



Revista Portuguesa  
de

# irurgia

II Série • N.º 21 • Junho 2012

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

# Tratamento de Úlceras Venosas com implantes de Cronocol<sup>®</sup> – análise de 10 casos

## Treatment of Venous Ulcers with Cronocol<sup>®</sup> implants – analysis of 10 cases

*Carlos E. Costa de Almeida<sup>1</sup>, Luis S. Reis<sup>2</sup>, Luis F. Carvalho<sup>2</sup>, Carlos M. Costa de Almeida<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Interno do Internato Complementar de Cirurgia Geral, <sup>2</sup> Consultor de Cirurgia Geral

<sup>3</sup> Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Director de Serviço de Cirurgia

Serviço de Cirurgia do Hospitalar Geral, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Sem renúncias a referir. Sem fontes de apoio

### RESUMO

A insuficiência venosa crónica (IVC) dos membros inferiores é um problema de saúde com impacto negativo manifesto nas sociedades portuguesa e mundial, sendo a úlcera varicosa uma importante razão de ausência ao trabalho. A sua fisiopatologia não está totalmente esclarecida, o seu curso habitual é de cura alternando com recidiva, com uma dificuldade na cicatrização que prolonga e encarece o recurso aos cuidados de saúde. O objectivo foi avaliar clinicamente doentes com úlcera venosa crónica dolorosa à data da inclusão, sem patologias associadas e resistente a outros tratamentos, tratados com implantes de Cronocol<sup>®</sup> (colagénio com sulfato de gentamicina). Foram considerados três parâmetros: dor, adesão ao tratamento, cicatrização. O implante foi aplicado semanalmente em regime de consulta externa, posteriormente coberto com compressas, e por fim ligadura elástica na perna. Os dados da evolução com outros tratamentos antes do Cronocol<sup>®</sup>, dos quais sempre fez parte a contenção elástica, foram usados como grupo controlo. O resultado nos primeiros dez doentes (idades entre os 57 e aos 82 anos) foi o estado assintomático ao fim de 1 a 3 pensos, a evidente evolução favorável semanal (sendo os próprios doentes a referir tal aspecto), e a cicatrização completa ao fim de 2 a 27 semanas (não esquecendo a evolução arrastada prévia até 240 semanas sem melhoria). Concluindo, o implante de Cronocol<sup>®</sup> melhorou substancialmente a qualidade de vida destes doentes com úlcera venosa, conseguindo-se com ele a cicatrização de úlceras venosas resistentes a outros tratamentos, além de uma redução dos custos de saúde com esta patologia.

**Palavras-Chave:** Úlcera de perna, úlcera varicosa, insuficiência venosa crónica, Cronocol<sup>®</sup>, colagénio, gentamicina, metaloproteínas

### ABSTRACT

Chronic venous insufficiency (CVI) of lower limbs is a health problem with a clear negative social impact in Portugal and worldwide. Venous ulcer is a major reason for work absenteeism. Its physiopathology is not well known, has a natural history of healing and recurrence, and a difficult healing process that is time and money consuming for health care facilities. The goal was to clinically 10 patients with chronic venous ulcer, painful on the inclusion date and resistant to other treatments, without other associated pathologies, treated with Cronocol<sup>®</sup> implants. Three parameters were evaluated: pain, treatment continuity, cicatrization. As outpatients, they had the implants applied on a weekly basis, dry gauze applied over them and elastic bandage of the leg. Data of the evolution with other treatments before Cronocol<sup>®</sup>, always including elastic compression, were used as control group. In the first ten patients (aged from 57 to 82) there was a painless condition after 1 to 3 dressings, clear weekly improvement, which the patients themselves pointed out, and complete healing was reached in 2 to 27 weeks, not forgetting the previous long evolution of up to 240 weeks without evidence of improvement. As conclusions, Cronocol<sup>®</sup> implant significantly improved the quality of life of patients with venous ulcers, contributed to cicatrization of those resistant to other treatments, and in fact decreased expenses in health care with this pathology.

**Key-Words:** Leg ulcer, venous ulcer, chronic venous insufficiency, Cronocol<sup>®</sup>, collagen, gentamicin, metalloproteinases



## EPIDEMIOLOGIA

A insuficiência venosa crónica (IVC) é um problema de saúde com impacto negativo manifesto nas sociedades portuguesa e mundial. Segundo os dados do Ministério da Previdência Social do Brasil, a IVC ocupa neste país o 14º lugar como causa de falta temporária ao trabalho, e o 32º na origem de invalidez permanente [1]. Nos Estados Unidos da América (EUA) a IVC ocupa a 7ª posição como causa de doença debilitante crónica [2]. Acredita-se que aí seja responsável pela perda de 2 milhões de dias de trabalho, com um custo de 3 biliões de dólares por ano [3]. Em Portugal não há muitos dados estatísticos disponíveis, mas todos os que lidam com esta patologia têm uma impressão bem consistente de como ela pode ser incapacitante e capaz de afastar por longos períodos os pacientes da actividade profissional, tanto mais que muitas vezes é esta mesmo facilitadora do seu agravamento.

A incidência da IVC é maior no sexo feminino (6:1), atingindo os adultos na sua fase profissional mais activa mas aumentando de frequência acima da sexta década de vida. Os estudos de Tecumseh [4] nos EUA, e Beaglehold et al. [5] na Nova Zelândia, apontam para uma prevalência de 25-30% nas mulheres, e de 10-20% nos homens, nos países ocidentais. Em contraste, o Estudo das Veias de Edimburgo [6], concluiu por uma prevalência maior nos homens.

Não existem, no entanto, dados concretos rigorosos sobre a prevalência das úlceras venosas, havendo referência a 0,3% em adultos maiores de 18 anos [7,8,9,10]. Crê-se que cerca de 1% da população seja afectada por úlceras de perna, e destas 75-90% sejam de origem venosa [2].

O processo de cicatrização das úlceras venosas é lento: diz-se que 50% cicatrizam em 4 meses, 20% cicatrizam ao fim de 2 anos, 8% permanecem abertas até 5 anos. Há um caso descrito de 62 anos de evolução. O curso clínico mais frequente é de cura e recidiva. Um estudo comparativo entre o uso isolado de compressão e o combinado com cirurgia (*stripping* da safena e laqueação de veias varicosas), mostrou em

ambos os métodos 65% de cura em 24 semanas, mas com uma recorrência ao fim de 12 meses de 12% no grupo combinado, contra 28% no primeiro grupo [11]. Uma revisão de resultados incorporando a laqueação subfascial endoscópica de perfurantes (SEPS, subfascial endoscopic perforators surgery) no tratamento de úlceras venosas mostrou uma mesma taxa de recorrência (13%) mas uma taxa de cura superior, 88% [12].

## FISIOPATOLOGIA

O bom funcionamento do sistema venoso dos membros inferiores depende da competência valvular, da função muscular da perna e da permeabilidade venosa. Apesar da diversidade de sinais e sintomas da IVC, todos parecem estar relacionados com a hipertensão venosa que, na maioria dos casos, é causada por refluxo através de válvulas incompetentes (factor preponderante). A obstrução ao fluxo venoso e a falha muscular na bomba dos gémeos [3] são outros factores etiológicos possíveis a ter em conta na hipertensão venosa.

As úlceras venosas são a manifestação mais grave da IVC, sendo não poucas vezes dolorosas [13] (por infecção ou isquémia associada) e afectando a qualidade de vida dos seus portadores [14]. Até 40-50% são causadas por insuficiência venosa superficial e/ou incompetência das perfurantes, com sistema venoso profundo competente. Menos de 10% são causadas pela incompetência isolada do sistema venoso profundo. Outras causas incluem fístulas arteriovenosas congénitas, traumáticas, ou cirúrgicas.

A fisiopatologia das úlceras venosas não é inteiramente conhecida. A hipertensão e estase venosas originam um estado de inflamação crónica com remodelagem valvular e diminuição do número de válvulas (o que agrava o refluxo venoso [3] e o edema do membro inferior), e uma vasoconstrição reflexa. Esse processo inflamatório crónico é caracterizado não só por um aumento local de leucócitos, que fortemente aderem ao endotélio e ocluem capilares [8], de metaloprotei-



nases da matriz (MMPs) e de inibidor tecidual de MMPs (TIMP), mas também por factores inflamatórios sistémicos que aumentam a aderência e activação de leucócitos [3,15,16,18]. Tudo isto provoca desequilíbrio entre produção e degradação da matriz extracelular, diminuição da perfusão tecidual, origina hipóxia endotelial, activa enzimas proteolíticas, e provoca isquémia epidérmica [1]. A teoria da inflamação crónica como papel chave nas alterações cutâneas, associada à teoria da retenção microvascular de leucócitos, têm-se sobreposto à teoria das almofadas de fibrina acumuladas em torno dos capilares [3]. Estas formam-se devido à saída de macromoléculas (fibrinogénio) do sangue para o espaço intersticial na derme, e funcionam como barreira para a difusão de oxigénio e nutrientes, prolongando o período de cicatrização e deixando a pele endurecida e vulnerável [15]. A microcirculação local da pele apresenta capilares tortuosos e em novo, com aumento da permeabilidade e também de factores angiogénicos, como o factor de crescimento derivado das plaquetas e o factor de crescimento do endotélio vascular [8]. O fibrinogénio e outras macromoléculas, como a-2 macroglobulina, poderão ser locais de ligação destes factores, ficando assim indisponíveis para o processo de cicatrização [15,16].

Grandes períodos de imobilidade levam a uma activação inapropriada de leucócitos com obstrução de capilares, libertação de enzimas proteolíticas, citocinas e metabolitos tóxicos do oxigénio, contribuindo para a isquémia local [1,2,17]. A lipodermatoesclerose é provocada pelo extravasamento de eritrócitos que leva a níveis elevados de ferritina e ião férrico, o que causa stress oxidativo, activação de MMPs, e o desenvolvimento de um microambiente que exacerba a lesão tecidual e atrasa a cicatrização [3].

Além destes factores, também outros contribuem para a cronicidade: obesidade, gravidez, contraceptivos e reposição hormonal, tabagismo, linfedema, actividades com longos períodos de ortostatismo e pouca mobilidade, traumatismos, infecções, anemia, desnutrição, hipertensão arterial (HTA), insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

Diminuição da proliferação mononuclear foi en-

contrada nos doentes com lipodermatoesclerose, úlceras activas e IVC [16]. A circulação linfática também apresenta alterações, assim como a coagulação e os mecanismos fibrinolíticos [2].

De todos estes factores, muito importante é o papel do edema que se desenvolve na doença venosa. O sequestro de liquido extravascular e extracelular aumenta a distância de difusão de oxigénio e resulta em diminuição da  $PO_2$  tecidual [15].

Apesar de todas estas hipóteses, nenhuma explica completamente os mecanismos de ulceração venosa. Depreende-se, no entanto, a importância da hipertensão venosa e da inflamação crónica na génese da úlcera, bem como do contributo do edema, daí a extrema importância da correcção destes factores.

## PORQUÊ O CRONOCOL®?

Durante a cicatrização de uma úlcera há produção de colagénio por fibroblastos, em resposta a vários factores de crescimento. No entanto, numa úlcera crónica há fibroblastos senescentes com taxa de proliferação reduzida, alterações morfológicas e resposta diminuída àqueles factores [18,19]. A acumulação de fibroblastos senescentes tem efeitos negativos na cicatrização da úlcera venosa [19,20], pois o colagénio é a proteína estrutural predominante do tecido de granulação (neoderme) que se vai produzindo e preenchendo a úlcera. É sobre este tecido de granulação que células epiteliais dos bordos da úlcera vão migrar através da emissão de pseudópodes, indo cobrir inteiramente a úlcera: epitelização. Através de hemidesmossomas, as células epiteliais criam forças de ancoragem com o tecido subjacente, resistindo a estiramentos e impedindo a recorrência. Para que estes dois processos ocorram é necessário que o tecido de granulação tenha uma boa vascularização e saúde, o que depende de uma boa matriz de colagénio. A supra-expressão de colagenase neutrofilica (metaloproteinase da matriz 8, MMP-8), e a sua actividade exacerbada nas úlceras crónicas, contribuem para a falha da cicatrização [21,22].



Outro factor nefasto para a cicatrização é a carga bacteriana do leito da ferida. O excesso de bactérias produz aumento de polimorfonucleares (PMN) que libertam proteases [15] e um exsudato abundante, que possui proteases e contribui para a senescência de fibroblastos [18,23].

Assim, e apesar da úlcera crónica ser caracterizada por uma falha na epitelização, a causa é essencialmente um problema do leito da úlcera [15]. Por esta razão, o tratamento deve incidir na preparação desse leito, criando um ambiente óptimo, que permita o crescimento de um tecido de granulação bem vascularizado e saudável.

Ao utilizar-se o implante de Cronocol®, uma matriz de colagénio impregnada de sulfato de gentamicina, consegue-se fornecer colagénio para a formação do tecido de granulação, melhorar a microcirculação e aumentar a velocidade de cicatrização [24], criar um ambiente húmido e, através da gentamicina tópica, reduzir a contagem de bactérias, diminuindo a proteólise e o exsudato. O uso de antibióticos por via sistémica pode implicar valores séricos tóxicos para se conseguir uma concentração local eficaz, e além disso, a inadequada irrigação local, fraca penetração tecidual e resistência bacteriana, aumentam a ineficácia dessa via [25]. Segundo vários estudos, com o uso tópico de colagénio com gentamicina, antibiótico de largo espectro contra germes clinicamente hostis (*P. aeruginosa*, *Staphilococcus aureus*, espécies de *Proteus*, *Enterobactérias*), não há aumento da resistência ao antibiótico, atingem-se valores locais muito acima das concentrações inibitórias mínimas e não há absorção sistémica significativa, estando as concentrações séricas sempre abaixo dos valores tóxicos [26,27].

De acordo com Ruszczak e Friess, a matriz de colagénio, pelas suas biocompatibilidade e não-toxicidade, as suas características físicas, químicas e biológicas bem conhecidas, a sua cinética de libertação de drogas (que permite uma libertação rápida após a colocação do implante, seguida de uma libertação “secundária” e “terciária”), e por aumentar a penetração celular e a formação de novo tecido, é óptima como transportadora de fármacos. O método químico utili-

zado na incorporação da gentamicina na matriz assegura uma distribuição uniforme na esponja, com fornecimento de uma dose igual por cada cm<sup>2</sup> [25]. Assim, a gentamicina é libertada gradualmente (rápida e prolongadamente), atingindo concentrações locais muito acima das concentrações inibitórias mínimas ao fim de 24h, e desse modo inibindo o crescimento de bactérias de outra forma resistentes.

Usando o Cronocol® como complemento do factor mais importante do tratamento, a compressão elástica [28,29], a qual melhora a hemodinâmica venosa [30] e reduz o edema, é possível criar um ambiente favorável para a cicatrização das úlceras venosas.

## OBJECTIVOS

Com este trabalho pretendemos avaliar clinicamente doentes com uma úlcera de perna venosa tratada com implantes de colagénio impregnados de sulfato de gentamicina (Cronocol®), e comparar com a sua evolução prévia. Para tal foram considerados três parâmetros: dor, adesão ao tratamento, cicatrização.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos no estudo doentes consecutivos com úlceras venosas à data da inclusão dolorosas, resistentes a outros tratamentos prévios (diferentes apósitos cobertos com ligadura elástica ou meia elástica grau 2), confirmadamente sem componente arterial e sem diabetes. Em todos eram úlceras de contornos irregulares, sem atingir o plano fascial, numa perna de temperatura normal, edemaciada, com lipodermatosclerose, com pulsos pedioso e tibial posterior palpáveis. Todos os doentes foram avaliados por ecodoppler venoso codificado a cores (triplex) dos membros inferiores.

Nos primeiros dez doentes a distribuição etária foi entre a idade mínima de 55 e a máxima de 82 anos, com média de 66 anos, sendo sete mulheres e três homens. Nenhum apresentava sinais ou sinto-



mas de doenças sistémicas relevantes. Todas as úlceras estavam situadas no terço distal da perna e eram unilaterais.

Como grupo controlo foi utilizada a informação obtida da evolução prévia à aplicação de Cronocol® das mesmas úlceras venosas. Essa evolução com outros tratamentos ineficazes (sempre incluindo a contenção elástica), levados a cabo antes de iniciar este estudo, variava entre as 2 e as 240 semanas, sendo a média de 39 semanas, sempre dolorosas mesmo com recurso a medicação analgésica.

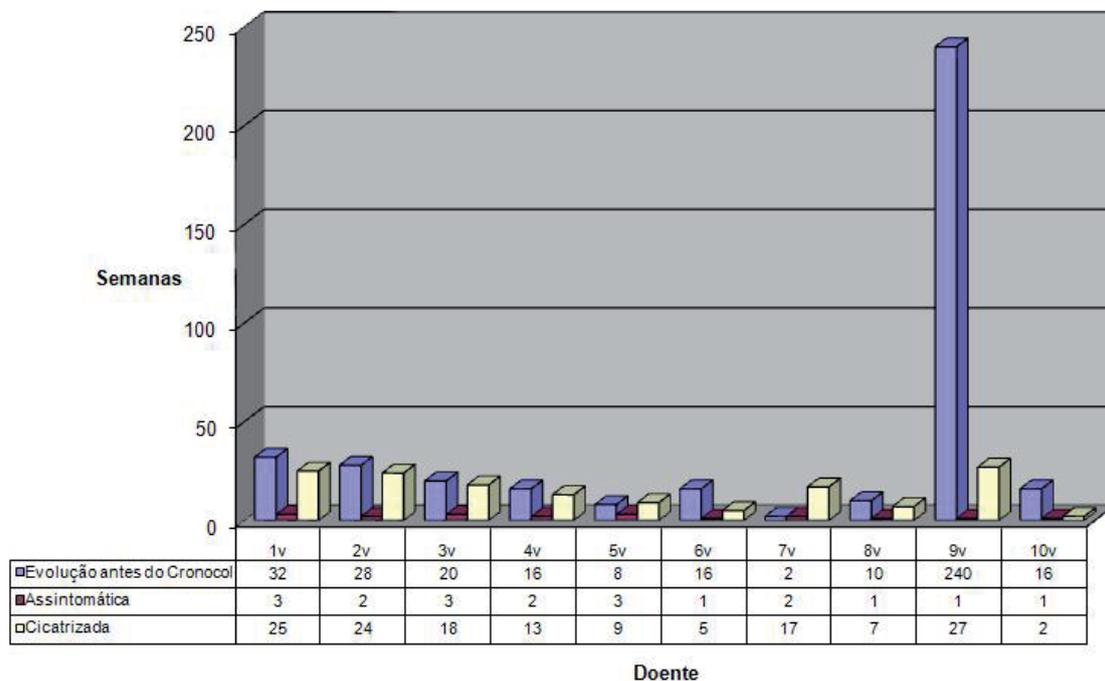
Todos os doentes foram tratados em regime de consulta externa. Semanalmente a úlcera era lavada apenas com soro fisiológico e em seguida aplicado o implante de Cronocol® por forma a não ficar nenhuma porção fora da úlcera, sobre a pele, visto esta não o absorver. Foram utilizados implantes de 5x5 cm ou 10x10 cm consoante o tamanho da úlcera, e adaptados a esta. Sobre o Cronocol® era aplicada gaze gorda e sobre ela compressas de gaze, prevenindo assim a aderência destas ao leito da úlcera, o que aconteceria

após se dar a absorção completa do implante. Por fim era colocada ligadura elástica da raiz dos dedos até ao joelho com boa compressão, ou meia elástica de grau 2. Os doentes foram sempre aconselhados a não permanecerem em ortostatismo e a fazerem repouso com elevação dos membros inferiores, o que frequentemente não foi cumprido por muitos deles.

## RESULTADOS

Com o uso do Cronocol®, ao fim de 1 a 3 semanas, portanto 1 a 3 pensos, todos os doentes referiram ausência de dor sem o recurso tão frequente á medicação analgésica que vinham fazendo, acabando mesmo por abandoná-la por completo, o que aconteceu ao fim de 1 semana em quatro casos, ao fim de 2 semanas em três casos e ao fim de 3 semanas noutros três, o que dá uma média de 1,9 semanas, significando duas consultas (Gráfico 1). Nenhum dos doentes referiu qualquer intolerância ao implante.

Gráfico 1 – Evolução da dor e da cicatrização de úlceras venosas tratadas com Cronocol®



Semanalmente foi evidente a evolução favorável da úlcera, sendo os próprios doentes a salientar com agrado esse aspecto, eles que já tinham experiência doutras e variadas formas de tratamento. Todas as úlceras atingiram a cicatrização entre as 2 e as 27 semanas de utilização de Cronocol®, ou seja, 2 a 27 deslocções à consulta externa. Por seu lado, no grupo controlo todos tinham tido uma evolução arrastada prévia de até 240 semanas, sem melhoria da dor e sem evolução favorável perceptível. (Figuras 1, 2, 3 e 4).

Os resultados foram avaliados com base na evolução clínica, e, face a terem sido muito favoráveis duma maneira tão consistente e repetida nos dez primeiros doentes da série, entendemos ser razoável e impor-

tante comunicá-los. Dado tratar-se de uma amostra não representativa da população, não foi realizada análise estatística,

## CONCLUSÕES

A principal queixa dos dez doentes estudados era, para além da úlcera permanentemente aberta chegando a 240 semanas, a dor nela constante, esta com implicações negativas na sua qualidade de vida, mais que a úlcera só por si. Com o Cronocol® atingiu-se rapidamente o estado assintomático, em conjunto com uma evolução favorável logo desde o início. Estes dois



Figura 1 – Úlcera venosa com 7 meses de evolução. 1A Antes de iniciar Cronocol®. 1B Assintomática ao fim de 3 semanas de tratamento. 1C Com 3 meses de pensos a base tem apenas tecido de granulação. 1D Quase cicatrizada depois de 4 meses de Cronocol®.



Figura 3 – Úlcera venosa muito dolorosa. 3A Sinais de infeção antes de iniciar o tratamento. 3B Depois de 3 pensos de Cronocol® está assintomática. 3C Ao fim de 15 semanas de tratamento a evolução é muito favorável. 3D Cicatrização aos 6 meses.



Figura 2 – Úlcera venosa resistente a outros tratamentos. 2A Aspecto inicial. 2B Com 2 meses de pensos semanais de Cronocol®, conseguiu-se a cicatrização.



Figura 4 – Úlcera venosa com 4 meses de evolução. 4A Aspecto inicial. 4B Cicatrização após 1 mês (4 pensos).



aspectos, de extrema importância para um doente de há muito cronicamente sofredor, juntando-se à comodidade de uma só deslocação semanal à consulta, levaram a adesão fácil e imediata de todos os pacientes ao tratamento.

Sendo assim, com base na análise da evolução clínica desta série, utilizando como grupo controlo a própria evolução prévia à utilização do Cronocol® e comparando esses resultados com os obtidos após a aplicação do implante, o Cronocol® melhora substancialmente a qualidade de vida do doente com úlcera

venosa, reduzindo rapidamente a dor e conseguindo-se com ele a cicatrização de úlceras venosas resistentes a outros tratamentos.

Ao permitir um penso semanal em consulta externa, evita os custos dum internamento e diminuiu os das deslocações diárias ou quase, inerentes a outros tipos de tratamento, com implicações positivas para os próprios doentes e para as instituições que eventualmente suportam as despesas, para além de descongestionar os estabelecimentos prestadores de cuidados de saúde.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siqueira JJP, Siqueira LCD. Úlceras Varicosas – Tratamento Clínico e Curativos. In: Merlo I, Parente JB, Komlós PP editors. Varizes e Telangiectasias: Diagnóstico e Tratamento. Revinter. 2006; 313-324.
2. Lopez AP, Phillips TJ. Venous Ulcers. Wounds 1998; 10(5): 149-157.
3. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PC, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Mechanisms of Disease: Chronic Venous Disease. The New England Journal of Medicine, 2006; 335(5): 488-498.
4. Coon WW, Willis PW, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study. Circulation 1973; 48: 839-846.
5. Beaglehole R, Prior IAM, Salmond CE, Davidson F. Varicose veins in the South Pacific. Int J Epidemiol 1975; 4: 295-299.
6. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. J Epidemiol Community Health 1999; 53: 149-153.
7. Smith PD. Epidemiology – the extend of the problem. Leg Ulcers Diagnosis and Treatment, third edition, Hodder Arnold, 2005; 2: 7-14.
8. Smith PC. Inappropriate leucocyte activation in venous disease. The Vein Book, Bergan, 2007; 6: 57-65.
9. Costa Almeida CM. População varicosa numa consulta privada de Cirurgia Vasculár. Em pub. Congresso Sociedade Portuguesa de Cirurgia, 2008.
10. Braga A, Barradas do Amaral C. Doença Venosa Periférica – Estudo multicêntrico nacional de prevalência. Ed OM Portuguesa.
11. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. Lancet, 2004; 363: 1854-1859.
12. Tenbrook JA Jr, Iafrati MD, O'Donnell TF Jr, et al. Systematic review of outcomes after surgical management of venous disease incorporating subfascial endoscopic perforator surgery. J Vasc Surg, 2004; 39: 583-589.
13. Nemeth KA, Harrison MB, Graham ID, Burke S. Understanding venous leg ulcer pain: results of a longitudinal study. Ostomy Wound Manage 2004; 50: 34-46.
14. Franks PJ, Moffatt CJ. Health related quality of life in patients with venous ulceration: use of the Nottingham health profile. Qual Life Res 2001; 10: 693-700.
15. Fine NA, Mustoe TA. Wound Healing. In: Mulholland MW, Lillemoe KD editors. Greenfield's Surgery: Scientific Principles & Practice. Lippincott Williams & Wilkins. 2006; 4: 76-96.
16. Raffetto JD. Chronic venous insufficiency: molecular abnormalities and ulcer formation. In: Bergan JJ editor. The Vein Book. Academic Press. 2007; 8: 79-87.
17. Goldstein DR, Mureebe L, Kerstein MD. Differential Diagnosis: Assessment of the lower-extremity ulcer – is it arterial, venous, neuropathic?. Wounds 1998; 10(4): 125-131.
18. Falanja V. Wound bed preparation and the role of enzymes: a case for multiple actions of therapeutical agents. Wounds 2002; 14(2): 47-57.
19. Mendez MV, Stanley A, Park HY, Shon K, Phillips T, Menzoian JO. Fibroblasts cultured from venous ulcers display cellular characteristics of senescence. J Vasc Surg, 1998; 28(5): 876-883.
20. Raffetto JD, Mendez MV, Phillips TJ, Park HY, Menzoian JO. The effect of passage number on fibroblast cellular senescence in patients with chronic venous insufficiency with or without ulcer. Am J Surg, 1999; 178(2): 107-112.
21. Nwomeh BC, Liang HX, Cohen IK, Yager DR. MMP-8 is the predominant collagenase in healing wounds and nonhealing ulcers. J Surg Res, 1999; 81(2): 189-195.
22. Armstrong DG, Jude EB. The role of matrix metalloproteinases in wound healing. J Am Podiatr Med Assoc, 2002; 92(1): 12-18.
23. Mendez MV, Raffetto JD, Phillips T, Menzoian JO, Park HY. The proliferative capacity of neonatal skin fibroblasts is reduced after exposure to venous ulcer wound fluid: a potential mechanism for senescence in venous ulcers. J Vasc Surg, 1999; 30(4): 734-743.



24. Wollina U, Schmidt WD, Kronert C, Nelskamp C, Scheibe A, Fassler D. Some effects of a topical collagen-based matrix on the microcirculation and wound healing in patients with chronic venous leg ulcers: preliminary observations. *Int J Low Extrem Wounds*, 2005; 4(4): 214-224.
25. Ruszczak Z, Friess W. Collagen as a carrier for on-site delivery of antibacterial drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2003.
26. Formiga A, Neves J, Paulino A, Fernandes A, Rocha ML, Mata L, Sousa A, Alves Pereira. Tratamento das úlceras de perna com implantes de colagénio com gentamicina (estudo preliminar). *Proceedings EuroSurgery*, 2000.
27. Stemberger A, Aschert R. Local treatment of bone and soft tissue infections with the collagen-gentamicin sponge. *Eur J Surg*, 1997; 578: 17-26.
28. Palfreyman SJ. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Rev Abstract*, 2006.
29. Cullum N. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Rev Abstract*, 2006.
30. Ibegbuna V, Delis KT, Nicolaides AN, Aina O. Effect of elastic compression stockings on venous hemodynamics during walking. *J Vasc Surg*, 2003; 37: 420-425.

***Autor de contacto:***

CARLOS EDUARDO PERDIGÃO COSTA DE ALMEIDA  
cecalmeida@yahoo.com



*Carlos E. Costa de Almeida, Luis S. Reis, Luis F. Carvalho, Carlos M. Costa de Almeida*