

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT

**FACTORI DE PROGNOSTIC ÎN VINDECAREA
ULCERULUI VENOS**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT

PROF. UNIV. DR. DAN GABRIEL MOGOȘ

STUDENT-DOCTORAND

SÎRBI ADELINA GABRIELA

CRAIOVA

2016

CUPRINS

INTRODUCERE	3
PARTEA GENERALĂ	4
CERCETĂRI PERSONALE	6
Scopul și obiectivele propuse	6
Materiale și metode	7
Rezultate	7
Concluzii	10
Discuții	10
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	11

CUVINTE CHEIE:

BOALĂ VENOASĂ CRONICĂ, ULCER VENOS, FACTORI DE RISC,
VINDECARE

INTRODUCERE

Termenul de boală venoasă cronică este utilizat pentru a descrie un spectru clinic larg determinat de anormalități morfo-funcționale ale sistemului venos periferic și definește orice alterare morfologică și funcțională a sistemului venos de lungă durată, manifestată prin semne sau simptome ce necesită investigații și tratament adecvat.

Semiologia bolii venoase cronice cuprinde o plajă largă de semne și simptome de la telangiectazii și vene varicoase până la edem al gambei și modificări trofice tegumentare ulcerative.

Boala venoasă cronică este o problemă de sănătate larg răspândită și consumă o bună parte a resurselor materiale și logistice ale sistemelor de sănătate, resursele dedicate managementului pacienților cu boală venoasă cronică fiind importante. De asemenea, consecințele psiho-sociale ale afecțiunii pot fi semnificative.

La acest moment, dat fiind faptul că nu există standarde uniforme de raportare, lumea medicală se confruntă cu absența unor informații concrete privind epidemiologia, istoria naturală și tratamentul bolii venoase cronice. Incidența reală a manifestărilor severe de boală venoasă cronică, precum ulcerul venos, este dificil de apreciat. Prevalența generală a ulcerului venos este estimată la aproximativ 0,3% din populația adultă în țările vestice și crește proporțional cu vârsta, femeile fiind în general mai afectate, cu un raport femei-bărbați de 2:1 până la 3:1. Aproximativ 14% din pacienții cu boală venoasă cronică dezvoltă ulcer venos. Deși fiziopatologia bolii venoase cronice este incomplet cunoscută, hipertensiunea venoasă cronică este unanim acceptată ca și cauză predominantă a modificărilor trofice cutanate culminând cu ulcerul venos. O înțelegere complexă a procesului patogenetic al afecțiunii precum și a manifestărilor clinice reprezintă cheia evaluării și managementului pacientului cu boală venoasă cronică. Managementul pacienților cu boală venoasă cronică este dificil dat fiind faptul că, până la ora actuală, nu există evidențe clare cu privire la factorii de risc asociați progresiei afecțiunii.

Ulcerul venos este cea mai dizabilitantă și severă complicație a bolii venoase cronice, fiind definit ca un defect pe întreaga grosime a tegumentului, cel mai frecvent localizat în regiunea gleznei, fără tendință la vindecare spontană, întreținut de boala venoasă cronică. Ulcerul venos este cea mai frecventă cauză de ulceratie a membrului inferior în țările dezvoltate - aprox 75% din toate ulcerele gambei, afectând aproximativ 1% din populația generală și 3% dintre vârstnici. Majoritatea ulcerelor venoase sunt greu vindecabile și aproximativ 68% au tendință la recurență după o perioadă de 2 ani. Ulcerele venoase reprezintă o problemă majoră de sănătate atât în relație cu prevalența și impactul socio-

economic cât și cu morbiditatea asociată. Impactul socio-economic al ulcerului venos este semnificativ, fiind concretizat în afectarea abilității pacientului de a întreține activități sociale și ocupaționale, diminuarea calității vieții și constrângeri financiare. Tratamentul ulcerului venos se desfășoară atât la nivel de ambulatoriu, cât și la nivel de staționar, fiind condus de medici dermatologi, medici de familie, medici interniști, geriatri și medici specializați în chirurgie vasculară. Multiple variante de tratament au fost propuse în abordarea ulcerului venos. Tratamentul compresiv, cea mai populară și mai utilizată formă de tratament, este cel puțin la nivel de principiu, identic cu cel introdus de Unna în anul 1885. Principiul pansamentului compresiv se bazează pe argumentul că aplicarea unei compresii externe – 30 – 40mmHg - pe gambă crește presiunea interstițială, crește întoarcerea venoasă și scade tensiunea la nivelul sistemului venos. Majoritatea studiilor efectuate în acest sens susțin că utilizarea compresiei reprezintă elementul terapeutic esențial nu numai pentru pacienții cu ulcer ci pentru toți pacienții cu boală venoasă cronică. Totuși, aceasta nu este întotdeauna eficientă, ratele de vindecare publicate variind foarte mult între 40 – 95%. Actual, există un consens unanim și, de altfel, o recomandare de utilizare a compresiei atât la pacienții cu ulcer venos activ cât și la pacienții cu ulcer venos vindecat dată fiind existența unor evidențe clare ce susțin faptul că ulcerele active se vindecă mult mai repede și într-o proporție semnificativ mai mare, iar ratele de recurență sunt mult reduse comparativ cu oricare alte terapii.

PARTEA GENERALĂ

Preocupări pentru studiul factorilor de risc asociați eșecului sau obținerii tardive a vindecării ulcerului, datează de mai bine de două decenii, suprafața și cronicitatea ulcerului fiind printre cei mai studiați și mai incriminați parametri. Deși suprafața și durata sunt parametri importanți, acest lucru nu ne ajută foarte mult în a înțelege de ce unii pacienți nu se vindecă. Un motiv aparte pentru identificarea altor factori care prelungesc durata de vindecare este acela că am putea fi în măsură să îi modificăm pentru a îmbunătăți rezultatele.

Mai mulți factori au fost identificați ca fiind responsabili fie de eșecul vindecării, fie de o perioadă îndelungată de timp pentru obținerea vindecării, existând un grad mare de variabilitate între datele raportate. Lucrurile sunt cu atât mai complicate cu cât, există o mare variabilitate sub aspectul rezultatelor obținute, la pacienți cu tipare similare de boală tratați identic.

Din punct de vedere al prognosticului bolii venoase cronice stadiul clinic C6, sub aspectul vindecării, datele disponibile în literatura de specialitate susțin că aproximativ 70% din ulcere venoase se vindecă în 24 de săptămâni în condițiile unei strategii terapeutice

optime. Identificarea precoce a unor indicatori de prognostic ar fi utilă pentru stabilirea potențialului de vindecare a unui ulcer venos și pentru a permite implementarea rapidă a unor strategii terapeutice adecvate.

O serie de factori de ordin clinic, imagistic, psiho-social, au fost descriși în literatura de specialitate.

- nivelul redus de activitate fizică pare să fie un factor de risc asociat vindecării ulcerului venos, fără a putea fi formulată o concluzie decisivă bazată pe evidențe științifice. Am putea afirma că reducerea nivelului de activitate fizice se asociază cu deficit al pompei musculare a gambei, însă nu se poate stabili o relație de dependență între acestea două. Limitarea gradului de activitate fizică nu implică obligatoriu limitarea exercițiului musculaturii gambei, în acest sens, reducerea nivelului de mobilitate a articulației tibio-tarsiene fiind un element de corelație mai eficient;
- limitarea mobilității articulației tibio-tarsiene este descrisă ca și factor de risc pentru apariția ulcerului venos având în vedere impactul acesteia asupra funcției pompei musculare a gambei. În ceea ce privește prognosticul vindecării, nu există concluzii concrete datorită caracterului contradictoriu și a imposibilității comparării rezultatelor studiilor;
- fiziopatologia venoasă – rezultatele sunt mixte și dependente de tipul de patologie venoasă, compararea rezultatelor fiind dificilă datorită variațiilor semnificative de evaluare a patologiei venoase, a criteriilor de includere în studii și datorită faptului că, de-a lungul timpului, criteriile de definire a refluxului s-au modificat. Totuși, patologia venoasă profundă – reflux, obstrucție – se asociază cu risc de non-vindecare;
- nutriția și status-ul ponderal – s-a observat că pacienții cu ulcer venos manifestă niveluri scăzute de vitamine C și A, caroteni și zinc, însă nu au fost evaluate aceste deficiențe în sensul impactului asupra vindecării. Obezitatea poate contribui la ulcerarea venoasă prin impactul asupra pompei gambei, însă nu există suficiente date care să susțină un impact semnificativ asupra vindecării;
- durata ulcerului – datele asociază o durată mai mare de 3 luni cu eșecul vindecării;
- dimensiunile ulcerului – există controverse privind suprafața ulcerului și eșecul vindecării, însă datele sugerează că suprafața > 20cm² și adâncimea > 2cm prezintă risc de eșec terapeutic la 24 de săptămâni;

- caracterul recurent al ulcerului – datele sunt conflictuale sub aspectul influenței caracterului recurent al ulcerului venos asupra vindecării;
- patul ulcerului și exudatul – prezența și cantitatea țesutului de granulație, a țesutului necrotic sau a exudatului nu se corelează semnificativ cu riscul de eșec al vindecării la 12, 24 sau 52 de săptămâni;
- debridarea chirurgicală/enzimatică – par să aibă un efect negativ asupra vindecării;
- prezența infecției – nu există argumente care să sugereze faptul că infecția leziunii ulceroase are un impact asupra vindecării;
- tegumentul de vecinătate – datele din literatura de specialitate sunt contradictorii privind influența edemului și/sau a lipodermatosclerozei extensive asupra vindecării ulcerului venos;
- utilizarea compresiei – crește semnificativ șansele de vindecare, sistemele multicomponent fiind mult mai eficiente comparativ cu cele unicomponent;
- vârsta/etnia/sexul – în ceea ce privește vârsta și etnia rezultatele sunt neconcludente; sexul nu pare să fie un factor de risc sau predicție sub aspectul șanselor de vindecare;
- factori psiho-sociali – dată fiind lipsa relativă de studii în această direcție nu poate fi stabilită o relație de dependență între profilul psiho-social și vindecare.

Deși, în ultimii 20 de ani, managementul ulcerului venos s-a schimbat foarte mult și există interes cu privire la factorii de risc pentru întârzierea vindecării ulcerului venos, majoritatea evidențelor din literatura de specialitate sunt neconcludente.

Singurii factori ce întârzie vindecarea ulcerului venos, identificați și acceptați unanim sunt reprezentați de suprafața mare a leziunii ulceroase – îndeosebi ulcere mai mari de 20cm² – evoluția îndelungată – mai mare de 3, 12 și 24 de luni – ulcerul recurent și patologia sistemului venos profund – reflux și/sau obstrucție.

CERCETĂRI PERSONALE

Scopul și obiectivele propuse

Prezenta lucrare are ca obiectiv identificarea factorilor ce influențează evoluția ulcerului venos manageriat terapeutic conform recomandărilor actuale.

Identificarea factorilor de risc pentru vindecare oferă oportunitatea de a aprecia rezultatele reale pentru pacienți și permit o informare argumentată cu privire la obiectivele, maniera și așteptările tratamentului aplicat.

Materiale și metode

Materialul de studiu a fost reprezentat de datele obținute de la pacienții cu ulcer venos al gambei spitalizați în Clinica de Dermato-venerologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova. Au fost colectate, pentru fiecare pacient în parte, date socio-demografice, variabile constituționale, privind istoricul medical, indicele gleznă-braț, rezultate ale explorărilor imagistice, privind istoricul afecțiunii venoase și caracteristicile ulcerului, privind gradul de dizabilitate al pacientului, nivelul de activitate fizică, gradul de mobilitate al articulației tibio-tarsiene, activități specifice de auto-îngrijire în relație cu managementul afecțiunii. Toate datele colectate au fost înscrise într-o fișă de monitorizare a pacientului. Intervalele de reevaluare au fost stabilite la 4 săptămâni sau mai puțin, după caz (spre exemplu dacă apar reacții adverse la tratament sau dacă evoluția afecțiunii este rapid progresivă către înrăutățire, etc.). La fiecare reevaluare au fost colectate date cu privire la parametrii leziunii ulceroase, dizabilității, psiho-sociali și complianța la tratament și au fost înregistrate în fișă de monitorizare a pacientului.

Pentru prelucrarea datelor s-au folosit programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și programul IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Informațiile obținute au fost stocate în fișiere Microsoft Excel, fiind apoi prelucrate statistic, în vederea analizării relațiilor dintre datele clinice și paraclinice ale pacienților.

Prelucrarea secundară a datelor – analiza descriptivă a lotului în funcție de diferiți parametri, calcularea parametrilor statistici fundamentali, media și deviația standard, reprezentarea lor grafică - a fost efectuată cu programului Excel, cu ajutorul comenzilor Pivot Tables, Functions-Statistical, Chart și a modulului Data Analysis. Pentru realizarea testelor statistice complexe (testul Chi pătrat/ Fisher exact, testul Student) am folosit modulul XLSTAT sau programul SPSS.

Pentru caracterizarea datelor numerice folosite pentru lucrarea de față, am folosit indicatori statistici fundamentali: media aritmetică și deviația standard.

Rezultate

Prezentul studiu a avut caracter prospectiv, o durată de 24 de luni, și a inclus un număr de 83 de pacienți și a urmărit identificarea unor factori cu rol predictiv sub aspectul riscului de eșec al vindecării la 24 de săptămâni în condițiile terapiei standard.

Din punct de vedere demografic s-a remarcat o incidență mai mare a ulcerului venos la sexul masculin – 62,65% bărbați vs. 37,35% femei și în mediul urban – 65,06% mediul urban vs. 34,94% mediul rural - incidența crescută la sexul masculin fiind în contradicție cu rezultatele studiilor anterioare, efectuate pe eșantioane mari, care menționează sexul feminin ca și factor de risc al bolii venoase cronice avansate.

Sub aspectul criteriului de vârstă s-a remarcat o prevalență mai mare la grupa de vârstă 60 – 69 de ani - 34,94% din pacienți. Comparând distribuțiile pe grupe de vârstă pentru pacienții cu vindecare în mai puțin de 24 de săptămâni și cei cu vindecare în mai mult de 24 de săptămâni, am constatat că diferențele observate nu sunt semnificative statistic, rezultatul testului Chi pătrat fiind mult mai mare decât pragul maxim admis, $p=0,582$. Deși există o mică diferență numerică între vârsta medie a pacienților cu vindecare în mai puțin de 24 de săptămâni și a celor cu vindecare în mai mult de 24 de săptămâni, aceasta nu este semnificativă dpdv statistic, rezultatul testului Chi pătrat fiind $p=0,409$, deci cu mult mai mare decât pragul maxim admis. Prin urmare, nu putem afirma că vârsta reprezintă un factor care are un impact major asupra procesului de vindecare.

Nu s-a înregistrat diferență semnificativă statistic între pacienții în funcție de sex, nici rezultatul testului Fisher ($p=0,651$), nici valoarea $OR=1,31$, cu $CI\ 95\%=0,54-3,20$, care include și valoarea 1, neavând semnificație statistică. Prin urmare, variabila Sex nu a influențat în mod important durata vindecării.

Nu am putut demonstra existența unei diferențe semnificative statistic între pacienții din mediul rural și cei din mediul urban, nici rezultatul testului Fisher ($p=0,359>0,05$), nici valoarea $OR=0,61$, cu $CI\ 95\%=0,24-1,52$ (care cuprinde valoarea neutră 1) neavând semnificație statistică.

La compararea distribuțiilor celor două subploturi în funcție de nivelul de instruire al subiecților – elementar, mediu, superior - prin testul Chi pătrat, nu am obținut un rezultat care să indice diferențe semnificative statistic, acesta fiind $p=0,690$. În concluzie, nici nivelul de instruire nu constituie un parametru care să ofere indicii utile despre cum va decurge vindecarea ulcerului.

Indicele de masă corporală nu are valoare predictivă cu privire la riscul de non-vindecare la 24 de săptămâni, valoarea medie a IMC fiind foarte asemănătoare între cele două categorii de pacienți, $31,91\text{kg/m}^2$ la cei cu vindecare > 24 săptămâni, respectiv $31,28\text{kg/m}^2$ la cei cu vindecare ≤ 24 săptămâni.

Nu s-a observat diferență semnificativă statistic între pacienții cu, respectiv fără istoric de tromboză venoasă profundă, nici rezultatul testului Fisher ($p \approx 1$, deci mult mai mare decât 0,05), nici valoarea OR=1,33, cu CI 95%=0,28-6.36, neavând semnificație statistică.

Nu s-a înregistrat diferență semnificativă statistic între pacienții cu, respectiv fără reflux pe vena poplitee, nici rezultatul testului Fisher ($p=0,827 > 0,05$), nici valoarea OR=0,87, cu CI 95%=0,37-2.06 neavând semnificație statistică.

Nu s-a înregistrat diferență semnificativă statistic între pacienții cu, respectiv fără vene varicoase, nici rezultatul testului Fisher ($p=0,187 > 0,05$), nici valoarea OR=0,53, cu CI 95%=0,22-1.27 neavând semnificație statistică.

Pacienții care au beneficiat în antecedente de chirurgie vasculară au prezentat în proporție mai mare o durată a vindecării de peste 24 de săptămâni, însă diferența nu este semnificativă statistic, nici prin prisma rezultatului testului Fisher ($p \approx 1$, deci mult mai mare de 0,05), nici prin valoarea OR și a intervalului de încredere de 95%, care include și valoarea 1 (OR=1,20, CI 95%=0,34 - 4,29).

Nu s-a înregistrat diferență semnificativă statistic între pacienții cu, respectiv fără debridare chirurgicală, nici rezultatul testului Fisher ($p \approx 1$, deci mult mai mare decât 0,05), nici valoarea OR=1,33, cu CI 95%=0,28-6.36 neavând semnificație statistică.

Pentru asocierea lipodermatosclerozei am obiectivat existența unei diferențe înalt semnificative dpdv statistic (p Fisher= 0,000058, OR=7,07) între cele două categorii de pacienți, peste 70% dintre cei cu lipodermatoscleroză având o vindecare >24 săptămâni, în timp ce doar 25% dintre cei fără lipodermatoscleroză având o vindecare >24 săptămâni. Prin urmare, putem afirma existența unei relații între asocierea lipodermatosclerozei și durata vindecării.

În ceea ce privește dermita de stază, raportul șanselor susține rezultatul testului Fisher, OR=11,53, cu un interval de încredere CI 95%=1,39-95,79, valori ce demonstrează, statistic, că posibilitatea de a avea o vindecare completă în mai mult de 24 de săptămâni este în mod semnificativ mai mare la pacienții cu dermită de stază.

Pacienții cu ulcer recurent au prezentat în proporție mai mare o durată a vindecării mai mare de 24 de săptămâni, însă diferența nu este semnificativă statistic nici prin prisma rezultatului testului Fisher ($p=0,359 > 0,05$), nici prin valoarea OR și a intervalului de încredere de 95%, care include și valoarea 1 (OR=1,64, CI 95%=0,66 - 4,09).

Deși pacienții care au beneficiat de compresie prezintă în procentaj mai mare vindecare în mai puțin de 24 de săptămâni, nu putem obiectiva statistic existența unei diferențe semnificative statistic între cele două categorii de pacienți, în funcție de acest factor,

deoarece nici rezultatul testului Fisher ($p=0,189>0,05$), nici valoarea $OR=0,53$, cu $CI\ 95\%=0,22-1,27$ nu confirmă o astfel de ipoteză, folosind datele din studiul de față.

Pacienții necomplianți la tratament prezintă în procentaj mult mai mare o vindecare cu durată de peste 24 de săptămâni, aspect obiectivat prin demonstrarea unei diferențe semnificative statistic, rezultatul testului Fisher fiind $p=0,027<0,05$, iar valoarea $OR=0,35$, cu $CI\ 95\%=0,14-0,85$, care nu cuprinde valoarea 1.

Analizând pacienții cu vindecare în mai puțin de 24 de săptămâni și cei cu vindecare în mai mult de 24 de săptămâni, prin testul t Student, am identificat existența unei diferențe semnificativă statistic între cele două categorii de pacienți în ceea ce privește timpul până la începerea tratamentului, durata ulcerăției fiind semnificativ mai mare la pacienții cu vindecare >24 săptămâni ($p\ Student=0,025 < 0,05$).

S-a observat o diferență semnificativă în ceea ce privește suprafața ulcerului, aceasta fiind mai crescută la cei care, în final, au avut o vindecare mai lentă ($p\ Student=0,048$).

Între pacienții cu vindecare în mai puțin de 24 de săptămâni și cei cu vindecare în mai mult de 24 de săptămâni există și o diferență înalt semnificativă dpdv statistic în ceea ce privește adâncimea ulcerului, $16,07\pm 4,63\ mm$ vs. $12,54\pm 4,19\ mm$, lucru susținut de rezultatul testului Student, $p=0,00047$.

Comparând valoarea medie a indexului gleznă-braț (IGB) între pacienții cu vindecare în mai puțin de 24 de săptămâni (IGB mediu =1) și cei cu vindecare în mai mult de 24 de săptămâni (IGB mediu =1.05), prin testul t Student, am identificat existența unei diferențe semnificative statistic între cele două categorii de pacienți, valoarea $p=0,041$.

Concluzii și discuții

Rezultatele studiului confirmă importanța duratei și suprafeței ulcerului venos ca și factori de prognostic privind vindecarea ulcerului la 24 de săptămâni și de asemenea importanța utilizării și mai ales a complianței la terapia de compresie. Acești factori sunt modificabili în sensul în care educația medicală primară a pacienților cu boală venoasă cronică s-ar concentra pe importanța prezentării pacientului la medicul specialist cât mai devreme de la instalarea leziunii ulceroase având în vedere faptul că între durata ulcerului și suprafața acestuia există o relație direct proporțională. În ceea ce privește complianța pacientului cu boală venoasă cronică clasă CEAP C6 la terapia de compresie, o importanță deosebită ar trebui acordată de către personalul medical implicat în managementul afecțiunii – medic specialist, asistentă medicală, medic de familie, etc – explicării eficiente a efectelor

salutare pe care terapia de compresie o are asupra vindecării ulcerului venos precum și a riscurilor asociate non-complianței.

Având în vedere faptul că ulcerul venos este o afecțiune specifică vârstelor înaintate, că alterarea circulației arteriale periferice – boală arterială periferică obstructivă – este de asemenea o afecțiune asociată vârstelor înaintate, că asocierea celor două afecțiuni vasculare nu este întâmplătoare la vârstnici și că rezultatele prezentului studiu confirmă faptul că un indice gleznă-braț scăzut se asociază cu eșec al vindecării la 24 de săptămâni, este necesară un management terapeutic complex constând în dublă intervenție terapeutică specifică ambelor tipuri de afectare vasculară.

Asocierea ulcerului venos cu leziunile trofice cutanate avansate –dermită de stază și lipodermatoscleroză – conturează un profil clinic soldat cu eșec terapeutic la 24 de săptămâni privind vindecarea ulcerului venos. Acest tip de leziuni cutanate apar frecvent la pacienții cu boală venoasă cronică avansată, cu evoluție îndelungată și neglijată terapeutic. În acest sens putem specula efectul benefic al identificării precoce al pacienților cu boală venoasă cronică cu pattern de evoluție agresivă și al instituirii unui program terapeutic și de monitorizare complex. Pentru atingerea unui astfel de obiectiv sunt necesare studii de specialitate aprofundate centrate pe identificarea profilului de risc al pacienților cu boală venoasă cronică primară sau secundară și al acelor factori potențial modificabili de ordin clinic, demografic, socio-economic, etc. care conturează un profil de risc al pacientului cu boală venoasă cronică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Phillips T, Stanton B, Provan A, et al: A study of the impact of leg ulcers on quality of life: Financial, social, and psychologic implications. *J Am Acad Dermatol* 31:49-53, 1994
2. Abenhaim L, Kurz X: The VEINES study (Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Study): An international cohort study on chronic venous disorders of the leg. VEINES Group. *Angiology* 48:59-66, 1997
3. Bo Eklöf, Robert B. Rutherford, John J. Bergan, Patrick H. Carpentier, Peter Gloviczki, Robert L. Kistner, Mark H. Meissner, Gregory L. Moneta, Kenneth Myers, Frank T. Padberg, Michel Perrin, C. Vaughan Ruckley, Philip Coleridge Smith, Thomas W. Wakefield, for the American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification, Helsingborg, Sweden, Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement,

4. Robert T. Eberhardt and Joseph D. Raffetto, Chronic Venous Insufficiency, *Circulation*, 2005;111:2398-2409, doi: 10.1161/01.CIR.0000164199.72440.08
5. Graham, I. D., Harrison, M. B., Nelson, E. A., Lorimer, K. and Fisher, A.. "Prevalence of lower-limb ulceration: a systematic review of prevalence studies." *Advances in Skin & Wound Care* 16(6): 305-16.
6. Milic DJ, Zivic SS, Bogdanovic DC, Karanovic ND, Golubovic ZV. Risk factors related to the failure of venous leg ulcers to heal with compression treatment. *J Vasc Surg* 2009; 49: 1242–7.
7. Takase S, Pascarella L, Lerond L, Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW. Venous hypertension, inflammation and valve remodeling. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28:484-93.
8. Zamboni P, Gemmati D. Clinical implications of gene polymorphisms in venous leg ulcer: A model in tissue injury and reparative process. *Thromb Haemost* 2007;98:131-7.
9. Tognazzo S, Gemmati D, Palazzo A, Catozzi L, Carandina S, Legnaro A, et al. Prognostic role of factor XIII gene variants in nonhealing venous leg ulcers. *J Vasc Surg* 2006;44:815-9.
10. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, Harvey K, Minor J, Sassano A, et al. Comparison of surgery and compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): Randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1854-9.
11. Gohel MS, Taylor M, Earnshaw JJ, Heather BP, Poskitt KR, Whyman MR. Risk factors for delayed healing and recurrence of chronic venous leg ulcers—An analysis of 1324 legs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 74–7.
12. Barwell JR, Ghauri ASK, Taylor M et al. Risk factors for healing and recurrence of chronic venous leg ulcers. *Phlebology* 2000; 15: 49–52.