



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TRANSLACIONAL

FREDERICO AUGUSTO DE CARVALHO LINHARES FILHO

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO CURATIVO OCLUSIVO COM PELE DE TILÁPIA-  
DO-NILO (*OREOCHROMIS NILOTICUS*) NA CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS  
VARICOSAS**

FORTALEZA

2025

FREDERICO AUGUSTO DE CARVALHO LINHARES FILHO

Avaliação da eficácia do curativo oclusivo com pele de tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) na cicatrização de úlceras varicosas

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Medicina Translacional. Área de concentração: Medicina translacional.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho.

FORTALEZA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- L728a Linhares Filho, Frederico Augusto de Carvalho.  
Avaliação da eficácia do curativo oclusivo com pele de tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) na cicatrização de úlceras varicosas / Frederico Augusto de Carvalho Linhares Filho. – 2025.  
85 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Fortaleza, 2025.  
Orientação: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho.
1. Úlcera varicosa. 2. Tilápia. 3. Insuficiência venosa. 4. Curativos biológicos. 5. Materiais biocompatíveis. I. Título.

CDD 610

---

FREDERICO AUGUSTO DE CARVALHO LINHARES FILHO

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO CURATIVO OCLUSIVO COM PELE DE  
TILÁPIA-DO-NILO (*OREOCHROMIS NILOTICUS*) NA CICATRIZAÇÃO DE  
ÚLCERAS VARICOSAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Medicina Translacional. Área de concentração: Medicina Translacional.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho.

Aprovada em: 12/12/2025.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Fábio Henrique Rossi  
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC)

---

Prof. Dr. Márcio Wilker Soares Campelo  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dra. Ana Paula Negreiros Nunes Alves  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Felipe Augusto Rocha Rodrigues  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

À minha família por todo o suporte a mim  
prestado durante a realização desse  
projeto.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho, agradeço pela orientação rigorosa, pelo incentivo constante e pela confiança depositada ao longo dessa pesquisa.

Ao Dr. Edmar Maciel Lima Júnior, por toda a dedicação e entusiasmo envolvidos nas pesquisas relacionadas à pele de tilápia-do-Nilo.

À Prof. Dra. Ana Paula Negreiros Nunes Alves, pela paciência e por todas as horas despendidas nas lentes dos microscópios com o objetivo mais sincero de contribuir com o progresso da ciência.

Aos Prof. Dr. Carlos Roberoto Koschy Paier e Prof. Dr. Felipe Augusto Rocha Rodrigues, por todo o apoio científico no desenvolvimento das pesquisas com a pele de tilápia.

À Prof. Dra. Maria Elizabete Amaral de Moraes, por todas as contribuições para o aperfeiçoamento da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva, pela ajuda para desvendar os mistérios dos números e análises estatísticas.

Ao colega de pós-graduação Francisco Raimundo Silva Junior, enfermeiro de capacidade técnica indiscutível e que esteve presente na realização de praticamente todos os curativos realizados durante este estudo.

Aos servidores do ambulatório de Cirurgia Vasculuar do Hospital Universitário Walter Cantídio, representados pelas servidoras Ivone, Lúcia, Solange, Verônica, entre tantos outros que contribuíram para o atendimento dos pacientes.

Aos médicos residentes do serviço de Cirurgia Vasculuar do Hospital Universitário Walter Cantídio, que diariamente estiveram presentes no cuidado aos pacientes.

O mais importante agradecimento aos pacientes, pela confiança na capacidade dos profissionais envolvidos nesse projeto.

“O impossível existe até que alguém  
duvide dele e prove o contrário”

Atribuído a Albert Einstein.

## RESUMO

As úlceras varicosas são a manifestação mais grave da insuficiência venosa crônica, afetando milhões de pessoas, causando um impacto significativo na qualidade de vida. Sua alta taxa de recorrência e dificuldade de cicatrização representam um importante desafio clínico. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do curativo oclusivo com pele de tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) no tratamento de úlceras varicosas. Trata-se de um ensaio clínico fase II, controlado, prospectivo, randomizado, monocêntrico e simples-cego, realizado no ambulatório de Cirurgia Vascular do Hospital universitário Walter Cantúcio da Universidade Federal do Ceará. Foram incluídos no estudo oito voluntários portadores de úlcera varicosa, randomizados em dois grupos: o primeiro tratado com curativo com pele da tilápia-do-Nilo e o outro com espuma de poliuretano sem prata (grupo controle). Os desfechos primários e secundários incluíram a variação da área da lesão, o tempo de cicatrização, avaliação da dor utilizando a escala visual analógica de dor, a qualidade de vida medida através do questionário Charing Cross Venous Ulcer Questionarie (CCVUQ) e a evolução da cicatrização através de análise histológica. Ao longo das 13 semanas de seguimento foi observada melhora clínica em ambos os grupos, sendo que dos oitos participantes incluídos ocorreu cicatrização completa de três (dois no grupo da tilápia e um no grupo controle). A análise estatística não mostrou diferença entre os grupos na redução da área da úlcera, escala de dor ou pontuação no questionário de qualidade de vida. A análise histológica evidenciou presença de tecido epitelial no centro da úlcera já na biópsia realizada 30 dias após a inclusão no estudo nos pacientes do grupo da pele da tilápia, diferentemente do grupo controle. A análise de custo sugeriu que o uso da pele de tilápia pode representar uma alternativa economicamente viável, considerando seu menor custo, facilidade de armazenamento e origem sustentável como subproduto da piscicultura. Os resultados obtidos sustentam a viabilidade clínica da pele de tilápia como biomaterial promissor no tratamento de úlceras venosas crônicas, mostrando maior eficiência que o grupo controle pois alcançou resultados semelhantes a um menor custo, reforçando a importância de pesquisas translacionais no desenvolvimento de novas terapias. Este trabalho inova ao aplicar um produto de origem animal nacional, de baixo custo e fácil obtenção, em uma condição clínica de

alta prevalência, oferecendo base para estudos multicêntricos futuros e possíveis aplicações em outras feridas crônicas.

**Palavras-chave:** úlcera varicosa, tilápia, insuficiência venosa, curativos biológicos, materiais biocompatíveis, cicatrização.

## ABSTRACT

Varicose ulcers represent a severe clinical manifestation of chronic venous insufficiency, affecting millions of individuals worldwide and posing a significant therapeutic challenge due to their impaired healing, high recurrence rates, and substantial impact on patients' quality of life. Although compression therapy remains the gold standard of care, adjuvant treatments have the potential to accelerate the healing process. This study aimed to evaluate the efficacy of an occlusive dressing using Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) skin in the treatment of varicose ulcers. A phase II, controlled, prospective, randomized, single-center, single-blind clinical trial was conducted at the Vascular Surgery Outpatient Clinic of Walter Cantídio University Hospital, Federal University of Ceará (Brazil). Eight patients with active varicose ulcers were randomly allocated to two groups: one treated with Nile tilapia skin and the other with non-silver polyurethane foam (control group). Primary and secondary endpoints included changes in ulcer area, time to complete healing, pain assessment using a Visual Analog Scale (VAS), quality of life measured by the Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire (CCVUQ), and histological analysis. Over a 13-week follow-up period, both groups demonstrated clinical improvement, with complete healing observed in three patients (two in the tilapia group and one in the control group). No statistically significant differences were found between groups regarding ulcer area reduction, pain scores, or quality of life outcomes. Histological analysis revealed the presence of epithelial tissue in the center of the ulcer as early as the biopsy performed 30 days after inclusion in the study in patients from the tilapia skin group, unlike the control group. Cost-effectiveness analysis indicated that the use of tilapia skin may represent a viable alternative due to its lower cost, ease of storage, and sustainable origin as a by-product of aquaculture. These findings support the clinical feasibility of Nile tilapia skin as a promising biomaterial for the treatment of chronic venous ulcers. The intervention achieved comparable clinical outcomes to the control treatment at a lower cost, underscoring the importance of translational research in the development of novel wound care therapies. This work is innovative in applying a low-cost, locally sourced, animal-derived biomaterial to a highly prevalent clinical condition, providing a solid foundation for future multicenter trials and potential applications in other chronic wounds.

**Keywords:** varicose ulcer, tilapia, venous insufficiency, biological dressings, biocompatible materials, wound healing.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática da fisiopatologia da úlcera varicosa.....	18
Figura 2 - Evolução da cicatrização de queimaduras utilizando curativo com a pele da tilápia do Nilo.....	27
Figura 3 - Representação esquemática do desenho do estudo.....	33
Figura 4 - Fotografia da úlcera varicosa com posicionamento de fita milimetrada.....	35
Figura 5 – Demarcação da área da úlcera em filme plástico.....	36
Figura 6 – Análise da área demarcada no programa Image J.....	36
Figura 7 - Escala visual analógica de dor .....	41
Figura 8 – Preparo da pele da tilápia .....	57

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comorbidades apresentadas pelos participantes.....	48
Tabela 2 - Padrão de refluxo do sistema venoso ao ultrassom com Doppler.....	48
Tabela 3 - Avaliação dicotômica da presença de epitélio na análise histológica da biópsia da borda da úlcera nas visitas V1, V5, V9 e V13, de cada um dos participantes.....	59
Tabela 4 - Avaliação dicotômica da presença de epitélio na análise histológica da biópsia do centro da úlcera nas visitas V1, V5, V9 e V13, de cada um dos participantes.....	59

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Sexo dos pacientes incluídos no grupo que realizou curativo com pele da tilápia do Nilo.....	46
Gráfico 2 - Sexo dos pacientes incluídos no grupo que realizou curativo com espuma de poliuretano .....	46
Gráfico 3 - Média da idade dos participantes de cada grupo do estudo.....	47
Gráfico 4 - Teste t de Student comparando a idade dos participantes de cada grupo .....	47
Gráfico 5 - Tempo de evolução da úlcera varicosa no momento da inclusão no estudo .....	49
Gráfico 6 - Média do tempo de evolução da úlcera varicosa no momento da inclusão no estudo .....	49
Gráfico 7 - Teste t de Student comparando o tempo de evolução da úlcera no momento da inclusão no estudo .....	50
Gráfico 8 - Área inicial da úlcera .....	51
Gráfico 9 - Teste t de Student comparando a área da úlcera.....	51
Gráfico 10 - Evolução da área da úlcera em relação à medida inicial nos pacientes do grupo da espuma de poliuretano .....	52
Gráfico 11 - Evolução da área da úlcera em relação à medida inicial nos pacientes do grupo da tilápia.....	53
Gráfico 12 - Mediana da evolução da área da úlcera em relação à medida inicial....	53
Gráfico 13 - Mediana dos escores da escala visual analógica de dor .....	54
Gráfico 14 - Teste ANOVA comparando os escores da escala visual analógica de dor .....	55
Gráfico 15 - Mediana da pontuação na aplicação do questionário de qualidade de vida .....	56
Gráfico 16 - Teste ANOVA comparando os escores do questionário de qualidade de vida.....	56
Gráfico 17 - Média da contagem de TGF $\beta$ na análise imunohistoquímica da biópsia da borda da úlcera .....	60
Gráfico 18 - Média da contagem de TGF $\beta$ na análise imunohistoquímica da biópsia do centro da úlcera .....	60

Gráfico 19 - Média da contagem de TGF $\beta$ no centro e borda e entre o grupo da pele da tilápia e da espuma de poliuretano.....	61
Gráfico 20 - Média da contagem de fibroblastos na análise imunohistoquímica da biópsia da borda da úlcera.....	62
Gráfico 21 - Média da contagem de fibroblastos na análise imunohistoquímica da biópsia do centro da úlcera .....	62
Gráfico 22 - Comparação da média da contagem de FGF no centro e borda e entre o grupo da pele da tilápia e da espuma de poliuretano.....	63

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>1.1 Insuficiência venosa crônica</b> .....	17
<b>1.2 Fisiopatologia da úlcera varicosa</b> .....	20
<b>1.3 Cicatrização de feridas</b> .....	21
<b>1.4 Curativos oclusivos no tratamento de úlceras varicosas</b> .....	22
<b>1.5 Terapia tópica</b> .....	23
<b>1.6 Terapia compressiva</b> .....	23
<b>1.7 Fármacos adjuvantes no tratamento</b> .....	24
<b>1.8 Outros tratamentos</b> .....	25
<b>1.9 A pele da tilápia-do-Nilo</b> .....	25
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	27
<b>2.1 Objetivo primário</b> .....	27
<b>2.2 Objetivos secundários</b> .....	28
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	28
<b>3.1 Desenho do estudo</b> .....	28
<b>3.2 Definição dos grupos de tratamento</b> .....	28
<b>3.3 Recrutamento e seleção</b> .....	29
<b>3.4 Seleção dos participantes da pesquisa</b> .....	29
<b>3.5 Avaliação clínica/física e dermatológica geral</b> .....	29
<b>3.6 Critérios de inclusão</b> .....	30
<b>3.7 Critérios de exclusão</b> .....	30
<b>3.8 Critérios de descontinuação</b> .....	31
<b>3.9 Tratamento dos participantes da pesquisa</b> .....	32
<b>3.10 Terapia de compressão</b> .....	32
<b>3.11 Procedimentos durante o estudo</b> .....	33
<b>3.12 Procedimentos para identificação do sujeito da pesquisa</b> .....	34
<b>3.13 Procedimentos para aquisição e processamento das imagens</b> .....	35
<b>3.14 Procedimentos para avaliação de qualidade de vida</b> .....	37
<b>3.15 Procedimentos para coleta da biópsia da lesão</b> .....	37
<b>3.16 Procedimentos para confecção de lâminas histológicas</b> .....	37
<b>3.16.1 Análise imunohistoquímica</b> .....	38

<b>3.17 Dispositivos para tratamento</b> .....	39
<b>3.17.1 Produto teste</b> .....	39
<b>3.17.2 Fornecimento dos produtos sob investigação</b> .....	39
<b>3.17.3 Preparo da pele de tilápia-do-Nilo para uso em humanos</b> .....	39
<b>3.17.4 Conservação e armazenamento das peles</b> .....	40
<b>3.17.5 Produto comparador</b> .....	40
<b>3.17.6 Fornecimento do produto comparador</b> .....	40
<b>3.17.7 Instruções de uso</b> .....	40
<b>3.17.8 Conservação e armazenamento</b> .....	41
<b>3.18 Avaliação de eficácia</b> .....	41
<b>3.18.1 Medidas de desfechos primários</b> .....	41
<b>3.18.2 Medidas de desfechos secundários</b> .....	41
<b>3.19 Avaliação de segurança</b> .....	42
<b>3.19.1 Especificação dos parâmetros de segurança</b> .....	42
<b>3.19.2 Procedimentos para obter relatos e registrar e comunicar eventos adversos e doenças intercorrentes</b> .....	42
<b>3.19.3 Eventos adversos</b> .....	42
<b>3.20 Análise dos dados</b> .....	43
<b>3.20.1 Análise de eficácia</b> .....	43
<b>3.20.2 Análise de segurança</b> .....	43
<b>3.20.3 Procedimento para tratamento de dados faltantes</b> .....	43
<b>3.20.4 Análise estatística</b> .....	43
<b>3.21 Considerações éticas</b> .....	44
<b>3.21.1 Comitê de ética em pesquisa</b> .....	44
<b>3.21.2 Conduta do estudo</b> .....	44
<b>3.21.3 Termo de consentimento livre e esclarecido</b> .....	45
<b>3.21.4 Confidencialidade</b> .....	45
<b>3.22 Manuseio dos dados e manutenção dos registros</b> .....	45
<b>4 RESULTADOS</b> .....	45
<b>4.1 Perfil demográfico</b> .....	45
<b>4.2 Evolução da úlcera varicosa</b> .....	48
<b>4.3 Escala analógica de dor</b> .....	53
<b>4.4 Qualidade de vida</b> .....	55

4.5 Análise de custo .....	56
4.6 Histologia .....	58
5 DISCUSSÃO .....	63
6 CONCLUSÃO .....	68
REFERÊNCIAS .....	70
ANEXOS .....	74

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Insuficiência venosa crônica

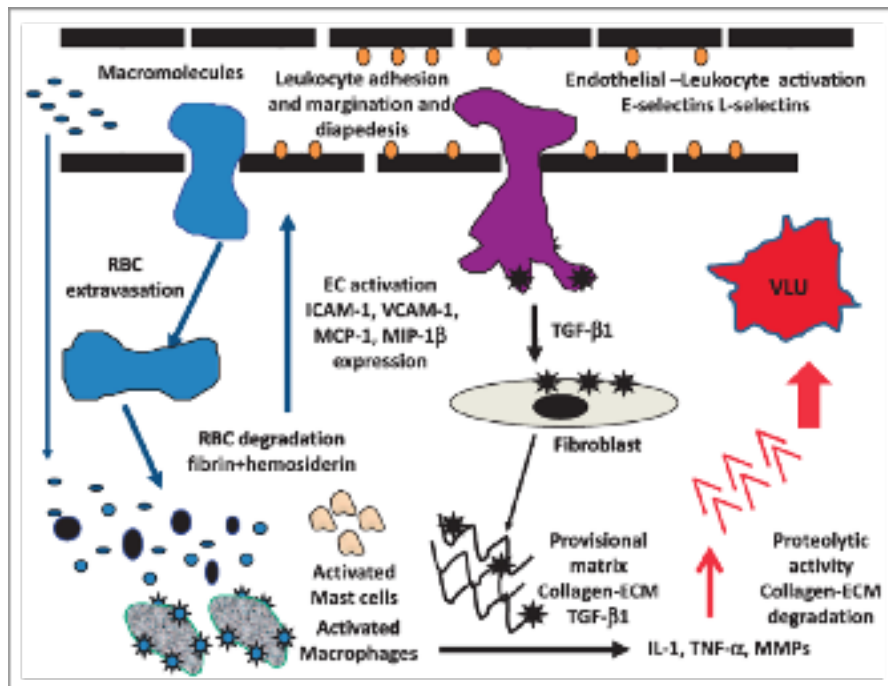
A úlcera varicosa é uma manifestação comum da insuficiência venosa crônica (IVC) severa dos membros inferiores e afeta mais de 2,5 milhões de pacientes por ano somente nos Estados Unidos. Sua prevalência varia de 0,06% a 2% da população geral, atingindo 0,6 a 3% das pessoas com mais de 60 anos e 5% daqueles com mais de 80 anos (BISSACO; VIANI, 2017). Temos poucos dados epidemiológicos disponíveis no Brasil, dentre eles um estudo realizado em Botucatu-SP que mostrou uma prevalência de insuficiência venosa de 35,5%, e de 1,5% de formas graves com úlcera aberta ou cicatrizada (FRANÇA, 2003).

Para que uma úlcera em membro inferior seja classificada como úlcera varicosa é necessária a confirmação de insuficiência venosa na ultrassonografia com Doppler. Geralmente também estão presentes outros sinais clínicos como varizes visíveis e dermatite ocre. A avaliação diagnóstica deve diferenciar entre a causa primária, secundária e congênita e estabelecer a presença de refluxo venoso, obstrução ou ambos. Uma história clínica completa deve ser obtida para identificar os sintomas relacionados à insuficiência venosa, incluindo dor, sensação de peso e queimação nos membros inferiores, câimbras e cansaço. Os sintomas são usualmente exacerbados pela ortostase e aliviados com a elevação dos membros. Os fatores de risco devem ser pesquisados como idade, peso, história de trombose venosa profunda, história familiar de IVC, episódios de tromboflebite superficial e cirurgias prévias. O exame físico deve ser realizado à procura de sinais de insuficiência venosa como edema, veias varicosas, hiperpigmentação da pele, lipodermatoesclerose, úlcera cicatrizada, além de uma avaliação da circulação arterial com palpação de pulsos e medida do índice tornozelo-braquial (ITB). Atenção especial deve ser dada à mobilidade da articulação do tornozelo, uma vez que sua limitação pode comprometer a função da bomba muscular da panturrilha, aumentando assim a pressão venosa, contribuindo para a formação da úlcera (O'DONNELL *et al.*, 2014).

O endotélio é um regulador-chave do tônus vascular, da hemostasia e da coagulação. Na doença venosa crônica, a característica essencial é a pressão venosa ambulatorial persistentemente elevada. O efeito sobre a microcirculação tem início

com o estresse de cisalhamento alterado nas células endoteliais, aumentando a expressão da molécula de adesão ICAM-1, ativando o recrutamento de leucócitos e desencadeando a transmigração endotelial. Esses eventos ativam uma cascata inflamatória com liberação de citocinas (TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ , IL-1) e aumento da expressão de metaloproteinases da matriz (MMPs). As MMPs estão presentes em altas concentrações na úlcera venosa crônica e no exsudato dessas feridas, e seu aumento está associado a pior cicatrização. As citocinas desempenham papéis importantes ao longo de todo o curso da doença venosa crônica e entre elas destaca-se o TGF- $\beta$ 1 (Figura 1). Em estudo com 80 pacientes tratados com terapia compressiva em múltiplas camadas, observou-se que a cicatrização das úlceras se correlacionou com aumento das concentrações de TGF- $\beta$ 1 (CHI, 2015).

Figura 1 – Representação esquemática da fisiopatologia da úlcera varicosa.



Fonte: CHI *et al.*, 2015.

O mecanismo da hipertensão venosa resulta em extravasamento de macromoléculas e células vermelhas do sangue, com deposição excessiva de ferro no interstício. Estes componentes são potentes agentes inflamatórios que causam recrutamento leucocitário, destruição da matriz extracelular e da estrutura dérmica, com formação da úlcera (CRAWFORD *et al.* 2017).

Pacientes com insuficiência venosa crônica severa têm hiperpigmentação,

lipodermatoesclerose (endurecimento da pele e subcutâneo) e eventualmente a formação de úlcera. Estas manifestações estão todas relacionadas à atividade aberrante de fibroblastos, excesso de formação de tecido de cicatrização e excessiva contração da matriz extracelular (CRAWFORD *et al.* 2017).

Com relação aos aspectos ultrassonográficos, a presença de refluxo ou obstrução no sistema venoso é necessária para o diagnóstico de úlcera varicosa. A obstrução venosa está presente quando se visualiza o trombo no interior da veia ou quando um segmento venoso não está compressível, o que pode ser sugerido pela ausência de fascicidade respiratória no fluxo venoso ou pela detecção de rica rede de colaterais. Para identificar o refluxo venoso, deve-se pesquisar a presença de fluxo retrógrado maior que 1 segundo no sistema venoso profundo ou maior que 0,5 segundo no sistema venoso superficial (O'DONNELL *et al.*, 2014).

A terapia compressiva é uma das bases do tratamento da insuficiência venosa crônica avançada. Seus efeitos incluem redução do volume venoso, melhora da função de bomba da musculatura, direcionando o fluxo do sistema venoso superficial para o profundo. A compressão isolada é capaz de cicatrizar 60% das úlceras varicosas em até 24 semanas (LURIE *et al.*, 2018).

Existe uma grande quantidade de dispositivos de compressão no mercado para o tratamento da insuficiência venosa crônica, dividindo-se em três grupos: compressão estática, compressão dinâmica e compressão sustentada (LURIE *et al.*, 2018).

Os dispositivos de compressão estática são aplicados no membro com uma pressão inicial que deveria ser constante durante o uso. No entanto, a maioria destes dispositivos diminuem a pressão de interface ao longo do tempo, o que diminui a eficácia da compressão. Além disso, quando há piora do edema, o dispositivo pode causar um aumento excessivo da pressão, podendo causar lesões na pele e tecidos moles. A compressão dinâmica é obtida com aparelhos de compressão pneumática. Apesar de serem efetivos na redução do edema, necessitam que o paciente esteja em repouso, impossibilitando a deambulação, além de terem um custo mais elevado. A compressão sustentada é obtida através de dispositivo de compressão pneumática que ajusta a pressão automaticamente através de sensores pressóricos posicionados no membro, também necessitando de repouso (LURIE *et al.*, 2018).

## 1.2 Fisiopatologia da úlcera varicosa

A úlcera venosa é o resultado de uma cascata de eventos celulares e humorais que são iniciados pela predisposição genética e desenvolvimento de hipertensão venosa. A fisiologia do sistema venoso dos membros inferiores é complexa, porém pode ser simplificada como uma combinação de três parâmetros: condutividade, capacitância e direcionalidade. A condutividade venosa é a propriedade relacionada à baixa resistência das veias principais, permitindo o transporte de grandes volumes de sangue com baixo gasto energético. A capacitância é uma propriedade mecânica da parede da veia que permite o aumento do diâmetro da veia em resposta ao aumento do volume sanguíneo. Quando o sangue entra no sistema venoso, sua energia cinética é diminuída e mecanismos adicionais são necessários para manter a direção ascendente do fluxo sanguíneo. Os principais responsáveis por essa direção são a pressão torácica negativa durante a respiração, contração da musculatura da panturrilha durante a deambulação e os batimentos cardíacos. Alterações em qualquer um desses parâmetros pode resultar em insuficiência venosa, resultando em uma diminuição da condutividade, aumento da resistência venosa, diminuição da capacitância, incompetência de válvulas venosa e insuficiência da bomba muscular da panturrilha (COMEROTA, 2015; EBERHARDT, 2014).

Uma bomba da musculatura da panturrilha não funcionando é capaz de exacerbar uma hipertensão venosa subclínica e, em alguns pacientes, pode ser o único responsável por ela. A bomba da panturrilha funcionando é o mecanismo básico que reduz a pressão venosa durante a deambulação. Ela depende do movimento normal da articulação do tornozelo e a sua limitação causa aumento da pressão hidrostática e conseqüentemente hipertensão venosa. (COMEROTA, 2015; EBERHARDT, 2014)

A fisiopatologia da formação da úlcera varicosa gira em torno do fato de que a hipertensão venosa leva ao extravasamento de plasma, proteínas e hemácias para o interstício, com deposição de hemossiderina, causando ativação dos leucócitos, que aderem ao endotélio venoso e migram através da parede da veia. A inflamação, assim como o estresse mecânico, altera a produção do óxido nítrico, resultando no aumento da produção de citocinas (TGF B, TNF a, IL-1) e aumento das

metaloproteinases. As metaloproteinases são os componentes chave do desenvolvimento, cronicidade e retardo na cicatrização das úlceras (COMEROTA, 2015).

### 1.3 Cicatrização de feridas

A cicatrização das feridas é um balanço entre degradação e remodelação do tecido. Para que ocorra, dois processos são necessários: produção de matriz extracelular pelo fibroblasto e epitelização pelo queratinócito. A infecção e a hipertensão venosa inibem a contração da matriz extracelular, dificultando o fechamento das úlceras (CRAWFORD *et al.* 2017).

Debridamento, remoção de tecido desvitalizado e remoção do biofilme e bactérias do leito da úlcera são essenciais para a cicatrização. Tecido necrótico não é usualmente encontrado na úlcera varicosa, a não ser nos casos com doença arterial obstrutiva periférica associada. O debridamento pode ser realizado utilizando diversos métodos, entre eles a remoção cirúrgica, curativos autolíticos (alginato de cálcio, hidrogel) ou métodos enzimáticos (colagenase). Esses métodos podem ser utilizados individualmente ou associados para obter um melhor resultado (LURIE *et al.*, 2018).

As infecções nas feridas crônicas continuam a ser um problema desafiador, sendo considerado um dos principais fatores relacionados ao retardo na cicatrização. A resistência aos antibióticos se tornou um problema sério, não só no ambiente hospitalar como também na comunidade. O uso criterioso de antibióticos deve ser realizado, já que na maioria das feridas abertas, eles não são necessários a não ser que haja sinais de infecção como febre, hiperemia, piora do odor e da secreção (LURIE *et al.*, 2018).

Durante a cicatrização das feridas, epitelização no menor tempo possível deve ser desejada para evitar potenciais infecções e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Para feridas crônicas e complexas, medidas agressivas são necessárias para alcançar a cicatrização completa. Vários centros médicos especializados utilizam aplicação de enxertos de pele de forma precoce para atingir tais objetivos (EVERTS *et al.*, 2017).

Quando uma úlcera varicosa não responde aos cuidados com a ferida e terapia compressiva, deve-se pesquisar infecção e considerar a possibilidade de um

diagnóstico alternativo. Apesar de não haver um prazo limite, a maioria das diretrizes internacionais recomenda revisão do diagnóstico caso não ocorra resposta ao tratamento após 4 a 6 semanas, devendo-se realizar biópsias de sítios diversos incluindo as bordas e o centro da lesão (O'DONNELL *et al.*, 2014).

Apesar de protocolos de tratamento de úlceras varicosas usualmente recomendarem o debridamento da ferida para remoção do tecido não viável, não existem evidências fortes de que debridamentos de rotina acelerem a cicatrização das feridas (O'DONNELL *et al.*, 2014).

#### **1.4 Curativos oclusivos no tratamento de úlceras varicosas**

Os curativos são parte extremamente importante no cuidado das úlceras varicosas. Os fatores que devem ser considerados na escolha do curativo incluem as características da úlcera, as necessidades do paciente como conforto, disponibilidade, custo, facilidade de aplicação e ausência de alergia. Os curativos podem ser efetivos na diminuição da taxa de infecção, promover o debridamento, facilitar o crescimento do tecido de cicatrização, além de controlar a dor e o odor. As opções incluem filmes transparentes, filmes adesivos semipermeáveis, curativos não aderentes simples, colágenos, curativos impregnados com antimicrobianos, hidrogel, hidrocolóides, alginatos e espumas. Os curativos oclusivos estimulam a síntese de colágeno, aceleram a reepitelização e criam um ambiente favorável à angiogênese. Curativos oclusivos com hidrocolóide parecem reduzir a dor e são preferidos pelos pacientes devido ao seu efeito, fácil aplicação e baixo custo. Hidrofibras e alginatos possuem alta absorção e são preferidos nas lesões mais secretivas. Estudos comparando inúmeros curativos com hidrocolóides, alginatos, espuma e hidrogel concluíram que não há evidência de superioridade de nenhum deles na cicatrização da úlcera varicosa (KELECHI, 2015).

Não existe evidência que favoreça um tipo específico de curativo primário na promoção da aceleração da taxa de cicatrização da úlcera varicosa. A maioria das úlceras relacionadas à insuficiência venosa crônica produzem grande quantidade de secreção. Este fluido contém altas concentrações de proteases e citocinas inflamatórias que podem comprometer a pele sadia ao redor da úlcera. A diminuição da concentração desses componentes pró-inflamatórios do leito da ferida favorece a

cicatrização. Dessa forma, são recomendados curativos com a capacidade de absorver esse exudato como as espumas e alginatos (O'DONNELL *et al.*, 2014).

### **1.5 Terapia tópica**

Uma revisão da Cochrane com avaliação do uso tópico de curativos e dispositivos com prata em úlceras infectadas concluiu que não existe evidência suficiente para recomendar a utilização destes no tratamento de feridas crônicas infectadas (VERMEULEN, 2007).

### **1.6 Terapia compressiva**

A compressão é considerada o padrão ouro no tratamento da insuficiência venosa crônica e da úlcera varicosa. Ela reduz a distensão do sistema venoso superficial e auxilia a bomba muscular da panturrilha a prevenir o fluxo retrogrado de sangue, resultando na redução do edema. Apesar da utilização do tratamento compressivo ideal, o tempo médio para cicatrização das úlceras ainda varia de 2 a 3 meses (MAUCK *et al.*, 2014).

A terapia de compressão é contraindicada na insuficiência arterial severa e na celulite aguda, porém pode ser usada com segurança em pacientes selecionados com doença arterial e venosa concomitantes. Para pacientes com índice tornozelo-braquial (ITB) entre 0,6 e 0,9, a redução da compressão para 20-25 mmHg é recomendada. Para pacientes com ITB < 0,5 ou com pressão em nível do tornozelo < 70 mmHg, a compressão é contraindicada. Nos casos de celulite, o paciente deve ser inicialmente tratado com antibióticos sistêmicos e quando houver redução da dor e da inflamação, a compressão poderá ser iniciada (KELECHI, 2015).

Existem dois tipos principais de compressão: estática e dinâmica. A estática é caracterizada por um gradiente de pressão constante nos membros inferiores e incluem as bandagens, ataduras e meias. As bandagens podem ser compostas por materiais elásticos, inelásticos ou uma combinação de ambos. As bandagens de componente inelástico têm uma pressão elevada quando o paciente está deambulando e pressões baixas durante o repouso, enquanto as com componente elástico são efetivas tanto no repouso como durante a atividade física (KELECHI,

2015).

A compressão dinâmica é alcançada com o uso de bombas de compressão pneumática intermitente que promovem uma mudança contínua na intensidade da pressão e não utilizam nenhuma bandagem. A bomba consiste em manguito que envolve a perna, sendo insuflado a uma pressão pré-determinada e desinsuflado por vários ciclos repetitivos. Este tipo de compressão é útil para pacientes imobilizados ou naqueles que necessitam de altas pressões que não podem ser alcançadas ou toleradas com mecanismos de compressão estática. Uma das grandes vantagens desses tipos de dispositivos é que eles podem ser utilizados em pacientes com insuficiência arterial concomitante (KELECHI, 2015).

O dispositivo Circaid® (MEDI) consiste em um sistema de compressão inelástica, facilmente removível, utilizado no tratamento do linfedema e da úlcera venosa. Ele tem uma aceitação melhor pelos pacientes quando comparado com as meias elásticas de alta compressão, que exigem um esforço considerável para serem calçadas. Um estudo realizado por Blecken e colaboradores demonstrou que o Circaid® levou a uma maior taxa de cicatrização da úlcera varicosa quando comparado com a bandagem elástica de 4 faixas (BLECKEN, 2005).

Um estudo randomizado controlado com 245 pacientes demonstrou aumento na taxa de cicatrização do grupo que utilizou o dispositivo multicamadas em comparação às bandagens de compressão (O'DONNELL *et al.*, 2014).

### **1.7 Fármacos adjuvantes no tratamento**

Quatro grupos de drogas têm sido usados no tratamento da insuficiência venosa crônica, incluindo cumarínicos, flavonoides, saponosídeos e outros extratos de plantas. O princípio para o uso dessas drogas venoativas é aumentar o tônus venoso e diminuir a permeabilidade capilar (EBERHARDT, 2014).

Pequenos estudos realizados com o uso de outros agentes como aspirina e fatores de crescimento derivados de plaquetas mostraram acelerar a cicatrização e prevenir a recorrência de úlceras varicosas, porém não existem trabalhos randomizados multicêntricos que suportem sua utilização (EBERHARDT, 2014).

## 1.8 Outros tratamentos

Vários estudos mostraram que a insuficiência venosa crônica avançada, incluindo a úlcera varicosa, está relacionada a um estado de imobilidade. Um aumento da mobilidade associado à atividade física moderada promove aceleração da cicatrização das úlceras e são adjuvantes da terapia compressiva. A elevação dos membros também desempenha um papel importante no tratamento da IVC, levando a um aumento do fluxo venoso, aumento da saturação transcutânea de oxigênio e menor taxa de recorrência nos pacientes com úlcera varicosa cicatrizada (EBERHARDT, 2014).

O tratamento intervencionista da insuficiência venosa crônica, como cirurgias, escleroterapia com endolaser e aplicação de espuma, continua apresentando um lugar de destaque no arsenal terapêutico, uma vez que a manutenção das causas da hipertensão venosa pode levar a uma recorrência frequente da úlcera varicosa (MAUCK, 2014).

A drenagem linfática dos membros inferiores é um método bem estabelecido para o tratamento de pacientes com linfedema. Ela aumenta a capacidade de transporte dos vasos linfáticos, estimula a formação de colaterais e diminui a consistência dos tecidos fibróticos. Pode ser utilizada como um bom tratamento adjuvante em casos de úlcera associadas a edema linfático, porém não há evidência formal que indique a sua utilização de rotina (O'DONNELL *et al.*, 2014).

## 1.9 A pele de tilápia-do-Nilo

Inúmeros estudos têm sido realizados procurando encontrar curativos que reduzam os efeitos da contaminação nas lesões e favoreçam o processo cicatricial. A pele da tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) surge como um possível subproduto com aplicabilidade clínica para bioengenharia. Pertencente à família dos ciclídeos, o peixe é originário da bacia do rio Nilo, no leste da África, encontrando-se amplamente disseminado nas regiões tropicais e subtropicais. A pele deste peixe é um produto nobre e de alta qualidade, pois possui resistência similar à pele humana (LIMA JUNIOR *et al.*, 2017).

Estudos histológicos da pele de tilápia demonstraram uma epiderme revestida por um epitélio pavimentoso estratificado, seguido de extensas camadas de

colágeno. O colágeno configura-se como um dos principais componentes dos biomateriais, devido à sua característica de orientar e definir a maioria dos tecidos, além de possibilitar biodegradabilidade e biocompatibilidade, favorecendo sua aplicação em curativos (ALVES *et al.*, 2015).

Dados resultantes de estudos pré-clínicos histológicos demonstraram que as características microscópicas da pele da tilápia são semelhantes à estrutura morfológica da pele humana. A pele da tilápia mostrou elevada resistência à extensão e tração em ensaios tensiométricos. Estes estudos foram realizados pela equipe de pesquisadores do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará (ALVES *et al.*, 2015).

Devido ao risco de contaminação da ferida com patógenos provenientes da pele da tilápia, estudos foram realizados para definir o melhor método de esterilização e permitir seu uso posterior como curativo biológico. Alves e colaboradores mostraram ser possível realizar a esterilização tanto por meios químicos como por radiação sem que houvesse alteração significativa das propriedades da pele de tilápia. Esse processo permitiu a armazenagem dos curativos de pele tilápia para uso em até 2 anos (ALVES *et al.*, 2018).

Um estudo comparando a utilização da pele de tilápia com curativos oclusivos convencionais no tratamento de queimadura em modelos de ratos mostrou um padrão de cicatrização superior devido à sua capacidade de minimizar exsudatos e a formação de crostas. Foram encontradas reações inflamatórias de intensidade leve a moderada nas feridas recobertas pela pele de tilápia, com fenótipo mononuclear (histiolinfoplasmocitário), diferentemente da intensa resposta aguda observada no grupo controle, interferindo positivamente no processo de cicatrização e confirmando o benefício de sua utilização (LIMA JUNIOR *et al.*, 2017).

Um estudo fase III, randomizado, realizado por Lima Junior e colaboradores incluiu 115 pacientes, comparando o tratamento de queimaduras em humanos com curativo de sulfadiazina de prata 1% ao curativo com pele de tilápia, mostrando que esta apresentou boa aderência ao leito da ferida e redução da dor, bem como redução do número de dias necessários para a reepitelização da ferida e troca de curativos (Figura 2) (LIMA JÚNIOR *et al.*, 2021).

Figura 2 – Evolução da cicatrização de queimaduras utilizando curativo com a pele da tilápia do Nilo.



Fonte: LIMA JÚNIOR, 2021.

Até o momento não existem estudos publicados com a utilização de curativo com a pele da tilápia-do-Nilo no tratamento da úlcera varicosa. Sua ampla disponibilidade e baixo custo de obtenção são fatores que justificam a realização de testes clínicos do seu uso no tratamento de pacientes com feridas decorrentes da insuficiência venosa crônica avançada.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo primário

- Avaliar a eficácia do curativo oclusivo com pele de tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) na redução da área de úlceras varicosas comparado com curativo oclusivo com espuma de poliuretano.

## 2.2 Objetivos secundários

Comparar as duas abordagens terapêuticas no que concerne aos seguintes parâmetros:

- Proporção de pacientes nos quais houve cicatrização completa da úlcera durante o período de seguimento;
- Influência do tratamento na dor;
- Influência do tratamento na qualidade de vida;
- Avaliação da cicatrização por meio de análise histológica;
- Segurança e tolerabilidade da pele de tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) como curativo biológico oclusivo.

## 3 METODOLOGIA

### 3.1 Desenho do estudo

Estudo clínico fase II, controlado, prospectivo, monocêntrico, aleatorizado, com controles ativos, simples cego, com o propósito de avaliar a eficácia da pele de tilápia-do-Nilo como curativo biológico, comparado com curativo oclusivo com espuma de poliuretano sem prata no manejo da úlcera varicosa.

### 3.2 Definição dos grupos de tratamento

Foram incluídos 10 participantes no estudo, distribuídos aleatoriamente nos dois grupos (pele da tilápia e espuma de poliuretano), conforme descrição abaixo:

Grupo Pele de tilápia (5 participantes): Pele de tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*), como curativo biológico oclusivo;

Grupo Espuma de poliuretano (5 participantes): Comparador (tratamento com curativo oclusivo com espuma de poliuretano sem prata).

### **3.3 Recrutamento e seleção**

Os participantes da pesquisa foram recrutados a partir da população de pacientes atendidos no ambulatório de Cirurgia Vascular do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Os voluntários apresentavam insuficiência venosa crônica de classificação clínica 6 (úlceras ativas), de acordo com o sistema de classificação de doenças venosas crônicas (CEAP) (Anexo I).

Após um esclarecimento inicial sobre as condições nas quais seria desenvolvida a pesquisa clínica, os participantes receberam as explicações sobre todos os detalhes referentes ao estudo e todos os demais aspectos mencionados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo II).

Depois de esclarecidas todas as dúvidas restantes, os participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sendo então submetidos às demais etapas do processo de seleção com obtenção da história clínica, histórico de hábitos, dados antropométricos, sinais vitais e realização de exame físico.

Exceto pelos diferentes curativos aplicados e de suas trocas quando necessário, os voluntários receberam o mesmo tratamento e cuidados recebidos por todos os pacientes não participantes de pesquisa do hospital.

### **3.4 Seleção dos participantes da pesquisa**

Os 10 (dez) participantes da pesquisa de ambos os gêneros foram selecionados diretamente da população de pacientes que compareceram ao ambulatório de Cirurgia Vascular do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

### **3.5 Avaliação clínica/ física e dermatológica geral**

Na consulta médica, foram realizadas as seguintes avaliações:

- Histórico de hábitos;
- História médica;
- Exame físico;

- Sinais vitais;
- Dados antropométricos;
- Índice tornozelo-braquial (ITB).

### **3.6 Critérios de inclusão**

Os seguintes critérios deveriam ser satisfeitos para que o voluntário pudesse participar do estudo:

- Presença de úlcera varicosa em membro inferior com o maior diâmetro variando de 4 a 10 cm. Em casos de pacientes que apresentavam mais de uma úlcera, a de maior diâmetro foi escolhida como úlcera de referência para as medidas de avaliação.
- Comprovação da etiologia venosa da úlcera com a realização de ultrassom com Doppler venoso com achado de refluxo no sistema venoso profundo > 1 s e/ou refluxo no sistema venoso superficial > 0,5 s.
- Voluntário do sexo masculino ou feminino com idade igual ou superior a 18 e igual ou inferior a 75 anos de idade;
- Sem outras doenças significativas, que a juízo médico, possam impactar sua participação no estudo;
- Capaz de compreender a natureza e o objetivo do estudo, inclusive os riscos e os efeitos adversos e com a intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o ensaio, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do TCLE.

### **3.7 Critérios de exclusão**

- Participante que tenha hipersensibilidade conhecida ou a compostos relacionados; história de reações adversas sérias;
- Presença de doença arterial obstrutiva periférica com índice tornozelo-braquial < 0,9 ou pressão sistólica de tornozelo < 60 mmHg.
- Hipertensão ou diabetes descontroladas;
- Trombose venosa profunda recente (menos de 6 meses);
- Dependência de drogas, inclusive álcool;

- Infecção na úlcera diagnosticada no momento do recrutamento.
- O voluntário ter qualquer condição que o impeça de participar do estudo segundo julgamento do investigador.

### **3.8 Critérios de descontinuação**

Os seguintes critérios foram considerados para a descontinuação do participante:

- Retirada de consentimento: voluntário que, por qualquer motivo, deseja retirar o consentimento livre e esclarecido;
- Perda de seguimento: não retorno do participante nas datas previstas para as visitas de administração por mais de 2 visitas não consecutivas ou 2 visitas consecutivas;
- Qualquer condição clínica que, a critério do médico pesquisador, impeça a continuidade do voluntário no protocolo, descrevendo o motivo, com respectiva comprovação;
- Ocorrência de evento adverso grave;
- Evento adverso que impossibilite a continuidade do uso do produto em estudo;
- Diagnóstico de doença no decorrer do ensaio que faça parte dos critérios de exclusão.
- Participantes cuja saúde ou bem-estar possam estar sendo colocados em risco pela manutenção no estudo;
- Desenvolvimento, no decorrer do tratamento, de alguma doença intercorrente requerendo medicação que possa confundir ou interferir na avaliação do produto sob investigação;
- Piora da lesão durante o tratamento que, a juízo do pesquisador, implique a adoção imediata de outro procedimento terapêutico.

### **3.9 Tratamento dos participantes da pesquisa**

Os 10 participantes foram distribuídos em dois grupos (pele de tilápia e espuma de poliuretano) de acordo com a randomização e receberam um dos tratamentos descritos a seguir.

#### **Tratamento Pele de tilápia (grupo teste)**

Neste grupo, após limpeza da ferida com soro fisiológico 0,9%, foi aplicada a pele de tilápia como curativo oclusivo primário. Em seguida, realizado o curativo secundário, composto por uma camada de gazes fixada com atadura e por último, o dispositivo de velcro de curta elasticidade (Circaid®) com pressão de 50 mmHg.

#### **Tratamento Espuma de poliuretano sem prata ( grupo comparador)**

Neste grupo, após limpeza da ferida com soro fisiológico 0,9%, o curativo primário foi realizado utilizando um curativo oclusivo com espuma de poliuretano sem prata, seguido do curativo secundário, composto por uma camada de gazes fixada com atadura e por último, o dispositivo de velcro de curta elasticidade (Circaid®) com pressão de 50 mmHg.

Em ambos os grupos, conforme orientação fornecida pela equipe da pesquisa na admissão do estudo, todos os participantes realizaram a troca diária do curativo secundário em domicílio se necessário. O curativo primário foi trocado pela equipe designada duas vezes por semana, sendo uma na visita de retorno e a outra após 3 ou 4 dias.

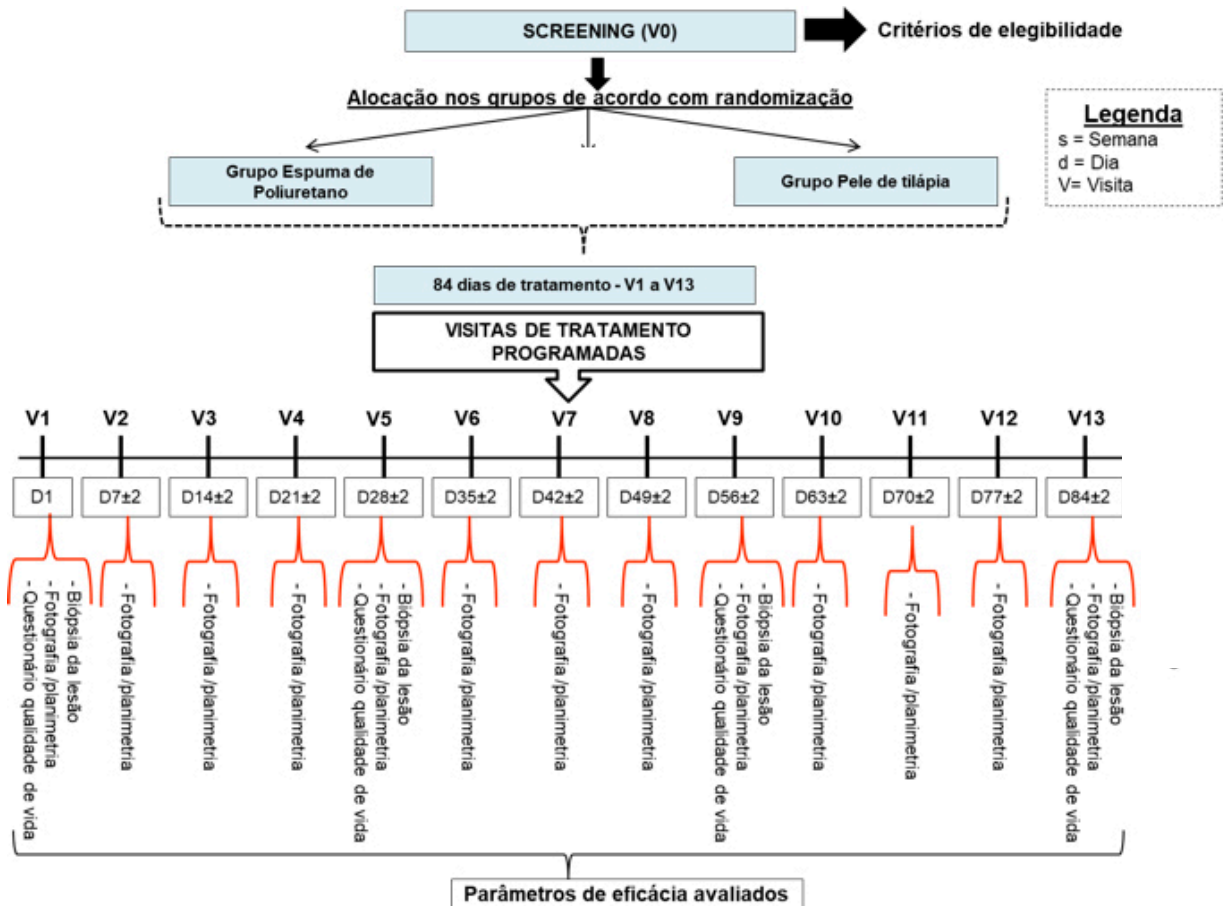
### **3.10 Terapia de compressão**

Em todos os grupos de tratamento (pele de tilápia e espuma de poliuretano), os voluntários receberam a terapia de compressão com o dispositivo de curta elasticidade (Circaid®) aplicado por cima do curativo primário e secundário com pressão de 50 mmHg, conforme orientação da equipe da pesquisa.

### 3.11 Procedimentos durante o estudo

Nos dois grupos foram realizados os seguintes procedimentos do estudo (Figura 3):

Figura 3 - Representação esquemática do desenho do estudo



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Visita 1 (screening/inclusão):

- Aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Avaliação clínica – exame físico, sinais vitais, dados antropométricos;
- Avaliação dos critérios de elegibilidade (critérios de inclusão e exclusão);
- Alocação no grupo teste e controle (conforme randomização);
- Aplicação do questionário de qualidade de vida;
- Biópsia da lesão;
- Obtenção da fotografia e planimetria da lesão;

- Preparo e aplicação do curativo;
- Avaliação dos parâmetros: dor, mobilidade, tempo e facilidade de troca do curativo
- Aplicação do dispositivo de velcro de curta elasticidade (Circaid®) por cima do curativo;
- Avaliação dos demais desfechos secundários
- Orientações ao participante sobre os procedimentos do protocolo.

Visitas de tratamento (a cada  $7\pm 2$  dias até a cicatrização da ferida ou terminado o prazo de  $84\pm 2$  dias):

- Avaliação clínica;
- Pesquisa de eventos adversos;
- Verificação sobre o uso de medicação concomitante;
- Avaliação dos critérios de descontinuação;
- Obtenção da fotografia da lesão e planigrafia;
- Avaliação dos parâmetros: dor, mobilidade, tempo e facilidade de troca do curativo
- Biópsia da lesão (visita 5, visita 9 e visita 13);
- Troca do curativo primário;
- Aplicação do dispositivo de velcro de curta elasticidade (Circaid®) por cima do curativo;
- Aplicação do questionário de qualidade de vida (visita 5, visita 9 e visita 13);
- Avaliação dos demais desfechos secundários.

### **3.12 Procedimentos para identificação do participante**

Os participantes do estudo tiveram sua identidade preservada e foram identificados através dos números em que foram incluídos na randomização.

### 3.13 Procedimentos para aquisição e processamento das imagens das úlceras

A aquisição das imagens digitais coloridas das úlceras foi realizada de forma padronizada em cada visita de avaliação. Uma fita milimetrada foi posicionada para possibilitar a conversão das medidas realizadas em unidades de comprimento e área conhecidas (Figura 4).

Figura 4 – Fotografia da úlcera varicosa com posicionamento de fita milimetrada.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

A área total da úlcera foi determinada por planimetria computadorizada. Para tanto, uma folha de acetato transparente foi sobreposta à ferida, na qual foi traçado o contorno de suas margens (Figura 5). Em seguida, a folha transparente foi digitalizada através de foto com o posicionamento de uma fita milimetrada posicionada ao lado da região tracejada.

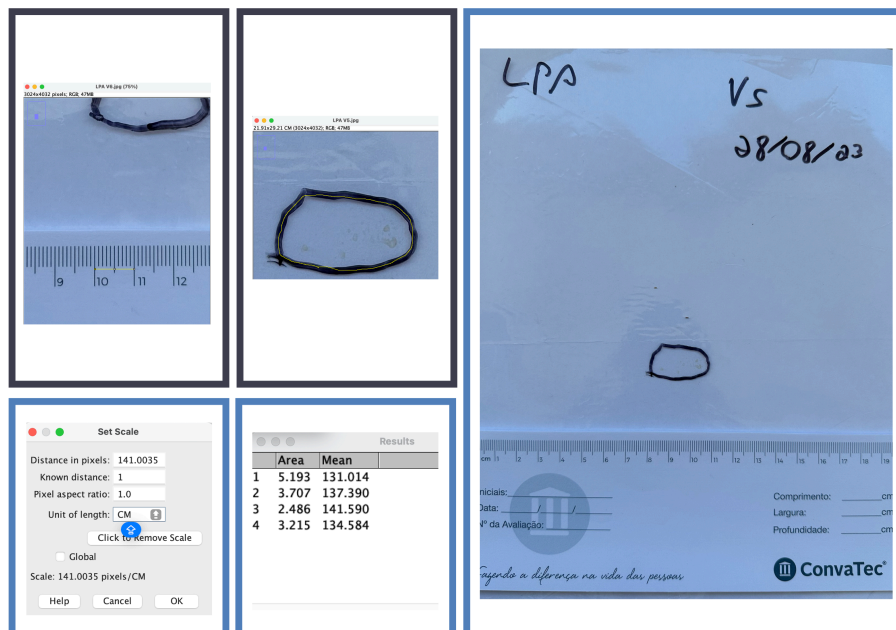
Figura 5 – Demarcação da área da úlcera em filme plástico.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Para realizar uma análise quantitativa das imagens foi utilizado o programa de domínio público ImageJ v1.54. Após o carregamento da foto no programa, foi definida a escala utilizado como referência a fita milimetrada e delimitado então os contornos da úlcera, permitindo assim a obtenção da área (Figura 6).

Figura 6 – Análise da área demarcada no programa Image J.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

A área da úlcera determinada por planimetria constituiu a base para as medidas dos desfechos primários de eficácia.

### **3.14 Procedimentos para avaliação de qualidade de vida**

Para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde foi utilizado questionário específico para portadores de úlceras venosas, o Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire (CCVUQ – ANEXO III).

O CCVUQ constitui um instrumento específico para medir a influência da úlcera venosa na qualidade de vida, que responde apropriadamente a mudanças no estado da úlcera, tendo sido traduzido e adaptado culturalmente para a população brasileira (COUTO et al., 2012). É formado por 21 itens, que compreendem 4 domínios, quais sejam: interação social, atividades domésticas, estética e estado emocional, com pontuação variando de 21 a 102.

O questionário foi aplicado por um membro da equipe de pesquisadores na visita inicial (V1) e a cada mês até o final do estudo, isto é, nas visitas V5, V9 e V13.

### **3.15 Procedimentos para coleta da biópsia da lesão**

Foi realizada uma biópsia de dois pequenos fragmentos do tecido, sendo um no centro da úlcera e um da borda da úlcera, com utilização de lâmina de bisturi nº 11 para análise histológica no momento da admissão e nas visitas V5, V9 e V13 ou até a cicatrização da lesão.

### **3.16 Procedimentos para confecção de lâminas histológicas (tecido mole)**

Os fragmentos do tecido foram imersos em formol neutro a 10% por 24 horas. Quarenta e oito horas depois, eles foram lavados em água corrente e analisados macroscopicamente, sendo examinadas alterações na forma, coloração e consistência. Posteriormente, as peças foram seccionadas, quando necessário, colocadas em cassetes e seguidas para processamento histotécnico automatizado PT05 LupTec® passando por desidratação em série alcoólica crescente, diafanização em xilol, impregnação em parafina, fundição a 60°C e inclusão dos espécimes formando blocos parafinados à temperatura ambiente.

Os fragmentos foram seccionados com 5  $\mu\text{m}$  de espessura e corados utilizando a coloração de rotina para histologia hematoxilina-eosina e montados em bálsamo de Canadá (JUNQUEIRA, 1983) para análise em microscópio de luz convencional para verificação das estruturas microscópicas, presença de células inflamatórias, vascularização, dentre outras.

### **3.16.1 Análise Imunohistoquímica**

Os blocos parafinados selecionados foram submetidos a cortes de 3 $\mu\text{m}$  dispostos sobre lâminas salinizadas para a realização da reação de imunoistoquímica para FGF (Abcam® 8880; 1:750), TGF $\beta$  (Abcam® 92486; 1:200) e CKPool (Dako® 1:200), através do sistema automatizado Benchmark® Ventana Roche. Após desparafinização e reidratação foi feita recuperação antigênica com solução EZ prep (Roche®) 0,01M pH 6.0 para FGF e TGF $\beta$  em calor por 30 e 45 minutos, respectivamente. Após resfriamento e bloqueio da peroxidase endógena com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3%, as lâminas foram incubadas com CKPool (Dako® 1:200) FGF (Abcam® 8880; 1:750) e TGF $\beta$  (Abcam® 92486; 1:200) por 1h overnight. A revelação foi realizada com DAB (cromógeno diaminobenzidina) por 5 minutos e contra-coloração com hematoxilina de Harris por 30 segundos. Foram utilizados controles positivos externos da reação, porém, individuais em cada lâmina. Como controle positivo foi usado o granuloma piogênico para ambos os anticorpos. O controle negativo interno foi realizado através da supressão do anticorpo primário em cada reação.

A análise dos resultados se deu através da verificação da positividade ou negatividade da expressão do anticorpo nos espécimes avaliados.

As lâminas histológicas foram digitalizadas utilizando o scanner MoticEasyScan Pro 6, com resolução de 12 megapixels, magnificação de 400 $\times$  (0,26  $\mu\text{m}$ /pixel) e modo de escaneamento *Standard*.

Para a análise de FGF e TGF $\beta$  foram observados 6 campos por amostra na magnificação de 400 $\times$ , utilizando o software QuPath® com calibração em H&DAB. A contagem foi realizada manualmente, considerando apenas os fibroblastos e TGF $\beta$  positivos. A área total analisada por amostra foi de 0,176 mm<sup>2</sup>.

Para a análise do CKPool foram utilizados os parâmetros de presença e ausência de tecido epitelial no centro e borda da úlcera. Não foi considerado para a análise o tecido epitelial maduro remanescente presente na borda da úlcera.

A avaliação histológica foi realizada sem que o patologista tivesse o conhecimento do grupo ao qual o participante pertencia, evitando-se assim a indução de resultados.

### **3.17 Dispositivos para tratamento**

#### **3.17.1 Produto teste**

Pele de Tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) esterilizada.

Obs.: Patente registrada no INPI sob número BR 10 2015 021435 9.

#### **3.17.2 Fornecimento dos produtos sob investigação (PSI)**

Os Produtos sob Investigação foram fornecidos pelo Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos em quantidade suficiente para suprir o tratamento dos sujeitos de pesquisa incluídos no estudo.

#### **3.17.3 Preparo da pele de tilápia-do-Nilo para uso em humanos**

As peles passam por um processo de esterilização para garantir a segurança de seu uso em seres humanos, conforme descrição a seguir:

Após o abate do peixe, as peles são removidas e submetidas a lavagem em água corrente, para a remoção de qualquer resquício de sangue e outras impurezas.

Em seguida, foram retirados os excessos de músculo, que ainda permaneceram ligados à pele, e feito o recorte em pedaços de 10,0 cm x 5,0 cm, lavados com soro fisiológico, obedecendo as seguintes etapas de esterilização:

1ª Etapa - as peles foram colocadas em um recipiente estéril, contendo gluconato de clorexidina (solução com tensoativos) a 2%, onde permaneceram por 30 min.

2ª Etapa - após a operação anterior, as peles foram lavadas com soro fisiológico estéril e removidas para outro recipiente, contendo outra solução de gluconato de clorexidina a 2%, onde permaneceram 30 minutos.

As próximas etapas foram realizadas em ambiente estéril, com fluxo laminar horizontal ou vertical:

3ª Etapa – as peles foram incubadas inúmeras vezes em solução de detoxificação para retirada dos resíduos de clorexidina e em solução fisiológica estéril.

4ª Etapa – as peles foram congeladas a -80oC por pelo menos 16h, liofilizadas até atingirem umidade satisfatória (10 – 15% de umidade residual), embaladas a vácuo e irradiadas a 25 kGy para esterilização completa.

#### ***3.17.4 Conservação e armazenamento das peles***

Após a hidratação a pele da tilápia foi conservada sob refrigeração, à temperatura entre 2°C a 4°C.

Todos os produtos sob investigação (PSI) foram armazenados em local de acesso restrito.

#### ***3.17.5 Produto comparador***

Curativo oclusivo com espuma de poliuretano sem prata.

#### ***3.17.6 Fornecimento do produto comparador***

O produto comparador (espuma de poliuretano) foi adquirido através de processo de doação em quantidade suficiente para suprir o tratamento dos participantes de pesquisa incluídos no estudo.

#### ***3.17.7 Instrução de uso***

A espuma de poliuretano foi utilizada de acordo com as instruções de uso do fabricante.

### 3.17.8 Conservação e armazenamento

Os produtos comparadores foram armazenados em sua embalagem original em local de acesso restrito e de acordo com as instruções do fabricante.

## 3.18 Avaliação de eficácia

### 3.18.1 Medidas de desfechos primários

Para o desfecho de avaliação da eficácia foi utilizada a variação da área da úlcera (VAU), que mede o percentual de variação da área da ferida em relação ao valor basal mensurado na primeira visita. As medidas foram efetuadas a cada visita de seguimento ou até ocorrer a completa cicatrização.

### 3.18.2 Medidas de desfechos secundários

Ademais, definiram-se os seguintes desfechos secundários: o número de dias para a completa cicatrização da úlcera de referência; a avaliação da dor realizada por meio da aplicação de uma escala visual analógica (EVA) (Figura 7), constituída por faces e números variando de zero a dez, em que zero indica a ausência de dor e dez denota a pior dor possível; a variação dos escores do instrumento de avaliação de qualidade de vida Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire (CCVUQ) verificada em V5, V9 e V13, em relação ao valor basal mensurado em V1.

Figura 7 - Escala analógica visual de dor



Fonte: VINHOLTE, 2022

### **3.19 Avaliação de segurança**

#### **3.19.1 Especificação dos parâmetros de segurança**

Para fins de acompanhamento de segurança, os participantes foram observados durante o estudo visando a detecção de eventos adversos, devendo os mesmos serem registrados pelo investigador na ficha clínica a qualquer momento no transcorrer do estudo.

#### **3.19.2 Procedimentos para obter relatos e registrar e comunicar eventos adversos e doenças intercorrentes**

Durante os dias de tratamento os participantes da pesquisa foram acompanhados pelo médico especialista, que questionou sobre surgimento de eventos adversos, incluindo sinais de toxicidade.

Os participantes da pesquisa foram instruídos sobre os efeitos adversos em potencial, bem como sobre a necessidade de comunicá-los imediatamente ao pesquisador ou sua equipe.

#### **3.19.3 Eventos adversos**

Define-se evento adverso como qualquer ocorrência médica desfavorável em um voluntário que esteja participando de uma investigação clínica ao qual já tenha sido administrado alguma terapia vinculada à investigação. Esta ocorrência não necessita ter uma relação causal com a terapia.

Um evento adverso pode, portanto, ser um sinal (incluindo achados anormais de exames ou sinais vitais) ou sintoma desfavorável e não intencional, ou uma doença temporalmente associada à terapia, relacionada ou não à terapia.

Considera-se evento adverso:

- Suspeita de reações adversas a medicamentos (SRAM);
- Eventos adversos por desvios da qualidade de medicamentos;
- Eventos adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos;
- Interações medicamentosas;

- Inefetividade terapêutica, total ou parcial;
- Intoxicações relacionadas a medicamentos;
- Uso abusivo de medicamentos;
- Erros de medicação potenciais e reais;

### **3.20 Análise dos dados**

#### ***3.20.1 Análise da eficácia (análise por protocolo)***

A avaliação da eficácia foi realizada mediante análise por protocolo, sendo incluídos na análise todos os participantes do estudo, excluindo-se:

- Os que violaram critérios de inclusão ou de exclusão;
- Aqueles não aderentes ao tratamento.

#### ***3.20.2 Análise de segurança***

Foram incluídos na análise da segurança todos os participantes da pesquisa que realizaram, pelo menos, uma avaliação de segurança após a primeira aplicação do curativo biológico em teste.

#### ***3.20.3 Procedimento para tratamento de dados faltantes, não usados e espúrios***

Foram realizados todos os esforços durante a coleta e gerenciamento das informações para que se evitem dados faltantes ou incorretos.

#### ***3.20.4 Análise estatística***

Para a estatística descritiva, calculou-se a média e o desvio padrão (dados paramétricos) ou a mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo (dados não paramétricos). Comparações pontuais entre os dois grupos de tratamento em relação aos desfechos primários e secundários foram realizadas mediante a análise de variância (ANOVA) e teste t de Student.

Os desfechos secundários que constituem variáveis categóricas foram expressos como frequência absoluta e relativa, enquanto aqueles que representam

variáveis ordinais foram descritos como mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo.

Em todas as análises, foram empregados testes bicaudais, estabelecendo-se o nível de significância em 0,05 (5%), considerando-se, por conseguinte, como estatisticamente significativa um valor P menor que 0,05.

### **3.21 Considerações éticas**

#### **3.21.1 Comitê de ética em pesquisa (CEP)**

A documentação do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), credenciado pela CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CNS/MS).

O estudo não foi iniciado antes da existência de um protocolo escrito e aprovado pelo Comitê de Ética.

O investigador foi o responsável pela comunicação com o CEP, seguindo as orientações do CEP, a legislação aplicável e devendo:

- Encaminhar Eventos Adversos Graves;
- Encaminhar emendas (quando aplicáveis);
- Submeter desvios e violações de protocolos;
- Enviar periódicos sobre o andamento do estudo;
- Notificar o término do estudo através de um relatório final.

#### **3.21.2 Conduta do estudo**

O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque (1964) e as suas revisões, assim como as regulamentações locais (Resolução 466/12 do CNS-MS e resoluções complementares).

#### **3.21.3 Termo de consentimento livre e esclarecido**

Os participantes receberam uma explanação da natureza e dos objetivos do estudo. Também foi informado que voluntário é livre para se retirar a qualquer

momento do estudo sem ser obrigado a fornecer o motivo de fazê-lo e sem que isto cause qualquer prejuízo no seu atendimento junto ao centro de pesquisa.

Depois de esclarecidas todas as dúvidas restantes, os participantes da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Em seguida, participaram das demais etapas do processo de seleção, em que, além da consulta médica para obtenção da história clínica, histórico de hábitos, dados antropométricos e sinais vitais, realização de exame físico.

#### **3.21.4 Confidencialidade**

Toda a informação obtida durante o estudo referente ao estado de saúde do voluntário estava disponível ao médico do centro, cuja obrigatoriedade de manutenção do sigilo é inerente à sua função.

#### **3.22 Manuseio dos dados e manutenção dos registros**

O pesquisador deverá manter todos os documentos relacionados com este estudo pelo tempo definido nas diretrizes de Boas Práticas Clínicas (Good Clinical Practice) estabelecidas pelo Conselho Internacional para a Harmonização (International Council for Harmonisation - ICH). Os documentos serão conservados por um período mínimo de 5 anos.

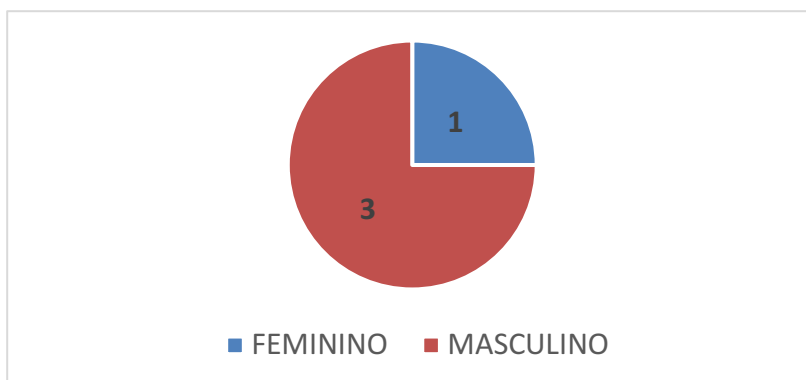
### **4 RESULTADOS**

#### **4.1 Perfil demográfico**

Foram incluídos e randomizados dez voluntários, sendo cinco no grupo que realizou curativo com a pele da tilápia do Nilo (participantes 2, 3, 5, 7, 10) e cinco no grupo controle que realizou curativo com espuma de poliuretano (participantes 1, 4, 6, 8, 9). Durante o acompanhamento dois participantes desistiram do seguimento, sendo um de cada grupo (participante 1, do grupo da espuma, e participante 5, do grupo da tilápia).

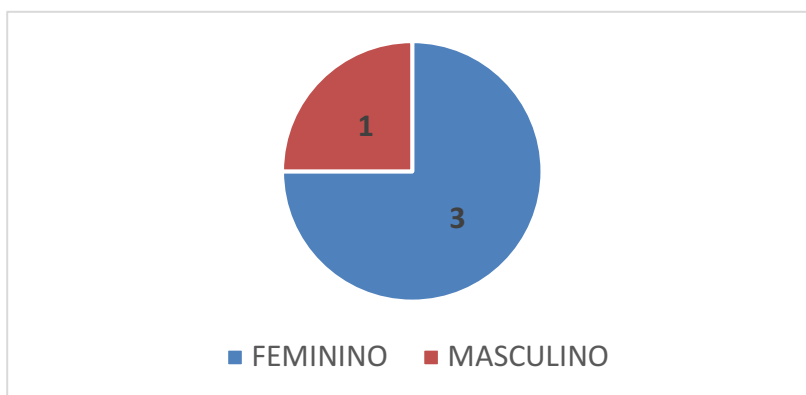
Dos quatro voluntários do grupo da pele de tilápia, uma é do sexo feminino e três são do sexo masculino (Gráfico 1). A amostra do grupo controle é composta de três pacientes do sexo feminino e um paciente do sexo masculino (Gráfico 2).

Gráfico 1 - Sexo dos voluntários incluídos no grupo que realizou curativo com pele da tilápia



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

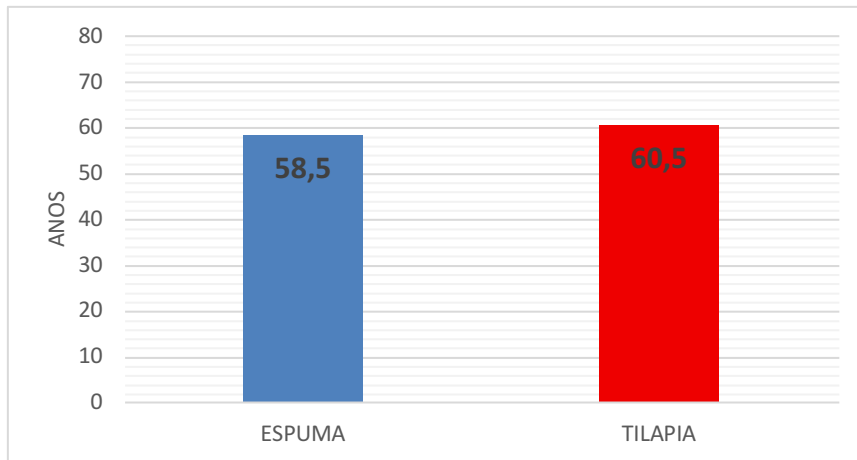
Gráfico 2 - Sexo dos voluntários incluídos no grupo que realizou curativo com espuma de poliuretano



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

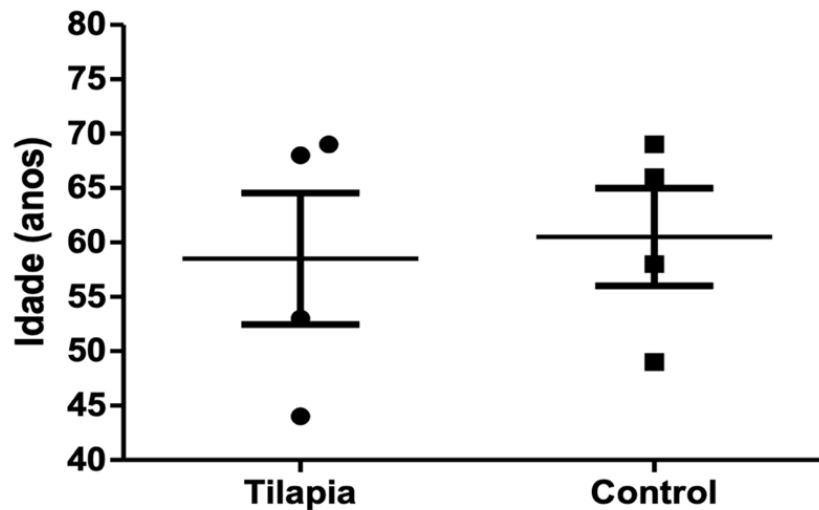
A idade média dos participantes do estudo foi de 59,5 anos, sendo de 60,5 anos para os pacientes do grupo da pele de tilápia do Nilo e 58,5 anos para os pacientes do grupo de espuma de poliuretano (Gráfico 3), com resultados do teste t de Student não mostrando diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,8$ ) (Gráfico 4).

Gráfico 3 - Média da idade dos participantes de cada grupo do estudo



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Gráfico 4 - Teste t de Student comparando a idade dos participantes de cada grupo



Legenda: Teste t de Student com  $p=0,8$ .

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Os voluntários incluídos na pesquisa apresentavam baixo nível de escolaridade, com 37,5% informando ter o ensino fundamental incompleto, 25% o ensino fundamental completo, 12,5% o ensino médio incompleto e 25% o ensino médio completo.

As principais doenças associadas encontradas foram obesidade (IMC > 30), presente em 25% dos participantes, hipertensão, presente em 25%, e diabetes

em 12,5% (Tabela 1). Nenhum voluntário informou ser tabagista ou realizar consumo abusivo de álcool.

Tabela 1 – Comorbidades apresentadas pelos participantes

		COMORBIDADES		
		ESPUMA	TILAPIA	
PARTICIPANTES	4	HIPERTENSÃO	2	SEM COMORBIDADES
	6	OBESIDADE + HIPERTENSÃO	3	OBESIDADE + DIABETES
	8	SEM COMORBIDADES	7	SEM COMORBIDADES
	9	SEM COMORBIDADES	10	SEM COMORBIDADES

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Nenhum dos participantes apresentavam história prévia de trombose venosa profunda. Os achados do ultrassom com Doppler venoso evidenciaram presença de refluxo em veias superficiais em 62,5% dos casos, presença de refluxo isolado de sistema venoso profundo em 12,5% e refluxo em sistema venoso superficial e profundo em 25% dos voluntários (Tabela 2).

Tabela 2 – Padrão de refluxo do sistema venoso ao ultrassom com Doppler

		REFLUXO NO SISTEMA VENOSO		
		ESPUMA	TILAPIA	
PARTICIPANTES	4	SUPERFICIAL	2	SUPERFICIAL
	6	PROFUNDO	3	SUPERFICIAL
	8	SUPERFICIAL	7	SUPERFICIAL + PROFUNDO
	9	SUPERFICIAL	10	SUPERFICIAL + PROFUNDO

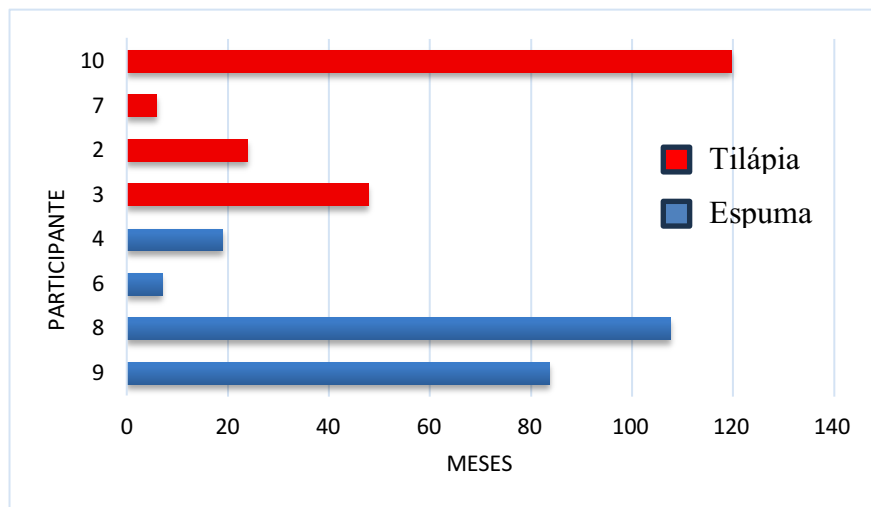
Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

## 4.2 Evolução da úlcera varicosa

O tempo de evolução da úlcera no momento da inclusão no estudo variou de 6 a 120 meses (Gráfico 5), sendo a média desse período de 49,5 meses nos participantes que realizaram curativo com pele de tilápia do Nilo e 54,5 meses nos participantes do grupo da espuma de poliuretano (Gráfico 6), com resultados do teste t de Student não mostrando diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,891$ )

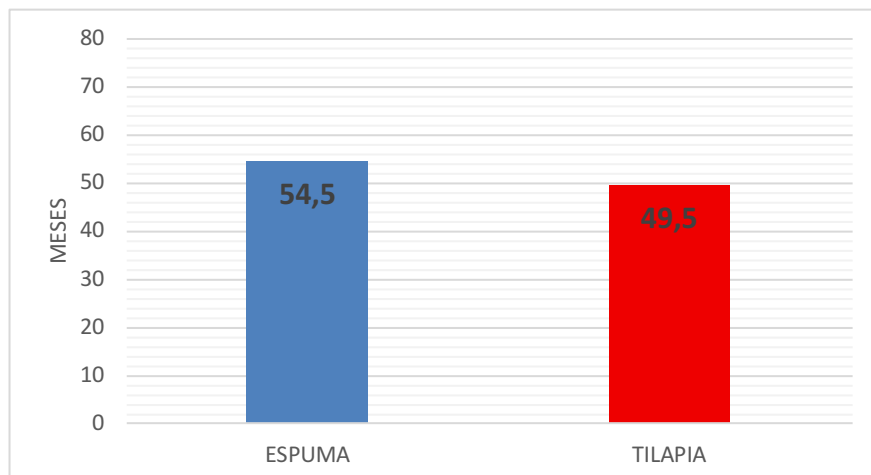
(Gráfico 7). Na nossa amostra o tempo de evolução da úlcera não se mostrou um fator determinante na cicatrização. Os participantes 10, 9, 8 e 3 apresentavam as úlceras com maior tempo de evolução, ocorrendo cicatrização dos participantes 10 e 9, com redução de 55% da área no participante 8 e de 37% no participante 3 ao longo dos três meses de seguimento.

Gráfico 5 - Tempo de evolução da úlcera varicosa no momento da inclusão no estudo



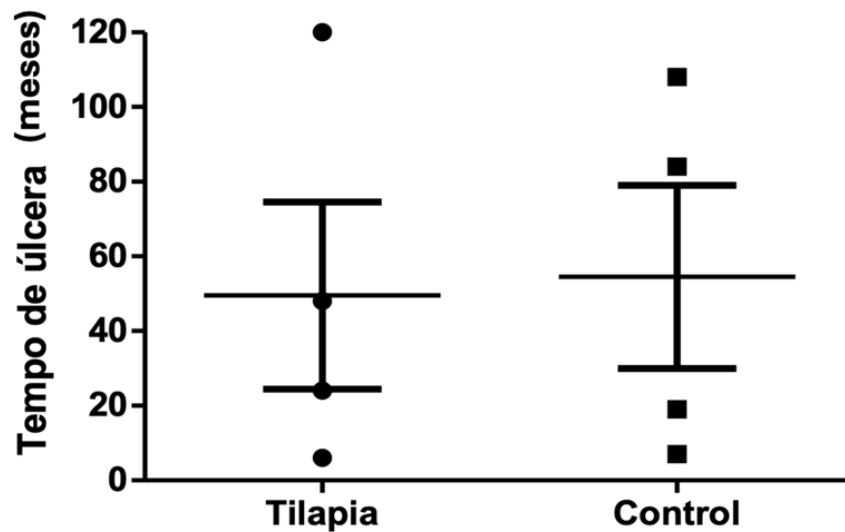
Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Gráfico 6 - Média do tempo de evolução da úlcera varicosa no momento da inclusão no estudo



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

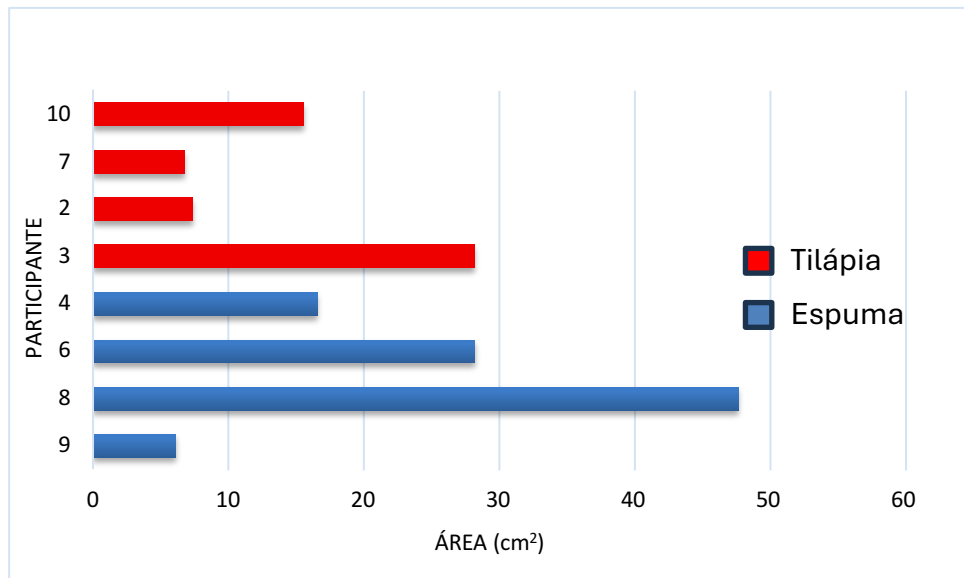
Gráfico 7 - Teste t de Student comparando o tempo de evolução da úlcera no momento da inclusão no estudo



Legenda: Teste t de Student com  $p=0,891$ .  
 Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

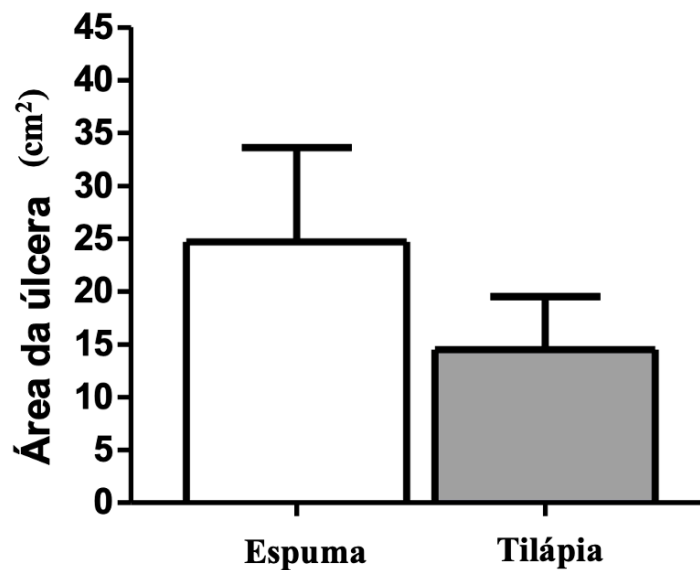
A área inicial da úlcera no momento da inclusão da pesquisa variou de 6,12 cm<sup>2</sup> a 47,77 cm<sup>2</sup>, sendo um maior nos voluntários submetidos ao curativo com espuma de poliuretano, com mediana de 22,44 cm<sup>2</sup> e 11,49 cm<sup>2</sup> no grupo da tilápia (Gráfico 8). A análise do teste t de Student não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,357$ ) (Gráfico 9). O tamanho inicial da úlcera não se mostrou um fator determinante na cicatrização. Os participantes 10, 8, 6 e 3 apresentavam as maiores áreas de úlcera no início do acompanhamento, ocorrendo piora da lesão somente no voluntário 6, com cicatrização do participante 10 e redução de 55% no participante 8 e de 37% no participante 3 ao longo dos três meses de seguimento.

Gráfico 8 - Área inicial da úlcera



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Gráfico 9 - Teste t de Student comparando a área da úlcera



Legenda: Teste t de Student, com  $p=0,357$ .

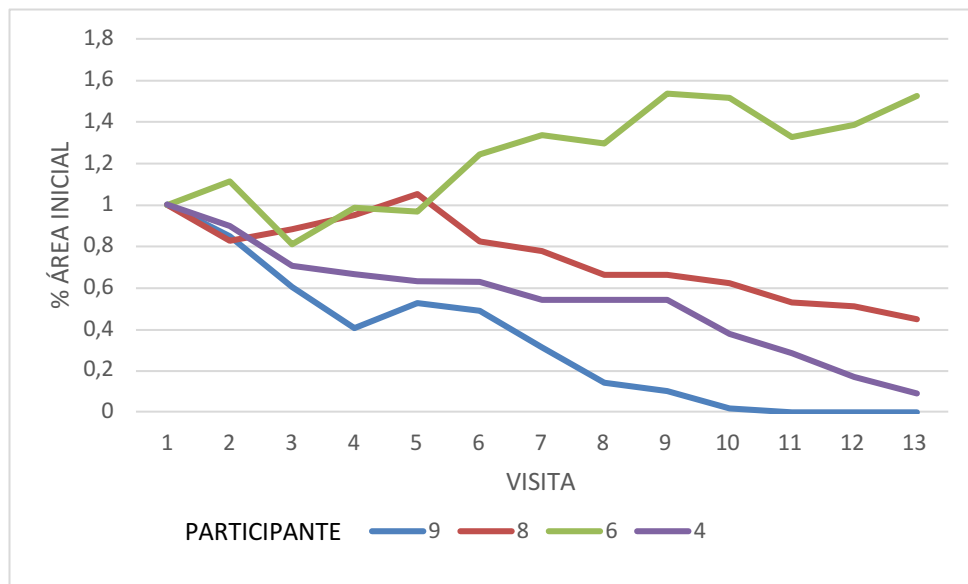
Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Nenhum dos participantes apresentou intolerância ou reações alérgicas com o uso da pele da tilápia do Nilo ou da espuma de poliuretano. Dois voluntários evoluíram com infecção durante o acompanhamento: o participante número 2 do grupo da tilápia evoluiu com infecção da úlcera na terceira visita, sendo tratado com antibiótico oral (ciprofloxacina e clindamicina) por um período de sete dias, com melhora da infecção e reinício dos curativos; o participante número 8 do grupo da

espuma na quinta visita, sendo tratada com antibiótico oral (ciprofloxacina e clindamicina) por um período de sete dias, com melhora da infecção e reinício dos curativos. Nenhum dos dois apresentaram novos episódios de infecção após o tratamento.

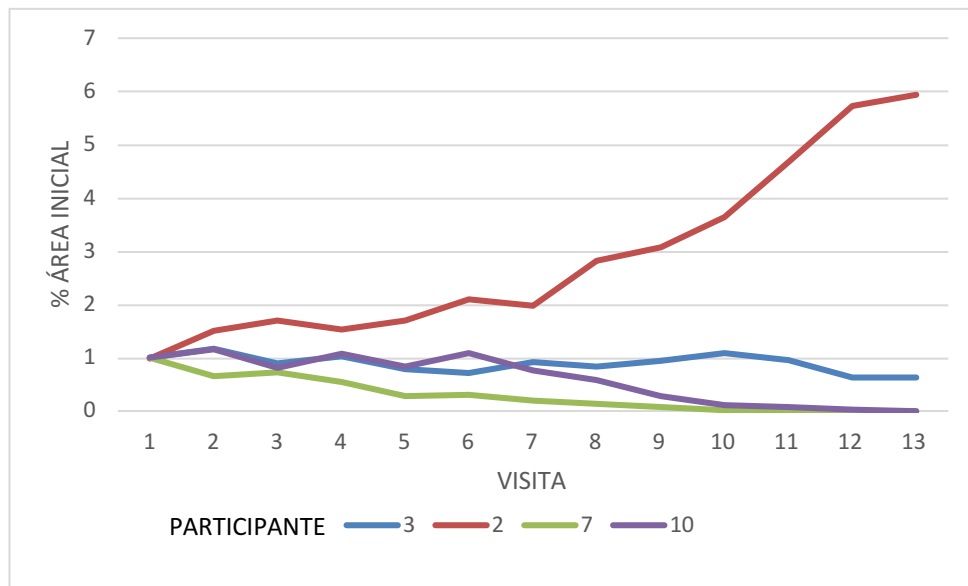
Durante as 13 visitas de seguimento previstas no protocolo do estudo, três participantes apresentaram cicatrização completa da úlcera, sendo um no grupo que realizou curativo com espuma de poliuretano e dois no grupo da pele de tilápia do Nilo. Três voluntários apresentaram diminuição da área da úlcera durante o acompanhamento, sendo um do grupo da Tilápia e dois do grupo controle (Gráficos 10 e 11). Dois participantes apresentaram piora da área da úlcera durante o seguimento, sendo um de cada grupo. A análise da mediana mostrou evolução semelhante entre os dois grupos (Gráfico 12), com teste ANOVA (Bonferroni) demonstrando ausência de diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,89$ ).

Gráfico 10 - Evolução da área da úlcera em relação à medida inicial nos voluntários do grupo da espuma de poliuretano



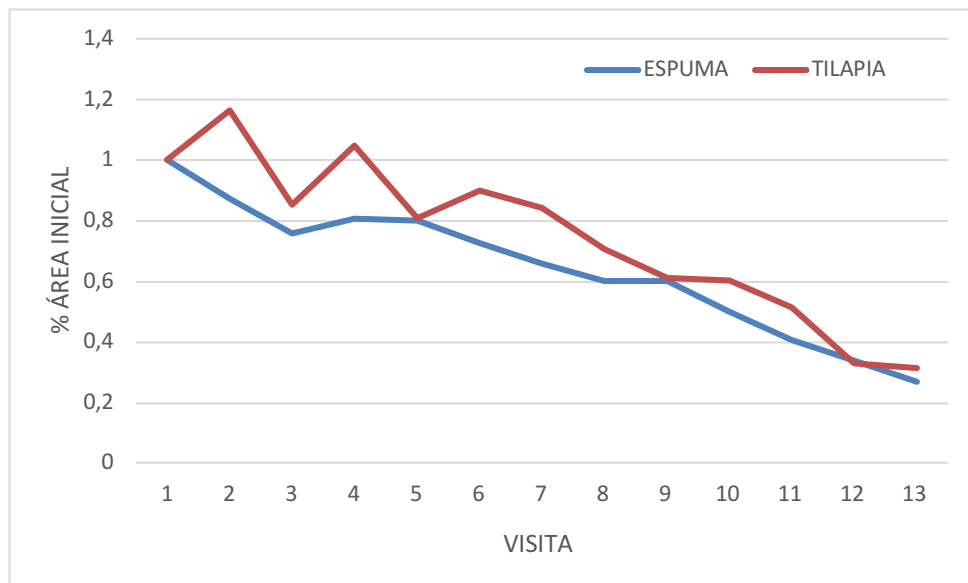
Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Gráfico 11 - Evolução da área da úlcera em relação à medida inicial nos voluntários do grupo da tilápia



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Gráfico 12 - Mediana da evolução da área da úlcera em relação à medida inicial



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

### 4.3 Escala analógica de dor

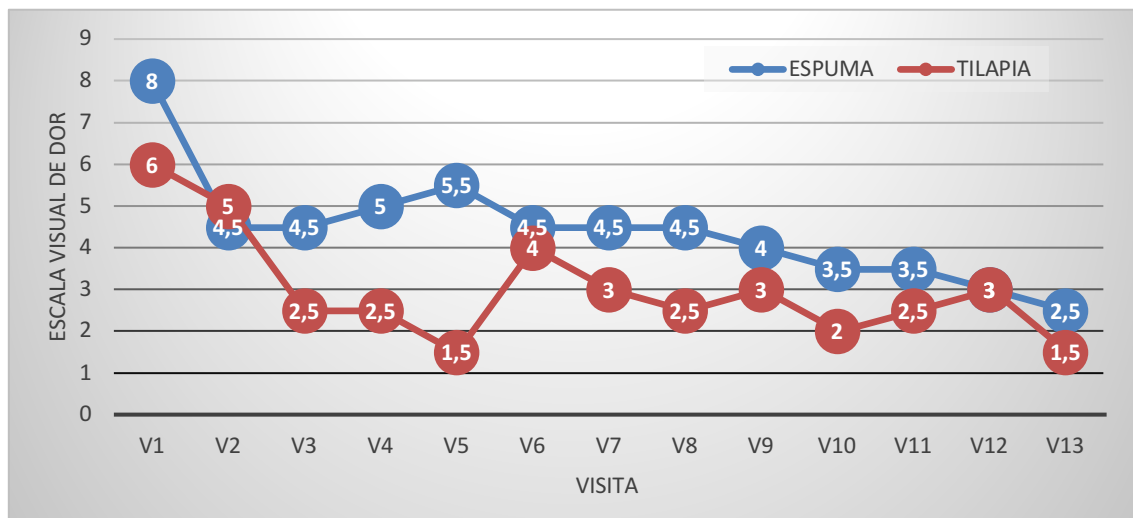
Os participantes foram avaliados com a aplicação da escala visual analógica de dor (EVA) em cada uma das 13 visitas realizadas durante o estudo, até

a cicatrização da lesão, permitindo avaliar um dos principais fatores relacionados à qualidade de vida: a dor.

A escala varia de 0 a 10, sendo 0 a dor mais leve e 10 a mais intensa, associado a cores que se relacionam ao nível de dor. Em ambos os grupos foram observadas melhoras importantes dos escores de dor ao longo do tratamento, havendo uma piora no participante número 8 na visita V4 do grupo da espuma, relacionada ao aparecimento de infecção, e nos participantes 6 (grupo da espuma) e 2 (grupo da tilápia) que apresentaram aumento do tamanho da úlcera durante o estudo

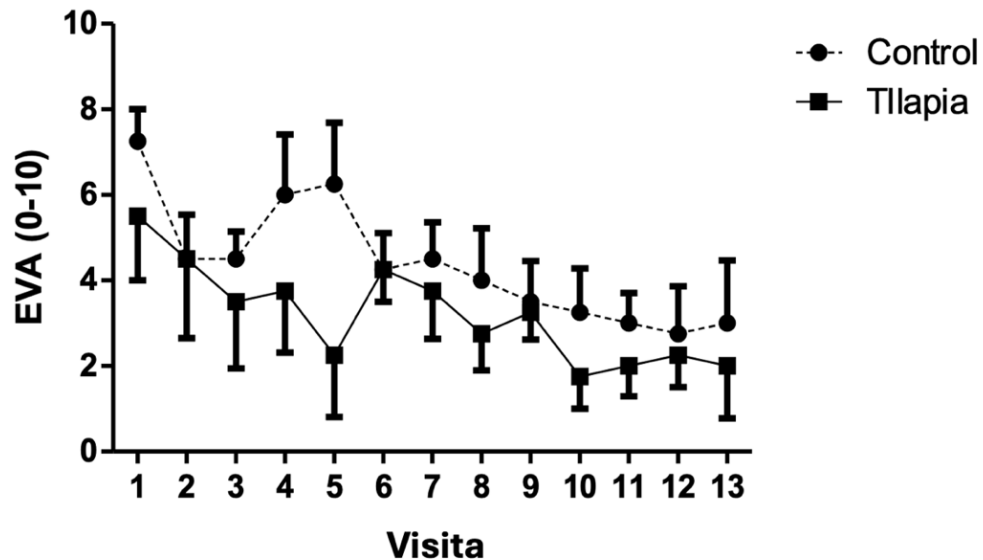
A evolução dos escores ao longo das visitas apresentou um comportamento semelhante nos dois grupos (Gráfico 13), com resultados do teste ANOVA/Bonferroni não mostrando diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,791$ ) (Gráfico 14).

Gráfico 13 - Mediana dos escores da escala visual analógica de dor



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Gráfico 14 - Teste ANOVA comparando os escores da escala visual analógica de dor



Legenda:  $p=0.791$  (Repetead-Meansues-ANOVA-2-way/Bonferroni; média $\pm$ EPM)  
 Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

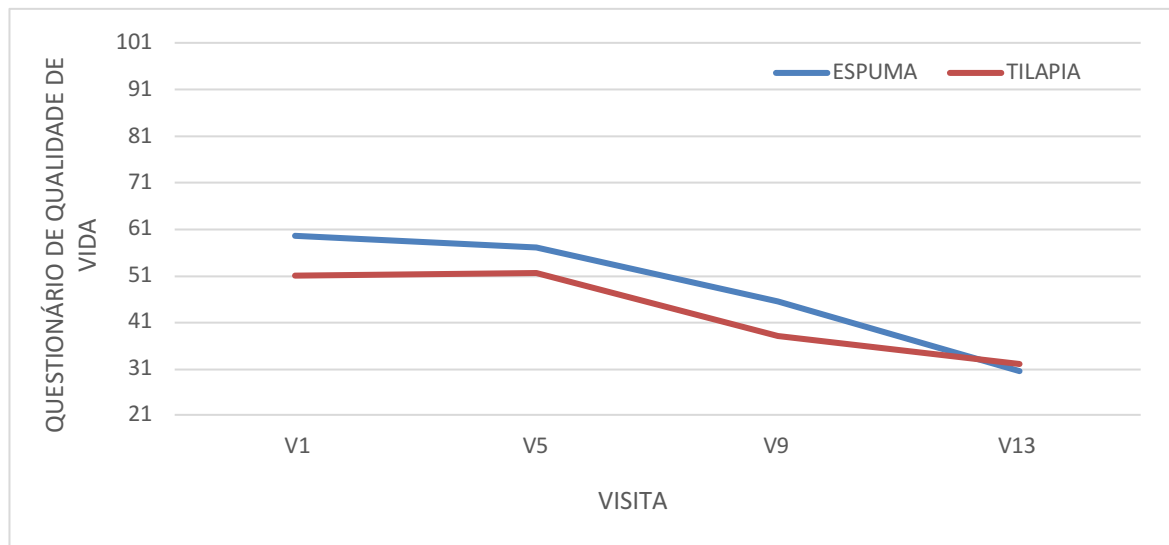
#### 4.4 Qualidade de vida

Os participantes foram avaliados com a aplicação do questionário *Charing Cross Venous Ulcer* validado para o português (COUTO, 2012) nas visitas V1, V5, V7 e V13 realizadas durante o estudo, com pontuação variando de 21 a 102.

Em ambos os grupos foi possível observar uma melhora dos índices de qualidade de vida com a evolução do tratamento, com manutenção do escore nos dois pacientes que não apresentaram melhora da úlcera durante o acompanhamento.

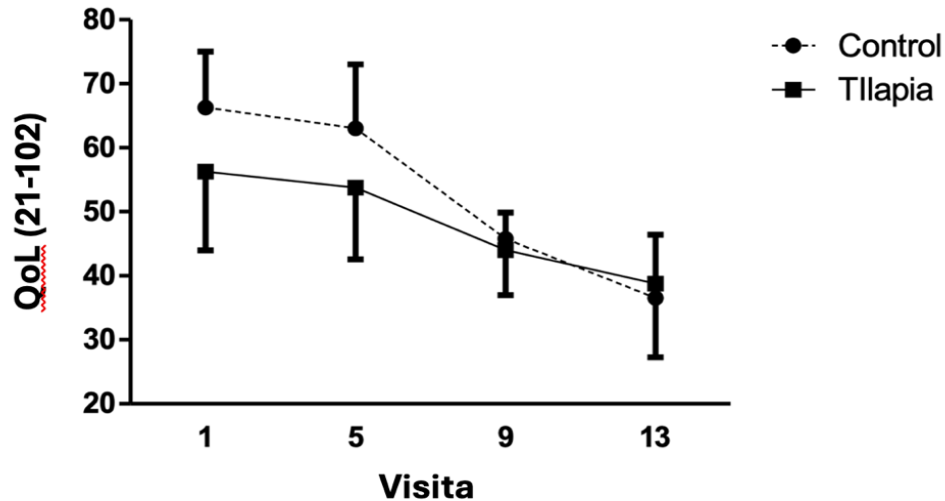
Quando analisamos os resultados da aplicação do questionário de qualidade de vida *Charing Cross Venous Ulcer* no grupo submetido ao curativo com espuma de poliuretano em comparação com o grupo submetido ao curativo com pele de tilápia do Nilo, a mediana apresentou evolução semelhante ao longo do estudo e o teste ANOVA/Bonferroni não houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,753$ ) (Gráficos 15 e 16).

Gráfico 15 - Mediana da pontuação na aplicação do questionário de qualidade de vida



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Gráfico 16 - Teste ANOVA comparando os escores do questionário de qualidade de vida



Legenda:  $p=0.753$  (Repetead-Meansues-ANOVA-2-way/Bonferroni; média±EPM)

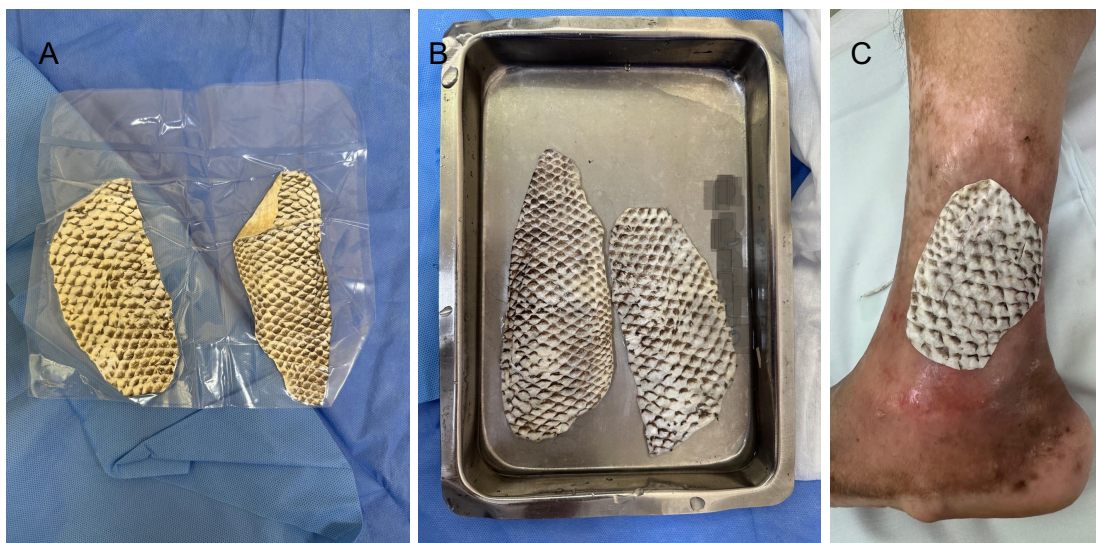
Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

#### 4.5 Análise de custo

Para o tratamento dos participantes dessa pesquisa realizamos duas trocas semanais do curativo primário, tanto no grupo da pele da tilápia, como no grupo da espuma de poliuretano. Antes da aplicação do curativo primário a ferida era lavada com soro fisiológico 0,9% e realizado debridamento mecânico com auxílio de gaze e

se necessário lâmina de bisturi para a retirada do biofilme. A pele da tilápia liofilizada tinha em média 15x8 cm, sendo inicialmente realizada a hidratação com soro fisiológico estéril e podendo ser mantida refrigerada por até 10 dias imersa no soro, permitindo assim a realização de até quatro curativos a depender do tamanho da úlcera (Figura 8). O curativo de espuma de poliuretano utilizado apresentava dimensões de 10x10 cm, sendo cortado com luva e tesoura estéril, podendo ser utilizado em vários curativos a depender do diâmetro da úlcera. Em ambos os grupos o curativo foi cortado de forma a ultrapassar em 0,5 a 1 cm a borda da úlcera. Acima do curativo primário foi realizada aposição de gaze hidrofílica estéril 7,5 x 7,5 cm para absorção da secreção da ferida, sendo coberta com atadura de crepom de 15 cm, fixada com esparadrapo.

Figura 8 – Preparo da pele da tilápia



Legenda: A. Embalagem contendo a pele da tilápia já preparada, liofilizada e irradiada para esterilização; B. Pele da tilápia liofilizada sendo hidratada em bandeja contendo soro fisiológico 0,9%; C. Pele da tilápia aplicada na úlcera.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

O custo total para o tratamento dos participantes tratados com espuma de poliuretano foi de R\$ 3322,36 enquanto o dos pacientes tratados com pele da tilápia foi de R\$ 2320,42, uma redução de 31,1% em comparação ao grupo controle. Essa diferença deveu-se principalmente ao custo da cobertura primária (pele da tilapia / espuma de poliuretano), tendo em vista que o restante do material utilizado no curativo foi praticamente o mesmo.

## 4.6 Histologia

Os participantes realizaram biópsia da borda e do centro da úlcera nas visitas V1, V5, V9 e V13. Quando a úlcera já havia cicatrizado ou estava muito próxima à cicatrização completa, a biópsia não foi realizada.

Os participantes realizaram a biópsia após anestesia local com lidocaína 2% sem vasoconstrictor no momento da realização do curativo, utilizando uma lâmina de bisturi 11, com armazenamento do material em solução de formaldeído 10% tamponado. Um voluntário se recusou a realizar a biópsia da úlcera já na primeira visita devido ao desconforto causado pela anestesia. Um segundo participante realizou as biópsias nas visitas V1 e V5, recusando a realização nas visitas subsequentes. Para ambos foi oferecida a possibilidade de realização da biópsia em centro cirúrgico com sedação, sendo ainda assim recusada. Um terceiro participante somente autorizou a realização das biópsias em ambiente de centro cirúrgico com sedação e anestesia local.

As amostras foram submetidas à análise imunohistoquímica para os marcadores CKPool, um painel de anticorpos que inclui citoqueratinas, proteínas estruturais presentes principalmente nas células epiteliais. Para a análise foram utilizados os parâmetros de presença e ausência de tecido epitelial neoformado no centro e borda da úlcera.

A análise da biópsia da borda da lesão mostrou presença de tecido epitelial, mesmo que em pequenas áreas, na maioria das amostras, tanto no grupo da pele da tilápia como no grupo controle (Tabela 3). Os dados correspondem a um resultado esperado, já que usualmente a cicatrização se dá em direção da borda para o centro.

Tabela 3 – Avaliação dicotômica da apresentação de queratina na análise histológica com imunohistoquímica de biópsia da borda da úlcera nas visitas V1, V5, V9 e V13 de cada participante,

VISITA	TILÁPIA				ESPUMA		
	2	3	10	7	6	4	9
V1	A	A	X	A	A	X	X
V5	X	X	X	X	X	A	X
V9	X	X	X	X	X	X	0
V13	X	X	0	0	X	A	0

Legenda: X - presente, A - ausente, 0-biópsia não realizada.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

A análise da biópsia do centro da lesão mostrou resultados diferentes dos observados na borda (Tabela 4). Foi verificada a presença de tecido epitelial no centro da lesão dos pacientes submetidos ao curativo com pele da tilápia, mesmo que em pequena quantidade, já em algumas visitas iniciais. Nos pacientes submetidos ao curativo com espuma de poliuretano a presença de tecido epitelial no centro da úlcera somente ocorreu nas visitas finais, mais próximo à cicatrização da úlcera.

Tabela 4 – Avaliação dicotômica da apresentação de queratina na análise histológica com imunohistoquímica de biópsia do centro da úlcera nas visitas V1, V5, V9 e V13 de cada participante

VISITA	TILÁPIA				ESPUMA		
	2	3	10	7	6	4	9
V1	A	A	X	A	A	A	A
V5	A	X	X	X	A	A	A
V9	X	X	X	X	X	A	0
V13	X	X	0	0	A	X	0

Legenda: X - presente, A - ausente, 0-biópsia não realizada.

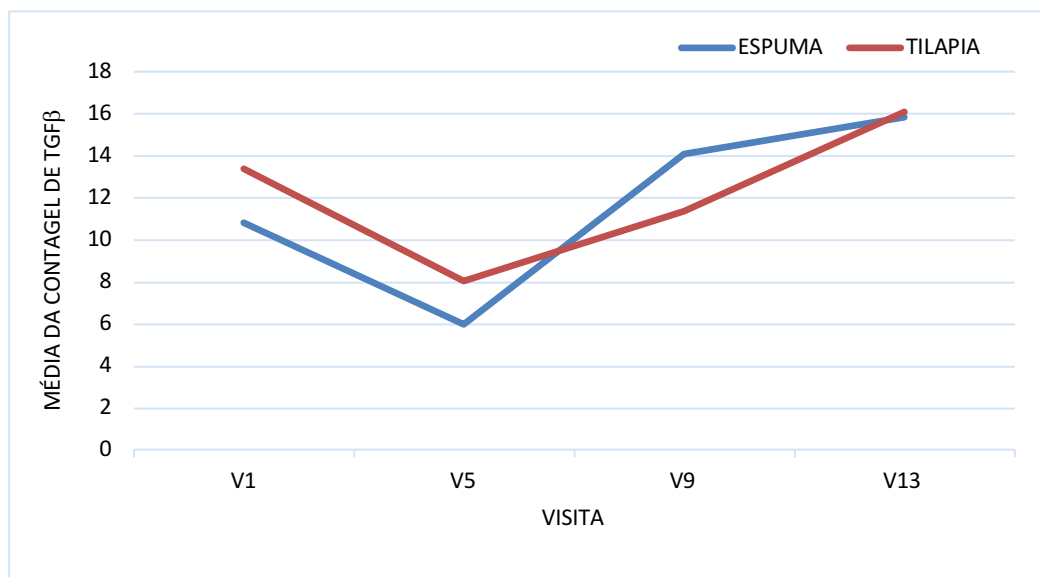
Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Após os resultados observados em relação à epitelização do centro das úlceras, foi realizada análise das amostras com imunohistoquímica para fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e fator de crescimento transformador beta (TGF $\beta$ ). Foram realizadas contagens manuais em seis campos com magnificação de 400x em cada uma das biópsias (centro e borda da lesão), sendo utilizada para a análise a média da contagem obtida nos seis campos.

Na análise do marcador para TGF $\beta$  na borda das lesões foi observado um comportamento semelhante entre os dois grupos (Gráfico 17), com queda na visita V5

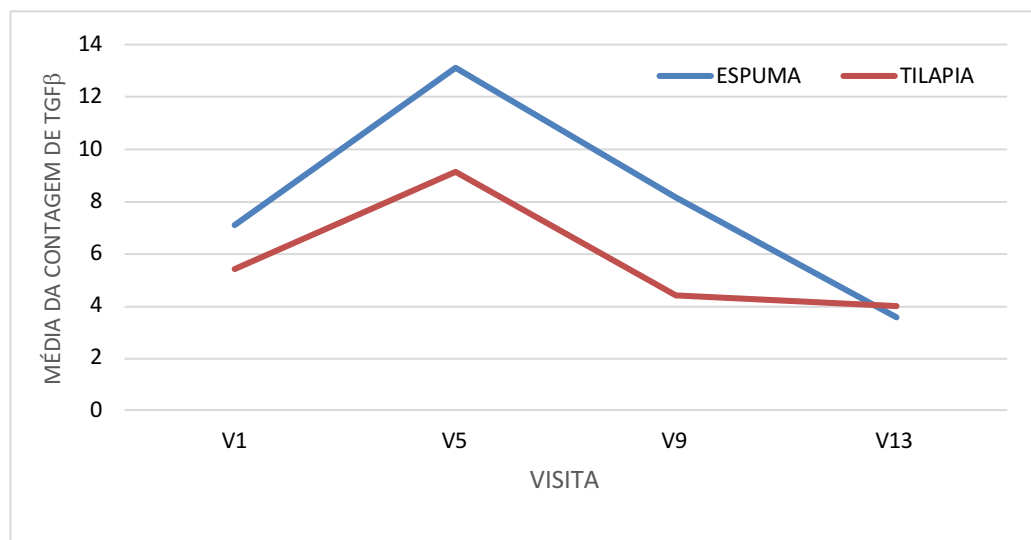
e retomada para níveis um pouco maiores nas visitas finais. Já na análise dos mesmos dados referentes ao material obtido no centro das úlceras, observou-se um acréscimo inicial nos pacientes submetidos ao curativo com espuma de poliuretano, com queda de 63,7% nas visitas subsequentes em relação ao ápice em V5, enquanto a presença de TGF $\beta$  ao longo das visitas no grupo submetido ao curativo com pele da tilápia teve um decréscimo de 56,2% em relação ao ápice apresentando em V5 (gráfico 18).

Gráfico 17 – Média da contagem de TGF $\beta$  realizada por análise imunohistoquímica na biópsia da borda da úlcera



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

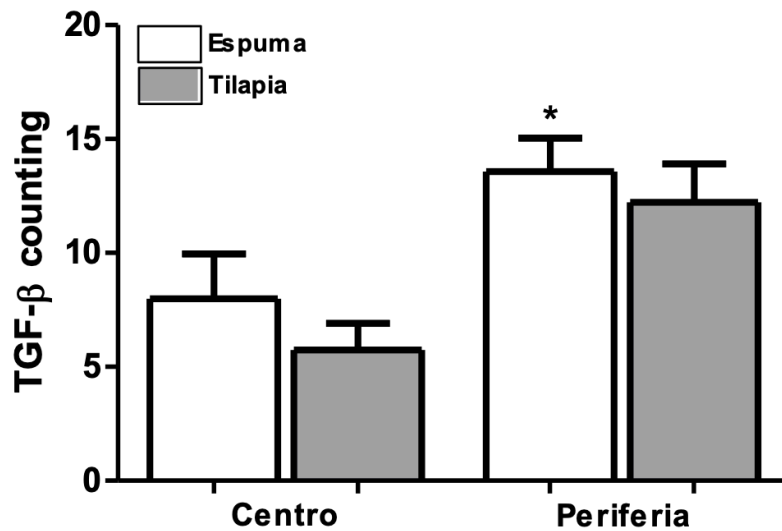
Gráfico 18 – Média da contagem de TGF $\beta$  realizada por análise imunohistoquímica na biópsia do centro da úlcera



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

O teste ANOVA/Tukey não mostrou diferença estatística na avaliação de TGF $\beta$  entre os grupos nas biópsias no centro da úlcera, assim como na periferia. Foi encontrado um  $p=0,02$  quando comparados os dados do grupo da espuma na periferia em relação ao centro da úlcera (Gráfico 19).

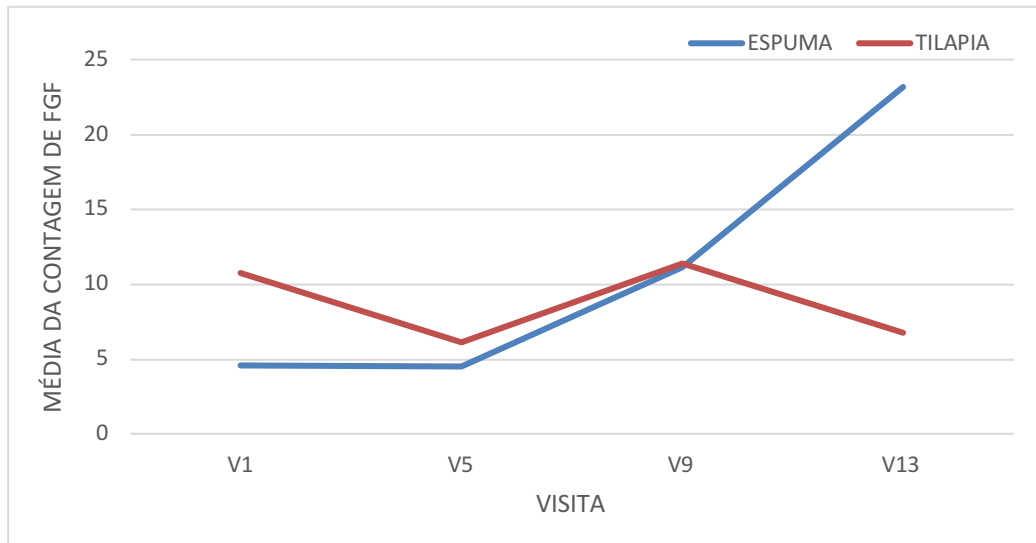
Gráfico 19 - Média da contagem de TGF $\beta$  no centro e borda e entre o grupo da pele da tilápia e da espuma de poliuretano.



Legenda:  $p=0.022$ , teste ANOVA/Tukey (média $\pm$ EPM)  
 Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

A análise de fibroblastos nas amostras da borda da úlcera mostrou uma estabilidade nas fases iniciais de cicatrização nos pacientes submetidos a curativo com espuma de poliuretano, com elevação de 5x na visita final. Nos pacientes submetidos ao curativo com pele da tilápia ocorreu uma queda de 36,2% na presença de fibroblastos na borda da úlcera na visita final quando comparado à visita inicial (Gráfico 20).

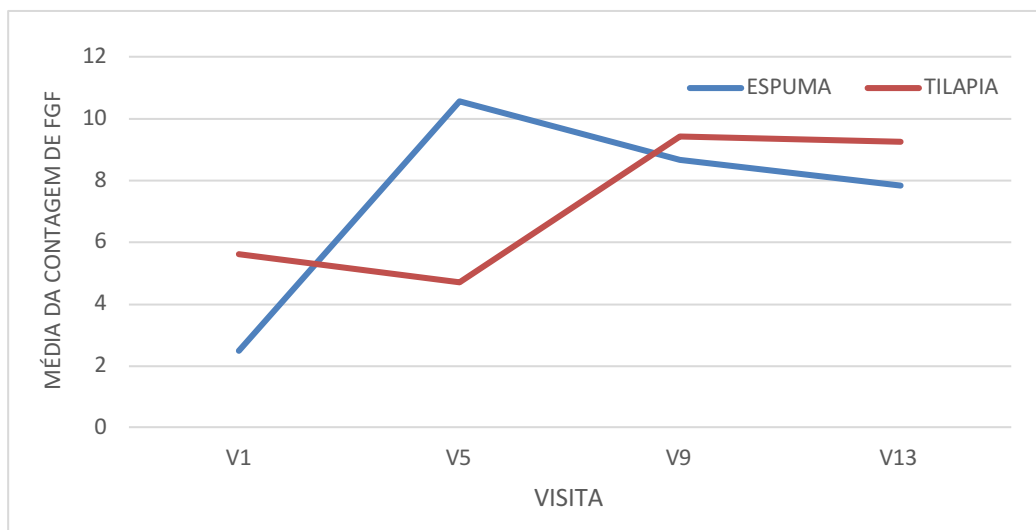
Gráfico 20 – Média da contagem de FGF realizada por análise imunohistoquímica na biópsia da borda da úlcera



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Quando foram analisados os dados correspondentes à presença de fibroblastos no centro da úlcera, foi observado uma elevação rápida na visita V5 nos pacientes do grupo controle, com uma queda de 25,8% na visita final em relação ao ápice de V5. No grupo da pele da tilápia tivemos uma elevação gradual na presença de fibroblastos ao longo do tempo, sem queda da concentração dos mesmos na visita final, com elevação de 1,65x em relação aos achados iniciais (Gráfico 21).

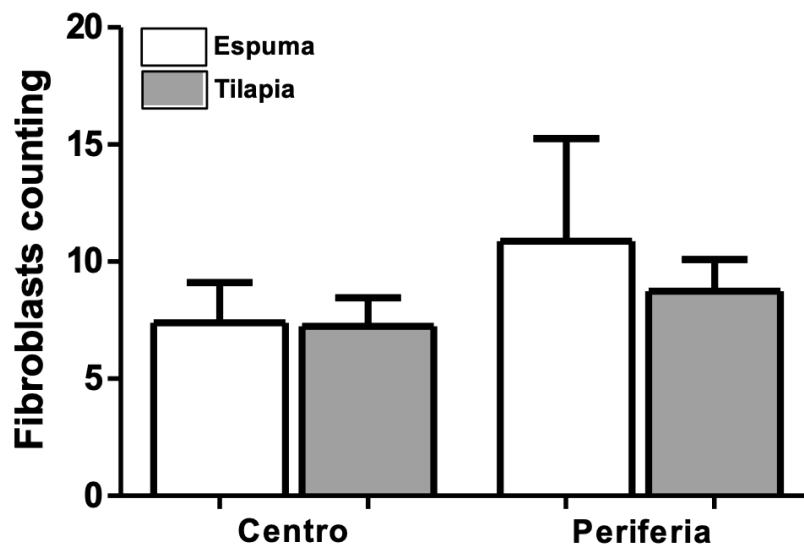
Gráfico 21 – Média da contagem de FGF realizada por análise imunohistoquímica na biópsia do centro da úlcera



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

O teste ANOVA/Tukey não mostrou diferença estatística na avaliação de FGF entre os grupos nas biópsias no centro e borda da úlcera, assim como na análise do centro em relação à borda da úlcera (Gráfico 22).

Gráfico 22 - Comparação da média da contagem de FGF no centro e borda e entre o grupo da pele da tilápia e da espuma de poliuretano.



Legenda:  $p=0.769$ , teste ANOVA/Tukey (média $\pm$ EPM)  
 Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

## 5 DISCUSSÃO

A insuficiência venosa crônica é uma doença frequente, com inúmeros sintomas incluindo as alterações de pele. As manifestações iniciais incluem telangectasias, veias varicosas e edema. Com a progressão da doença e especialmente a falta de tratamento adequado, os quadros mais graves se manifestam, com o desenvolvimento de lipodermatoesclerose, dermatite ocre e úlceras varicosas (ALEKSANDROWICZ, 2021).

Por ser uma doença que evolui ao longo do tempo, a dificuldade de acesso aos serviços especializados constitui um fator importante em nosso meio. Pacientes de baixo nível socioeconômico dependem do Sistema Único de Saúde para o tratamento e a espera pode durar vários anos, ocasionando assim um agravamento do quadro clínico. Os pacientes avaliados no estudo apresentavam úlcera de longa

duração, com evolução média de 50 meses, chegando a até 10 anos em um dos casos.

A prevalência da úlcera varicosa varia de 0,06% a 2% da população geral, atingindo 0,6 a 3% das pessoas com mais de 60 anos e 5% daqueles com mais de 80 anos, sendo a úlcera de causa venosa a etiologia responsável por 75% das úlceras dos membros inferiores (BISSACO, 2017). Os principais fatores de risco associados ao aparecimento das úlceras são a idade avançada, história de trombose venosa profunda, sexo feminino e obesidade. Sua manifestação está relacionada com uma piora da qualidade de vida, causando dor crônica nos pacientes, redução da mobilidade e alteração do humor, com incidência de ansiedade ou depressão em até 30% dos casos (ALEKSANDROWICZ, 2021).

A população avaliada nesse estudo apresentava alterações importantes na qualidade de vida, com a úlcera comprometendo até a realização de atividades do cotidiano como ir às compras, participar de festas familiares ou a realização de cuidados domésticos. Os pacientes iniciaram o acompanhamento com uma pontuação média de 50 a 60 pontos no Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire, com redução em torno de 40 a 50% dessa pontuação ao fim do estudo.

Os objetivos principais do tratamento tópico da úlcera varicosa são a redução da dor e desconforto, eliminação da infecção e do biofilme, facilitar e acelerar a cicatrização, diminuir os custos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (SHAYDAKOV, 2022).

Apesar do tratamento adequado, a cicatrização das úlceras varicosas pode levar de 6 a 12 meses e até 15% das lesões não cicatrizam após dois anos de tratamento. Além da dificuldade de cicatrização, a taxa de recorrência é extremamente elevada, podem alcançar até 70% em cinco anos (ALEKSANDROWICZ, 2021).

O custo envolvido no tratamento dos pacientes com úlcera varicosa é extremamente elevado. Um levantamento realizado no National Health Service (NHS), sistema de saúde do Reino Unido, mostrou um custo médio anual de £7600 para o tratamento de um paciente com úlcera varicosa, com um gasto total anual de 941 milhões de libras destinado a esse perfil de pacientes (URWIN, 2022). Além dos custos diretos com o tratamento das úlceras, existe ainda o impacto no mercado de trabalho, com uma perda estimada de dois milhões de dias trabalhados por ano nos

Estados Unidos e aposentadoria precoce nesses pacientes, podendo chegar a 12% dos trabalhadores com úlcera varicosa (EBERHARDT, 2014).

No Brasil, a insuficiência venosa crônica é uma causa frequente de internação, com 420 mil pacientes hospitalizados entre 2009 e 2013 e gasto estimado de R\$ 260 milhões. Estima-se ainda que neste mesmo intervalo, 220.000 afastamentos temporários foram concedidos pelo sistema previdenciário, com gastos superiores a R\$ 170 milhões (ABREU, 2017).

Grande parte dos serviços públicos de saúde não dispõem de material adequado para a realização de curativos e terapia compressiva no tratamento da úlcera varicosa, sendo exatamente na população de baixa renda a maior incidência de úlcera varicosa no nosso meio. Isso leva a um ciclo vicioso no qual a úlcera é tratada de forma inadequada, aumentando assim os custos da assistência pela presença da lesão de pele em atividade por um período maior, sendo necessário assim um aporte maior de recursos que já não existiam. Medidas para diminuir o custo e melhorar a assistência precisam ser implementadas de forma imediata para quebrar esse ciclo.

A pele da tilápia do Nilo foi utilizada inicialmente para o tratamento de queimaduras, em alternativa ao enxerto heterólogo com pele de sapo e porco, já que os bancos de transplante de pele humana não dispõem de doações suficientes para atender à demanda. As vantagens da utilização da pele de tilápia, além do seu baixo custo, são a sua flexibilidade, com boa adesão ao tecido, sua composição rica em colágeno e morfologia e histopatologia semelhantes à pele humana (MORAES, 2024). Até o presente momento não existem publicações referentes ao tratamento da úlcera varicosa utilizando a pele da tilápia do Nilo.

Um estudo fase III publicado em 2021 mostrou que o custo total para o tratamento de 57 pacientes com queimadura utilizando a pele da tilápia foi de \$613 dólares, uma redução de 45,5% no custo total quando comparado com o tratamento tradicional com sulfadiazina de prata (\$1123 dólares por paciente) (LIMA JÚNIOR, 2021).

Para o tratamento dos pacientes dessa pesquisa realizamos duas trocas semanais do curativo primário, tanto no grupo da pele da tilápia, como no grupo da espuma de poliuretano. O custo total para o tratamento dos pacientes tratados com espuma de poliuretano foi de R\$ 3322,36 enquanto o dos pacientes tratados com pele

da tilápia foi de R\$ 2320,42, uma redução de 31,1%. Essa diferença deveu-se principalmente ao menor custo da pele da tilápia quando comparado à espuma de poliuretano, sendo o restante dos materiais utilizados no curativo praticamente o mesmo. Considerando que no Brasil boa parte dos tratamentos de úlcera varicosa são realizados no serviço público, o custo mais baixo do tratamento com pele da tilápia pode permitir o acesso de uma quantidade maior de pacientes a um tratamento com curativo adequado.

A compressão é uma das bases do tratamento da insuficiência venosa e conseqüentemente da úlcera varicosa. Existem diversos consensos baseados em metanálises e artigos de revisão que sustentam essa indicação. A terapia compressiva é capaz tanto de acelerar o processo de cicatrização da úlcera como reduzir a dor e melhorar a qualidade de vida. Existem vários dispositivos de terapia compressiva, porém nem todos foram avaliados entre si. A recomendação é que seja aplicada a maior pressão tolerada pelo paciente, desde que não haja uma contraindicação, como a presença de doença arterial obstrutiva periférica (BLAISE, 2025).

Nessa pesquisa optamos por utilizar o Circaid<sup>®</sup>, um dispositivo de curta elasticidade com capacidade de graduar a pressão de compressão com a utilização de uma régua. Os pacientes foram orientados e treinados a utilizar a pressão de 50 mmHg, o máximo do dispositivo. Dessa forma conseguimos padronizar a compressão oferecida no tratamento, retirando assim um possível viés de comparação entre os grupos, além de atendermos os preceitos éticos por termos mantido o paciente com um tratamento compressivo adequado. Após a finalização do período de acompanhamento, no caso de indicação de realização do tratamento intervencionista da insuficiência venosa crônica, os pacientes foram encaminhados para a realização de cirurgia ou escleroterapia com espuma.

As principais fontes de evidência para diagnóstico e tratamento da insuficiência venosa crônica são as diretrizes da Society for Vascular Surgery (O'DONNEL, 2014) e do American Venous Forum (GLOVICZKI, 2023; GLOVICZKI, 2024). Informações sobre terapia compressiva, tratamento medicamentoso e tratamento cirúrgico possuem ampla cobertura, porém há poucas informações sobre os curativos utilizados no tratamento da úlcera varicosa (SHAYDAKOV, 2022).

Os resultados promissores encontrados nos estudos iniciais acabaram abrindo um leque de opções para a utilização da pele da tilápia, sendo uma delas o

curativo biológico em pacientes portadores de úlcera venosa. Alguns desafios encontrados se deveram às características distintas de uma ferida crônica como a úlcera varicosa, quando comparada a lesões agudas como as queimaduras. Os pacientes com úlceras relacionadas à insuficiência venosa crônica apresentam uma colonização bacteriana mais proeminente devido ao tempo de evolução e às múltiplas visitas para curativos nos serviços saúde.

Um estudo experimental realizado em ratos avaliou a cicatrização de queimaduras com a utilização de curativos com pele de tilápia do Nilo, demonstrando que o padrão de cicatrização observado nos grupos tratados com a pele da tilápia foi superior, sendo encontradas reações inflamatórias de intensidade leve a moderada nas feridas recobertas pelas peles de tilápia, diferentemente da intensa resposta aguda observada nos grupos controle, interferindo positivamente no processo de cicatrização (LIMA JUNIOR, 2017).

A análise histológica das biópsias realizadas na borda e centro da úlcera mostraram a presença de células epiteliais com marcante expressão de citoqueratinas nas bordas de ambos os grupos. No entanto, no centro das úlceras tratadas com curativo com pele da tilápia foram observadas frequentemente presença de células epiteliais confirmadas através da expressão de CKPool, diferentemente dos achados nos pacientes tratados com espuma de poliuretano em que poucas amostras do centro evidenciaram tecido epitelial. Esse achado pode sugerir uma capacidade da pele da tilápia de estimular epitelização no centro da úlcera e não somente da periferia para o centro como normalmente observado no processo cicatricial. Estudos adicionais são necessários para confirmar a presença desse estímulo e o seu mecanismo de ação.

Em relação à análise imunohistoquímica de TGF $\beta$  na biópsia da borda e centro da úlcera, o comportamento do grupo da pele da tilápia e do grupo controle foram semelhantes durante o acompanhamento, sendo observado somente diferença no grupo da espuma quando comparado a borda em relação ao centro. Este fato pode ser explicado pelo maior estímulo à cicatrização mediado pelo TGF $\beta$  na borda da lesão.

A imunohistoquímica para fator de crescimento de fibroblastos (FGF) mostrou uma resposta alta no início da cicatrização no grupo controle no centro da úlcera com uma queda leve nas fases finais, enquanto no grupo da pele da tilápia ela

se manteve baixa no início e aumentou após algumas semanas de acompanhamento, mantendo-se elevada até o final do seguimento, sugerindo um estímulo constante à cicatrização nesta localização no grupo da tilápia. Esses achados são consistentes com o fato de que FGF assegura o aporte vascular e o estímulo proliferativo nas fases iniciais do processo de reparo.

Estudos realizados previamente com modelos animais de queimaduras cutâneas em dorso de animais mostraram que o processo inflamatório inicialmente era intenso com o uso do curativo de pele da tilápia, no entanto, a partir do sétimo dia, observava-se uma diminuição contínua ao longo do processo, quando comparado ao grupo controle, principalmente, nas fases mais avançadas da cicatrização. Tal fato pode justificar essa diferença de comportamento encontrado na cicatrização do grupo controle em relação ao grupo da pele da tilápia, já que a exacerbação da inflamação pode inibir, temporariamente, a proliferação de fibroblastos na ferida, o que pode ter levado inclusive a um aumento inicial na área das lesões. Reforça-se que, após a modulação do processo inflamatório, a expressão de FGF mantém-se elevada, garantido a formação do colar fibroso e colonização das células epiteliais.

Assim, verifica-se que a relação entre TGF $\beta$  e FGF é marcada por equilíbrio e complementaridade favorecendo a formação do tecido de granulação ou seja do tecido conjuntivo cronicamente inflamado, estimulando a diferenciação miofibroblástica, fibroblástica e de queratinócitos.

Apesar dos desafios encontrados no tratamento da úlcera varicosa, a pele da tilápia-do-Nilo se mostrou segura e com custo mais baixo quando comparado ao tratamento com espuma de poliuretano. A análise estatística mostrou resultados semelhantes entre o grupo da pele da tilápia e o grupo controle na evolução da área de cicatrização, qualidade de vida e melhora da dor, porém o pequeno número de pacientes incluídos neste estudo não nos permitiu obter evidências robustas, sendo necessários estudos adicionais com inclusão de um maior número de participantes.

## **6 CONCLUSÃO**

A pele da tilápia-do-Nilo se mostrou tão eficaz quanto a espuma de poliuretano como cobertura primária no tratamento da úlcera varicosa, não havendo diferença estatisticamente significativa entre as duas coberturas no que diz respeito à

evolução da área da úlcera, severidade da dor ou qualidade de vida dos pacientes. Além disso, a pele da tilápia foi mais eficiente, pois além de não se mostrar inferior ao tratamento padrão com espuma de poliuretano, teve um custo mais baixo.

A realização de outros estudos com a utilização de curativos para o tratamento da úlcera varicosa deve ser estimulada para que possamos produzir dados científicos que embasem uma maior discussão deste tópico nas diretrizes de tratamento da insuficiência venosa crônica, com possibilidade de disponibilização de curativos mais baratos e com melhores resultados quando comparados aos disponíveis atualmente.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, G. C. G.; CAMARGO JÚNIOR, O.; ABRE, M. F. M.; BRAGA, J. L. Escleroterapia ecoguiada com espuma para tratamento da insuficiência venosa crônica grave. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, Rio de Janeiro, v. 44, n. 5, p. 511–520, 2017.
- ALEKSANDROWICZ, H.; OWCZARCZYK-SACZONEK, A.; PLACEK, W. Venous leg ulcers: advanced therapies and new technologies. *Biomedicines*, Basel, v. 9, n. 11, p. 1569, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111569>. Acesso em: 2 ago. 2025.
- ALVES, A. P. N. N. et al. Study of tensiometric properties, microbiological and collagen content in Nile tilapia skin submitted to different sterilization methods. *Cell and Tissue Banking*, [S.l.], 2018.
- ALVES, A. P. N. N. et al. Avaliação microscópica, estudo histoquímico e análise de propriedades tensiométricas da pele de tilápia do Nilo. *Revista Brasileira de Queimaduras*, [S.l.], v. 14, n. 3, p. 203–210, 2015.
- BARRIENTOS, S. et al. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, v. 16, n. 5, p. 585-601, 2008.
- BISSACO, D.; VIANI, M. P. Multicomponent compression stockings in chronic venous leg ulcer treatment: a review of the current literature. *Annali Italiani di Chirurgia*, [S.l.], v. 88, p. 67–72, 2017.
- BLAISE, S. et al. Initial management of leg ulcers in community settings: proposals for a new algorithm for general practitioners. *Journal of Wound Care*, London, v. 34, n. 6, p. 389–396, 2 jun. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.12968/jowc.2025.0142>. Acesso em: 15 jun. 2025.
- BLECKEN, S. R.; VILLAVICENCIO, J. L.; KAO, T. C. Comparison of elastic vs non-elastic compression in bilateral venous ulcer: a randomized trial. *Journal of Vascular Surgery*, [S.l.], v. 42, p. 1150–1155, 2005.
- CHI, Yung-Wei; RAFFETTO, Joseph D. Venous leg ulceration: pathophysiology and evidence-based treatment. *Vascular Medicine*, v. 20, n. 2, p. 168-181, 2015. DOI: 10.1177/1358863X14568677.
- CICONELLI, R. M. et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 39, n. 3, p. 143–150, 1999.
- COMEROTA, A.; LURIE, F. Pathogenesis of venous ulcer. *Seminars in Vascular Surgery*, [S.l.], v. 28, p. 6–14, 2015.
- COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. Acute and chronic inflammation. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. p. 50–88.

COUTO, R. C. et al. Tradução e adaptação cultural do Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire – Brasil. *Jornal Vascular Brasileiro*, [S.l.], v. 11, n. 2, p. 102–107, 2012.

CRAWFORD, J. M. et al. Pathophysiology of venous ulceration. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, [S.l.], v. 5, p. 596–605, 2017.

EBERHARDT, R. T.; RAFFETTO, J. D. Chronic venous insufficiency. *Circulation*, [S.l.], v. 130, p. 333–346, 2014.

ESPÍRITO SANTO, P. F. et al. Uso da ferramenta Ulcer Pressure Scale for Healing para avaliar a cicatrização de úlcera crônica de perna. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 133–141, 2013.

EVERTS, P. A. M. et al. Use of epidermal skin grafts in chronic wounds: a case series. *International Wound Journal*, [S.l.], v. 14, p. 1213–1218, 2017.

FRANÇA, L. H. G.; TAVARES, V. Insuficiência venosa crônica: uma atualização. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 2, n. 4, p. 318-328, 2003.

GLOVICZKI, P. et al. The 2022 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part I. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, [S.l.], v. 11, n. 2, p. 231–261.e6, mar. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2022.09.004>.

GLOVICZKI, P. et al. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, [S.l.], v. 12, n. 1, p. 101670, jan. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2023.08.011>.

GORDON, K. C.; BRADBURY, P. Microtomy and paraffin sections. In: BANCROFT, J. D.; STEVENS, A. *Theory and Practice of Histological Techniques*. London: Churchill Livingstone, 1982. p. 61–81.

KELECHI, T. J.; JOHNSON, J. J.; YATES, S. Chronic venous disease and venous leg ulcer: an evidence-based update. *Journal of Vascular Nursing*, [S.l.], v. 33, p. 36–46, 2015.

LIMA JUNIOR, E. M. et al. Uso da pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*), como curativo biológico oclusivo, no tratamento de queimaduras. *Revista Brasileira de Queimaduras*, [S.l.], v. 16, n. 1, p. 10–17, 2017.

LIMA JÚNIOR, E. M. et al. Nile tilapia fish skin-based wound dressing improves pain and treatment-related costs of superficial partial-thickness burns: a phase III randomized controlled trial. *Plastic and Reconstructive Surgery*, Philadelphia, v. 147, n. 6, p. 1189–1198, 2021.

LURIE, F.; BITTAR, S.; KASPER, G. Optimal compression therapy and wound care for venous ulcer. *Surgical Clinics of North America*, [S.l.], v. 98, p. 349–360, 2018.

MAUCK, K. F. 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*, [S.l.], v. 60, p. 71S–90S, 2014.

MAUCK, K. F. et al. Systematic review and meta-analysis of surgical interventions versus conservative therapy from venous ulcers. *Journal of Vascular Surgery*, [S.l.], v. 60, p. 60S–72S, 2014.

MIOT, H. A. et al. Úlceras crônicas dos membros inferiores: avaliação pela fotografia digital. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 55, n. 2, p. 145–148, 2009.

MORAES, F. C. A. et al. Nile tilapia skin xenograft versus silver-based dressings in the management of partial-thickness burn wounds: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, Basel, v. 13, n. 6, p. 1642, 13 mar. 2024.

O'DONNELL, T. F. et al. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *Journal of Vascular Surgery*, [S.l.], v. 60, p. 3S–59S, 2014.

RODRIGUES, D. F. et al. O programa ImageJ como ferramenta de análise morfométrica de feridas cutâneas. *Centro Científico Conhecer – Goiânia*, v. 9, n. 17, p. 1955, 2013.

SANTOS, V. L. C. G. et al. Adaptação transcultural do Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH), para a língua portuguesa. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 13, n. 3, p. 305–313, 2005.

SHAYDAKOV, M. E. et al. Review of the current evidence for topical treatment for venous leg ulcers. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, [S.l.], v. 10, n. 1, p. 241–247.e15, jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.06.010>.

THE UPPSALA MONITORING CENTRE. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. WHO-UMC Causality Assessment. Disponível em: <http://www.who-umc.org/Graphics/26649.pdf>.

URWIN, S. et al. Health service costs of treating venous leg ulcers in the UK: evidence from a cross-sectional survey based in the northwest of England. *BMJ Open*, London, v. 12, e056790, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056790>.

VERMEULEN, H. et al. Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, [S.l.], n. 1, CD005486, 2007.

VINHOLTE, P. A. C.; REIS, J. M. F.; OLIVEIRA, A. R. B.; SILVA, M. S. O. Musculoskeletal pain in students of a Physiotherapy course in Santarém, Pará, Brazil.

*Research, Society and Development*, [S.l.], v. 11, n. 9, p. e25011931846, 2022. DOI:  
<https://doi.org/10.33448/rsd-v11i9.31846>

## ANEXOS

### Anexo I - Classificação CEAP

Classificação clínica [C], <i>clinical signs</i> :	
C 0	Sem sinais visíveis ou palpáveis de doença venosa;
C 1	Telangiectasias e/ou veias reticulares
C 2	Veias varicosas
C 3	Veias varicosas mais Edema
C 4a	Hiperpigmentação ou eczema
C 4b	Lipodermatoesclerose ou atrofia branca
C 5	Úlcera venosa cicatrizada
C 6	Úlcera ativa
Classe s	Sintomático - dor, sensação de aperto, irritação da pele, sensação de peso, câibras musculares, outras queixas atribuíveis a disfunção venosa
Classe a	Assintomático
Classificação etiológica [E], <i>etiology</i> :	
Ec	Congênita
Ep	Primária
Es	Adquirida ou secundária (Pós trombótica)
En	Sem causa definida
Classificação anatômica [A, <i>anatomic distribution</i> ]:	
As	Veias superficiais
Ad	Veias profundas
Ap	Perfurantes
An	Localização não definida
Classificação fisiopatológica [P], <i>pathophysiology</i> :	
Pr	Refluxo
Po	Obstrução
Pr,o	Refluxo e obstrução
Pn	Sem fisiopatologia identificada

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Anexo II – Termo de consentimento livre e esclarecido.

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

**Você está sendo convidado (nome do pesquisador) como participante da pesquisa intitulada "AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO CURATIVO OCLUSIVO COM PELE DE TILÁPIA-DO-NILO (*OREOCHROMIS NILOTICUS*) NA CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS VARICOSAS". Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.**

Você está sendo convidado para participar deste estudo porque você possui uma doença chamada insuficiência venosa crônica que pode levar a inchaço e dor nas pernas, assim como o aparecimento de feridas de difícil cicatrização. Nesse estudo avaliaremos uma nova forma de tratamento da úlcera venosa, que consiste em utilizar a pele da tilápia como curativo.

### **PROCEDIMENTOS DO ESTUDO**

Caso você aceite participar deste estudo você terá que utilizar uma bandagem na perna que serve para comprimir as veias e diminuir as complicações da insuficiência venosa. Um grupo de participantes do estudo irá realizar o curativo tradicional com uma espuma para absorver a secreção da úlcera e o segundo grupo irá utilizar curativo com a pele da tilápia. Todos os pacientes deverão retornar todas as semanas ao ambulatório de cirurgia vascular para troca do curativo e procedimentos adicionais para fotografar e medir o tamanho da úlcera, até a completa cicatrização da ferida ou até completar um período de 3 meses. No momento do início do estudo serão retirados dois pequenos fragmentos do tecido da úlcera para análise, assim como aos 30, 60 e 90 dias ou até ocorrer cicatrização. O procedimento será realizado com anestesia local apresentando apenas pequeno desconforto.

### **RISCOS E DESCONFORTOS**

A utilização da pele de tilápia no curativo da úlcera varicosa não traz risco ou desconforto adicional ao tratamento tradicional.

### **BENEFÍCIOS POTENCIAIS**

Com realização do estudo e dos procedimentos envolvidos nele, poderá ocorrer diminuição da infecção das feridas e aceleração da cicatrização.

### **ALTERNATIVAS À PARTICIPAÇÃO**

Caso você não queira participar deste estudo, você receberá o tratamento convencional com compressão da perna com faixa e meia elástica, além de curativos se necessário.

### **CONFIDENCIALIDADE**

Se você aceitar participar deste estudo, todos os seus registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa em busca de dados para o estudo.

Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está dando permissão para que isso seja feito. Sua identidade será mantida em segredo quando os resultados do estudo forem publicados, pois, você está autorizando os seus dados a serem publicados em revistas, artigos e serem tema de debates e aulas. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não. Seu médico será informado de sua participação neste estudo.

### **NOVOS ACHADOS**

Você será informado sobre quaisquer novos achados importantes que se tornarem disponíveis durante o estudo que possam influenciar seu desejo de continuar ou não a participar do estudo

### **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO**

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento durante o estudo, sem ter que dar explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que você estará recebendo muito menos em qualquer tipo de penalidade. Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no programa de pesquisa após análise das razões pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O motivo será explicado a você e pode ser devido a alguma alteração médica que pode colocá-lo em risco de outras complicações se continuarem a participar, cancelamento do estudo pela coordenação do estudo, por você não cumprir as orientações dadas pela equipe de pesquisa ou outras questões administrativas. Caso isso venha a acontecer seu tratamento continuará sendo feito pelo seu médico. Caso você apresente uma reação adversa (efeito colateral) durante o estudo, você deve entrar em contato imediatamente com o responsável pelo estudo.

Endereço do responsável pela pesquisa:

**Nome:** Frederico Augusto de Carvalho Linhares Filho

**Instituição:** Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos

**Endereço:** Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo

**Telefones para contato:** (85) 3366-8033 /3366-8346

**ATENÇÃO:** Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8346/44. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira).

O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

O \_\_\_\_\_ abaixo assinado

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_ anos,

RG: \_\_\_\_\_, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Nome do participante da pesquisa	Data	Assinatura
----------------------------------	------	------------

---

Nome do pesquisador principal	Data	Assinatura
-------------------------------	------	------------

## Anexo III - Questionário de qualidade de vida – Charing Cross Ulcer

## 1- Eu tenho dor por causa da minha úlcera:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nunca	De vez em quando	Frequentemente	Sempre
1	2	3	4

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

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

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

Nunca	De vez em quando	Frequentemente	Sempre
1	2	3	4

## Anexo IV – Parecer do conselho de ética em pesquisa

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO CURATIVO OCLUSIVO COM PELE DE TILÁPIA-DO-NILO (OREOCHROMIS NILOTICUS) NA CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS VARICOSAS

**Pesquisador:** Frederico Augusto de Carvalho Linhares Filho

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 03835918.4.0000.5054

**Instituição Proponente:** Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 5.159.118

**Apresentação do Projeto:**

Estudo clínico fase II, controlado, prospectivo, monocêntrico, aleatorizado, com controles ativos, simples cego, com o propósito de avaliar a eficácia da pele de tilápia-do-Nilo como curativo biológico, comparada com curativo oclusivo com espuma de poliuretano sem prata, no manejo da úlcera varicosa. A inclusão será encerrada assim que o número planejado de pacientes seja aleatoriamente designado para receber um dos tratamentos do

estudo. Serão incluídos 48 participantes de pesquisa no estudo, distribuídos aleatoriamente nos dois grupos (Pele de Tilápia, Espuma de poliuretano), conforme descrição: •Grupo Pele de tilápia (24 sujeitos de pesquisa): Pele de tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*), como curativo biológico oclusivo; •Grupo Espuma de poliuretano (24 sujeitos de pesquisa): Comparador (tratamento com curativo oclusivo com espuma de poliuretano sem prata). Os participantes da pesquisa serão recrutados a partir da população de pacientes atendidos no ambulatório de Cirurgia Vascular do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Os pacientes que apresentarem insuficiência venosa crônica de classificação clínica 6 (úlcera ativa), de acordo com o Sistema de classificação de doenças venosas crônicas e que se enquadrarem nos demais critérios de elegibilidade serão convidados a participar do estudo. Os que, após um esclarecimento inicial sobre as condições nas quais será desenvolvida a pesquisa clínica, concordarem, serão encaminhados para realização de consulta com o especialista médico, ocasião em que receberão novamente as explicações sobre todos os detalhes referentes ao estudo e todos os demais

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**CEP:** 60.430-275

**Telefone:** (85)3366-8344

**E-mail:** comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 5.159.118

**aspectos**

mencionados no TCLE. Depois de esclarecidas todas as dúvidas restantes, caso concordem, os participantes da pesquisa assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Em seguida, participarão das demais etapas do processo de seleção, em que, além da consulta médica para obtenção da história clínica, histórico de hábitos, dados antropométricos e sinais vitais e realização de exame físico. Por ocasião da consulta

médica os sujeitos de pesquisa serão também informados sobre as restrições de uso de medicamentos não previstos neste protocolo. Exceto pelos diferentes curativos aplicados e de suas trocas quando necessário, os participantes da pesquisa receberão o mesmo tratamento e cuidados recebidos por todos os pacientes não participantes de pesquisa do hospital. Os 48 (quarenta e oito) participantes da pesquisa de ambos os gêneros serão selecionados diretamente da população de pacientes que compareçam ao ambulatório de Cirurgia Vasculardo Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Os pacientes serão aceitos no estudo somente se apresentarem lesão compatível com o diagnóstico de úlcera varicosa com lesão variando de 4 a 10 cm no maior diâmetro, e que se enquadrarem nos demais critérios de inclusão/exclusão. A seleção será baseada na história médica e exame físico, realizados no processo de recrutamento. Os seguintes critérios devem ser satisfeitos para que o sujeito de pesquisa possa participar do estudo: • Presença de úlcera varicosa em membro inferior com o maior diâmetro variando de 4 a 10 cm. Em casos de pacientes que apresentarem mais de uma úlcera, a de maior diâmetro será escolhida como úlcera de referência para as medidas de avaliação. • Comprovação da etiologia venosa da úlcera com a realização de ultrassom com doppler venoso que demonstre refluxo no sistema venoso profundo > 1 s e/ou refluxo no sistema venoso superficial > 0,5 s e/ou trombose venosa profunda crônica. • Sujeitos de pesquisa do sexo masculino ou feminino com idade igual ou superior a 18 e igual ou inferior a 75 anos de idade; • Sem outras doenças significativas.

**Critério de Inclusão:**

- Presença de úlcera varicosa em membro inferior com o maior diâmetro variando de 4 a 10 cm. Em casos de pacientes que apresentarem mais de uma úlcera, a de maior diâmetro será escolhida como úlcera de referência para as medidas de avaliação.
- Comprovação da etiologia venosa da úlcera com a realização de ultrassom com doppler venoso que demonstre refluxo no sistema venoso profundo > 1 s e/ou refluxo no sistema venoso superficial > 0,5 s e/ou trombose venosa profunda crônica.

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-275

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**E-mail:** comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 5.159.118

- Sujeitos de pesquisa do sexo masculino ou feminino com idade igual ou superior a 18 e igual ou inferior a 75 anos de idade;
- Sem outras doenças significativas, que a juízo médico, possam impactar sua participação no estudo, de acordo com as regras definidas no protocolo, e avaliações a que foi submetido: história clínica, medidas de pressão e pulso, exame físico e exames laboratoriais;
- Capaz de compreender a natureza e o objetivo do estudo, inclusive os riscos e os efeitos adversos e com a intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o ensaio, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

**Critério de Exclusão:**

- A resposta positiva a qualquer um dos seguintes critérios excluirá o sujeito de pesquisa do estudo:
- Sujeito de pesquisa que tenha hipersensibilidade conhecida ou a compostos relacionados; história de reações adversas sérias;
- Presença de doença arterial obstrutiva periférica;
- Hipertensão ou diabetes descontroladas;
- Trombose venosa profunda recente;
- Dependência de drogas, inclusive álcool;
- Infecção na úlcera diagnosticada no momento do recrutamento.
- O sujeito de pesquisa tem qualquer condição que o impede de participar do estudo segundo julgamento do investigador.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

**Hipótese:**

Demonstrar a não inferioridade do curativo com Pele de Tilápia quando comparado aos tratamentos de referência com o uso de espuma de poliuretano.

**Objetivo Primário:**

- Avaliar a eficácia do curativo oclusivo com pele de tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) no tratamento de úlceras varicosas comparado com curativo oclusivo com espuma de poliuretano, todos associados à terapia de compressão elástica.

**Objetivo Secundário:**

Comparar as duas abordagens terapêuticas no que concerne aos seguintes parâmetros:

- Variação da área da úlcera mensurada no final do tratamento em relação à medida pré-tratamento;

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-275

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**E-mail:** comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 5.159.118

- Tempo para completa cicatrização;
- Proporção de pacientes nos quais houve cicatrização completa da úlcera durante o período de seguimento;
- Influência dos tratamentos na qualidade de vida relacionada à saúde;
- Grau e estágio do processo inflamatório por meio de análise histopatológica;
- Segurança e tolerabilidade da pele de tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) como curativo biológico oclusivo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os riscos envolvidos no tratamento são o desenvolvimento de infecção da úlcera varicosa durante o acompanhamento e a apresentação de alergia à pele da Tilápia do Nilo.

Benefícios:

Como benefício do tratamento poderá ser observada aceleração na cicatrização da úlcera varicosa e diminuição da incidência de infecção nas lesões submetidas a curativo com a pele de Tilápia do Nilo quando comparados aos casos tratados com o curativo de espuma de poliuretano.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa atende às normas éticas nacionais e internacionais, em especial à Resol. 466/12 do CNS/MS.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os Termos de apresentação obrigatória foram devidamente apresentados.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A emenda foi aprovada, salvo melhor juízo desse C.E.P..

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_182331_1_E3.pdf	09/09/2021 11:14:38		Aceito

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-275

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**E-mail:** comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 5.159.118

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROTOCOLOUlcerasvaricosas_09_09_2021.docx	09/09/2021 11:12:21	Frederico Augusto de Carvalho Linhares Filho	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	CARTA_APRECIACAO_MODIFICACAO_CEP_UFC.pdf	09/09/2021 11:10:51	Frederico Augusto de Carvalho Linhares Filho	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_MODELO_NOVO.pdf	09/09/2021 11:05:40	Frederico Augusto de Carvalho Linhares Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_09_09_21.docx	09/09/2021 11:04:59	Frederico Augusto de Carvalho Linhares Filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_de_concordancia.pdf	03/12/2018 09:46:45	Frederico Augusto de Carvalho Linhares Filho	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_para_utilizacao_de_dados.pdf	03/12/2018 01:13:56	Frederico Augusto de Carvalho Linhares Filho	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes.pdf	03/12/2018 01:12:58	Frederico Augusto de Carvalho Linhares Filho	Aceito
Outros	Carta_de_solicitacao_de_apreciacao_de_projeto.pdf	03/12/2018 01:11:33	Frederico Augusto de Carvalho Linhares Filho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_institucional.pdf	03/12/2018 01:09:28	Frederico Augusto de Carvalho Linhares Filho	Aceito
Orçamento	Orçamento.pdf	03/12/2018 01:09:08	Frederico Augusto de Carvalho Linhares Filho	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	03/12/2018 00:38:30	Frederico Augusto de Carvalho Linhares Filho	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-275

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**E-mail:** comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 5.159.118

FORTALEZA, 10 de Dezembro de 2021

---

**Assinado por:**  
**FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-275

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**E-mail:** comepe@ufc.br