORGANTE por pesquisadores associados à INSTITUIÇÃO SEDE. Declara ainda que leu e teve ciência das condições do presente Termo de Outorga, mediante identificação legível (nome e cargo) e assinatura a seguir.

16.2. O OUTORGADO declara estar ciente de que o descumprimento de quaisquer cláusulas deste Termo de



Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2015/17004-4
Data impressão: 08/02/2017 17:46:47
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

Outorga poderá prejudicar o andamento de futuras solicitações por ele apresentadas à OUTORGANTE. Declara ainda que leu e teve ciência das condições do presente Termo de Outorga, mediante assinatura a seguir.

São Paulo, 1 de Agosto de 2016.

Outorgado

Pela Instituição Sede

Faculdade de Medicina/FM/USP

Outorgante

Andreia Alves Neves
Por Procuração

Joaquim José de Camargo Engler
Diretor Administrativo



Para uso exclusivo da FAPESP
 Processo: 2015/17004-4
 Data impressão: 08/02/2017 17:46:47
 Folha: _____
 Volume: _____
 Rubrica: _____

ANEXO I: Relação dos Benefícios e Materiais Concedidos

Capital					
Material Permanente					
Não houve concessão para esta alínea.					
Custeio					
Material de Consumo					
Materiais e/ou serviços estritamente necessários para a realização deste projeto.					
Serviços de Terceiros					
Não houve concessão para esta alínea.					
Despesas de Transporte					
Não houve concessão para esta alínea.					
Reserva Técnica - Benefícios Complementares					
Utilização conforme normas vigentes.					
Pesquisador	Função	Início	Término	Possui BC	
Igor Rafael Sincos	Pesq.Responsável	01/08/2016	31/07/2018	Sim	
Reserva Técnica - Custo de Infraestrutura Direta do Projeto					
Utilização conforme normas vigentes.					
Diárias					
Não houve concessão para esta alínea.					
Concessão de Cotas de Bolsas					
Não houve concessão para esta alínea.					



Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2015/17004-4
Data impressão: 08/02/2017 17:46:47
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

--	--

Concessão Total	
Parte em Reais: estão incluídos neste valor os recursos concedidos ou convertidos para real	R\$ 68.163,97