

FÁTIMA CRISTINA ALVES SICCA LOPES

**EFEITO DA FIBRINA LEUCOPLAQUETÁRIA AUTÓLOGA (FLA)
NA REPARAÇÃO DE LESÕES CUTÂNEAS CRÔNICAS: ESTUDO PILOTO**

Brasília

2022

FÁTIMA CRISTINA ALVES SICCA LOPES

**EFEITO DA FIBRINA LEUCOPLAQUETÁRIA AUTÓLOGA (FLA)
NA REPARAÇÃO DE LESÕES CUTÂNEAS CRÔNICAS: ESTUDO PILOTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Médicas.

Orientadora: Dr^a Selma Aparecida Souza Kückelhaus

Brasília

2022

SF253e SICCA LOPES, FÁTIMA CRISTINA ALVES
EFEITO DA FIBRINA LEUCOPLAQUETÁRIA AUTÓLOGA (FLA) NA
REPARAÇÃO DE LESÕES CUTÂNEAS CRÔNICAS: ESTUDO PILOTO /
FÁTIMA CRISTINA ALVES SICCA LOPES; orientador Selma
Aparecida Souza Kückelhaus. -- Brasília, 2022. 86 p.

Dissertação (Mestrado - Doutorado em Ciências Médicas) -
Universidade de Brasília, 2022.

1. Fibrina Leucoplaquetária Autóloga. 2. Lesões Cutâneas
Crônicas. 3. Leucócitos. 4. Plaquetas. 5. Etiologia e
Comorbidade. I. Kückelhaus, Selma Aparecida Souza, orient.
II. Título.

TERMO DE APROVAÇÃO

FÁTIMA CRISTINA ALVES SICCA LOPES

EFEITO DA FIBRINA LEUCOPLAQUETÁRIA AUTÓLOGA (FLA) NA REPARAÇÃO DE LESÕES CUTÂNEAS CRÔNICAS: ESTUDO PILOTO

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Médicas no curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, pela seguinte banca examinadora.

Presidente: Prof^a Dr^a Selma Aparecida Souza Kückelhaus
Faculdade de Medicina – Universidade de Brasília

Membro Interno: Prof^a Dr^a Solange Baraldi
Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade de Brasília

Membro: Dr^a Selma Regina Penha Silva Cerqueira
Hospital Universitário de Brasília – Universidade de Brasília

Brasília, 22 de junho de 2020.

À minha família.

AGRADECIMENTOS

A Deus que sempre esteve comigo, me deu saúde e força para continuar com a pesquisa neste momento de pandemia em que os Acadêmicos se ausentaram do Projeto de Extensão em Estomaterapia.

À Professora Doutora Selma Aparecida Souza Kückelhaus, por ter me incentivado desde o primeiro dia em que ouvi falar sobre FLA, que foi o dia do curso, a fazer o mestrado e apesar de estar sempre atarefada, sempre se colocou à disposição para me orientar neste projeto.

Ao Professor Doutor Ciro Martins Gomes, colaborador da pesquisa, por sua generosa e incansável ajuda quando solicitado. O senhor é um médico e um ser humano admirável.

Ao Professor Doutor Leonel Alves de Oliveira pelo curso e treinamento, por disponibilizar a centrífuga e demais insumos para que a pesquisa fosse realizada.

À Professora Doutora Ana Lúcia da Silva que me recebeu no SAEE de forma acolhedora e acreditou em mim como profissional.

Agradeço aos profissionais do Laboratório de Técnicas Histológicas / UnB; Laboratório do HUB, dos Laboratórios de Anatomia Molecular e Nanomedicina, e de Imunologia / NuPMIA - Faculdade de Medicina – UnB, pelo apoio na realização dos exames e análises realizadas.

Ao Acadêmico de Medicina David Nunes da Silva, que intermediou levar a pesquisa da FLA para o Serviço de Estomaterapia e incansavelmente nos ajudou em todas as etapas. Gratidão em acreditar que a Medicina e a Enfermagem devem trabalhar juntas.

À Acadêmica de Enfermagem Carolyne Ohana de Sousa que, assim que autorizada, retomou a primordial ajuda ao atendimento dos pacientes e a coleta de dados. Minha eterna gratidão.

Às minhas colegas enfermeiras da FUB do Ambulatório, obrigada pelo apoio.

Às Auxiliares de Enfermagem Elza Vieira Brasil e Maria Aparecida de Sá que foram os meus “braços direito e esquerdo” no período da pandemia, quando os Acadêmicos tiveram que se afastar da pesquisa.

Agradeço aos demais profissionais que atuam no SAEE que participaram da pesquisa, pelo excelente apoio prestado.

A todos os extensionistas que passaram pela Estomaterapia, desde 2011, quando iniciei no Serviço, saibam que cada um de vocês deixou uma marca indelével nos pacientes que vocês trataram e, principalmente, em mim, que os vi trabalhando para o bem de outras pessoas. Sucesso para vocês em suas carreiras.

Aos Pacientes, razão desta pesquisa, que acreditaram em cada profissional e acadêmico. Tenham a certeza que esta pesquisa continuará com o propósito de poder ajudar as pessoas que têm feridas crônicas. Mazela que por meses e, muitas vezes, por anos, as impedem de ter uma vida com qualidade.

Às minhas filhas Amanda e Louise, tenho muito orgulho de ser a mãe de vocês. Agradeço o apoio e incentivo nesta jornada. O meu amor por vocês é incondicional.

Ao meu esposo David, que é meu porto seguro, meu amor, meu grande amigo e meu operador particular de Excel, que assume em sua vida todas as minhas escolhas e luta junto a mim por cada conquista sem distinção. Agradeço todo o suporte e ajuda. Você foi fundamental.

RESUMO

Introdução: O tratamento de lesões crônicas acarreta elevados custos aos sistemas de saúde, como também reduz a qualidade de vida das pessoas por elas acometidas. Visando a melhoria no tratamento de lesões crônicas é possível que o uso da FLA proporcione resposta clínica favorável, com maior precocidade no reparo tecidual, uma vez que os concentrados plaquetários autólogos podem potencializar a estimulação do processo fisiológico da cicatrização e auxiliar na regeneração de diversos tecidos. **Objetivo:** Avaliar o efeito da aplicação tópica semanal da fibrina leucoplaquetária autóloga no processo de reparação de lesões crônicas. **Metodologia:** Trata-se de um estudo clínico experimental, controlado, randomizado, descritivo, comparativo e sem cegamento, realizado no Serviço Ambulatorial de Enfermagem em Estomaterapia (SAEE) do Hospital Universitário de Brasília, UnB – DF. O estudo foi composto por dois grupos, sendo eles: o grupo Controle (n=15) e o grupo Intervenção / FLA (n=15). Os parâmetros qualitativos e quantitativos das lesões de ambos os grupos eram obtidos pelo mesmo observador, uma vez por semana e ao longo de três meses. Nas análises qualitativas foram considerados os tecidos expostos (superficiais e/ou profundos), sua mensuração (área, perímetro e borda das lesões), as características macroscópicas das lesões e a evolução do desfecho (cura das lesões). **Resultados:** A análise dos dados mostrou que: 1) houve predomínio de mulheres em ambos os grupos, controle e FLA; 2) não houve diferenças entre os grupos quanto à faixa etária, índice de massa corporal, total de lesões, etiologia das lesões e presença de comorbidades; 3) o tratamento convencional ou FLA, bem como o tempo de tratamento não afetaram as características macroscópicas das lesões relativas à presença e intensidade da dor, odor, borda das lesões, área perilesão, exsudato; 4) o tratamento com a FLA aumentou o percentual de epitelização das lesões com 4, 8 ou 12 semanas de tratamento e com 8 semanas para o grupo controle; 5) o tratamento convencional não afetou o tecido de granulação, enquanto que no grupo tratado com a FLA houve maior percentual de tecido de granulação com 12 semanas; 6) não houve diferença na área das lesões para os indivíduos do grupo tratado convencionalmente, enquanto que para o grupo tratado com a FLA houve redução na área das lesões decorridos 4 ou 8 semanas do tratamento; 7) a FLA aumentou o percentual de indivíduos que tiveram redução na área das lesões, mas não alterou o tempo para o fechamento das lesões/cura até 12 semanas de tratamento. **Conclusão:** O conjunto dos resultados indicou que a fibrina leucoplaquetária autóloga favorece o processo de cicatrização/reparação de lesões crônicas vasculares antecipando a cura. Por se tratar de um tratamento de baixo custo e de performance potencialmente superior aos tratamentos convencionais, pode diminuir o quadro algico dos indivíduos tratados com consequente melhoria na qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Fibrina Leucoplaquetária Autóloga. Leucócitos. Plaquetas. Etiologia das lesões. Comorbidades. Reparação tecidual.

ABSTRACT

Introduction: The treatment of chronic injuries entails high costs for health systems, as well as reducing the life quality of people affected by them. Aiming at improving the treatment of chronic wounds, it is possible that the use of L-PRF provides a favorable clinical response, with greater precocity in tissue repair, since autologous platelet concentrates can potentiate the stimulation of the physiological healing process and assist in the regeneration of various tissues. **Objective:** Evaluate the effect of weekly topical application of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin in the repair process of chronic wounds. **Methodology:** This is an experimental, controlled, randomized, descriptive, comparative and unblinded clinical study, carried out at the Outpatient Service of Nursing in Stomatherapy (SAEE) of the University Hospital of Brasília, UnB - DF. The study was composed of two groups, namely: Control group (n=15) and Intervention/L-PRF group (n=15). The qualitative and quantitative parameters of the wounds in both groups were obtained by the same observer, once a week and for three months. In the qualitative analysis, the exposed tissues (superficial and/or deep), their measurement (area, perimeter and edge of the wounds), the macroscopic characteristics of the wounds and the evolution of the outcome (healing of the wounds) were considered. **Results:** Data analysis showed that: 1) there was a predominance of women in both groups, control and L-PRF; 2) there were no differences between the groups in terms of age, body mass index, total number of wounds, etiology of lesions and presence of comorbidities; 3) conventional or L-PRF treatment, as well as treatment time, did not affect the macroscopic characteristics of the wounds regarding the presence and intensity of pain, odor, lesion edges, periwound area, exudate; 4) treatment with L-PRF increased the percentage of epithelialization of wounds at 4, 8 or 12 weeks of treatment and at 8 weeks for the control group; 5) the conventional treatment did not affect the granulation tissue, while in the group treated with L-PRF there was a higher percentage of granulation tissue at 12 weeks; 6) there was no difference in the wound's area for individuals in the conventional treatment group, while for the group treated with L-PRF there was a reduction in the area of wounds after 4 or 8 weeks of treatment; 7) L-PRF increased the percentage of individuals who had a reduction in the wound area, but did not change the time for wound closure/healing up to 12 weeks of treatment. **Conclusion:** The set of results indicated that Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin favors the healing/repair process of chronic vascular lesions, anticipating healing. Because it is a low-cost treatment and potentially superior to conventional treatments, can reduce the pain of treated individuals with a consequent improvement in the quality of life of these patients.

Keywords: Leucocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF). Leukocytes. Platelets. Etiology of wounds. Comorbidities. Tissue repair.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS.....	23
2.1. Objetivo geral	24
2.2. Objetivos específicos.....	24
3. MATERIAIS E MÉTODO.....	25
3.1. Delineamento experimental - Fluxograma do estudo	26
3.10. Análise estatística	36
3.2. Tipo de estudo e critérios éticos	26
3.3. Critérios de inclusão e exclusão.....	27
3.4. Grupos e tempo de estudo	27
3.5. Obtenção das amostras de sangue	28
3.6. Obtenção da fibrina leucoplaquetária	28
3.7. Tratamento das lesões.....	30
3.8. Obtenção dos parâmetros macroscópicos das lesões.....	32
3.9. Obtenção dos espécimes histológicos e coleta de dados	35
4. RESULTADOS.....	37
4.1. Perfil epidemiológico	38
4.2. Caracterização macroscópica das lesões.....	40
4.2.1. Odor.....	40
4.2.2. Dor	41
4.2.3. Borda das lesões.....	42
4.2.4. Área perilesão.....	43
4.2.5. Exsudato	44
4.3. Avaliação da epitelização e do tecido de granulação nas lesões.....	45
4.3.1. Epitelização.....	46
4.3.2. Tecido de granulação.....	48
4.4. Evolução na área das lesões em função do tempo e do tratamento	49
4.5. Avaliação da curva de reparação/cicatrização em função do tempo e do tratamento	53
5. DISCUSSÃO	54
5.1. Considerações sobre o perfil dos indivíduos.....	55
5.2. Considerações sobre as características das lesões.....	59

5.3. Considerações sobre o processo de cicatrização/reparação das lesões	60
6. CONCLUSÃO	64
7. LIMITAÇÃO E PERSPECTIVAS	66
ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP	77
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE	82
ANEXO C – Folha de Evolução de Ferida	84
ANEXO D – Régua de mensuração	85
ANEXO E – Extrato do Procedimento Operacional Padrão (POP) do SAEE- HUB	86
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Coleta do sangue, obtenção e aplicação da FLA.	30
Figura 2. Tipos de bordas.	42
Figura 3. Fotografias representativas das áreas em torno das lesões.	44
Figura 4. Fotografia representativa de uma lesão com exsudato.	45
Figura 5. Percentual de epitelização das lesões (Box plot).	47
Figura 6. Percentual de epitelização das lesões.	47
Figura 7. Percentual do tecido de granulação das lesões (Box plot).	48
Figura 8. Percentual do tecido de granulação das lesões.	49
Figura 9. Área das lesões.	50
Figura 10. Fotografias das lesões dos indivíduos do grupo controle.	51
Figura 11. Fotografias das lesões dos indivíduos do grupo tratados com a FLA. ..	52
Figura 12. Tempo de cura das lesões.	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Perfil epidemiológico do grupo Controle	39
Tabela 2. Perfil epidemiológico do grupo tratado com FLA	40
Tabela 3. Caracterização do odor.....	41
Tabela 4. Presença e intensidade da dor..	42
Tabela 5. Tipo das bordas presentes nas lesões	43
Tabela 6. Características das áreas em torno das lesões.	43
Tabela 7. Características do exsudato nas lesões.....	45

LISTA DE SIGLAS

CE	- Conformité Européene
Cm	- Centímetro
Cm ²	- Centímetro Quadrado
COVID – 19	- Corona Virus Disease, 2019
DAOP	- Doença Arterial Obstrutiva Periférica
DAP	- Doença Arterial Periférica
DF	- Distrito Federal
DM	- Diabetes Mellitus
EGF	- Epidermal Growth Factor
EUA	- Estados Unidos da América do Norte
FGF	- Fibroblast Growth Factor
FLA	- Fibrina Leucoplaquetária Autóloga
FUB	- Fundação Universidade de Brasília
HAS	- Hipertensão Arterial Sistêmica
HIPAA	- Health Insurance Portability and Accountability Act
HUG	- Hospital Universitário de Brasília
IGF	- Insuline-like Growth Factor
IL	- Interleucina
IMC	- Índice de Massa Corporal
IRC	- Insuficiência Renal Crônica
IV	- Insuficiência Venosa
ITB	- Índice Tornozelo-braquial
IVP	- Insuficiência Vascular Periférica
LPP	- Lesão por Pressão
L-PRF	- Leucocyte and Platelet-Rich Fibrin
L-PRP	- Leucocyte and Platelet-Rich Plasma
LES	- Lúpus Eritematoso Sistêmico
MMII	- Membros Inferiores
MI	- Membro inferior
MIE	- Membro Inferior Esquerdo
NuPMIA	- Núcleo de Pesquisa em Morfologia e Imunologia Aplicada

NHS	- National Health System – Sistema de Saúde do Reino Unido
Np	- Neuropatia
PDGF	- Platelet-derived Growth Factor
PHMB	- Polihexametileno de Biguanida
PHI	- Protected Health Information
POP	- Procedimento Operacional Padrão
P-PRP	- Pure Platelet-rich Plasma (PRP)
P-PRF	- Pure Platelet-rich Fibrin (PRF)
RD	- Retinopatia Diabética
SAEE	- Serviço Ambulatorial de Enfermagem em Estomaterapia
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF	- Transforming Growth Factor
TNF	- Tumor Necrosis Factor
UV	- Úlcera Venosa
UnB	- Universidade de Brasília
VEGF	- Vascular Endotelial Growth Factor
VLU	- Venous Leg Ulcer
WHS	- Wound Healing Society / EUA
WMA	- World Medical Association

1. INTRODUÇÃO

O impacto do tratamento de lesões crônicas é significativo. Para os pacientes, a qualidade de vida é comprometida em larga escala pela comorbidade, com perda de produtividade, incapacidade e mortalidade prematuras. Para os sistemas de saúde, há a necessidade de arcar com elevados custos, decorrentes do retardo na resolução destas lesões e de demandas como hospitalização prolongada, uso de antibióticos e necessidade de cirurgias, (Santos et al. 2013; Yotsu et al. 2015). Como exemplo disto, nos Estados Unidos o tratamento de feridas afeta 5,7 milhões de pessoas (~ 2% da população) a um custo anual de US \$ 20 bilhões (Frykberg et al. 2015), e mais de 2,5 milhões de pessoas apresentam lesões crônicas de origem venosa, com impactos na morbidade e redução da qualidade de vida dos indivíduos, afetando o orçamento público em até 1% (Mostow et al. 2005; O'Donnell et al. 2006).

Uma análise realizada por Klassen, 2020, nas reivindicações do MEDICARE dos EUA em 2014, mostrou que 15% dos beneficiários (8,2 milhões) tiveram um episódio de cuidado para uma ferida ou infecção crônica, com custos estimados entre 28,1 e 96,8 bilhões de dólares (Klassen et al. 2020).

Um estudo realizado no Reino Unido sugeriu que o tratamento e cuidados de feridas crônicas despendem 3% do gasto total com saúde em países desenvolvidos (Posnett et al. 2008), entretanto estudo mais recente realizado no País de Gales, usando estimativas de prevalência e custo de dados de rotina do *National Health System* (NHS), conclui que as feridas crônicas têm uma prevalência de 6% e consomem pelo menos 5,5% das despesas do NHS (Phillips et al. 2016). Desta forma, feridas crônicas que não cicatrizam impõem uma imensa carga financeira para a sociedade, não apenas por meio de elevados custos nos sistemas de saúde dos países, mas também através da redução de sua produtividade (Augustin et al. 2014).

Em uma pesquisa realizada na Alemanha, observaram que dos 7662 idosos analisados no período de 2012 a 2018, a proporção de homens acometidos por feridas crônicas foi até certo ponto superior à de mulheres, 9,0% homens contra 7,5% mulheres. No total, 7,8% de todos os moradores foram acometidos por feridas crônicas (Raeder et al. 2020). Já em outro estudo realizado em Barcelona (Espanha) que inclui 52 centros de Atenção Primária que atendem uma população total de 1.217.564 habitantes, observaram uma prevalência de feridas crônicas de 0,11% (Díaz-Herrera et al. 2021).

Mundialmente a incidência de feridas crônicas vem crescendo como uma “epidemia silenciosa”, isso se deve ao envelhecimento da população e ao aumento concomitante de comorbidades e doenças relacionados ao estilo de vida, tais como diabetes, obesidade, hipertensão venosa e doenças vasculares periféricas. Estima-se que 1 a 2% da população nos países desenvolvidos podem desenvolver feridas crônicas (Gupta et al. 2021) e globalmente, esta porcentagem gira em torno de 0,5% a 2% (Leal et al. 2017).

No Brasil, são escassos os dados estatísticos referentes à epidemiologia do tratamento de feridas crônicas. No entanto, estima-se que 3% da população brasileira apresenta feridas crônicas e se sabe que há elevada oneração no gasto público em seu tratamento (Barros 2016; Ministério da Saúde 2008).

Na pesquisa preliminar da literatura realizada, no que tange o Brasil como um todo, não foram encontrados estudos amplos de análise epidemiológica do tratamento de feridas crônicas, havendo somente estudos regionalizados à nível município ou em hospital específico.

Há, por exemplo, o estudo realizado em 2019, pela Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, que teve o objetivo de analisar a prevalência de lesões crônicas em um município da região metropolitana de Belo Horizonte e as características dos pacientes acometidos pelo agravo, perfazendo 34 pacientes, onde se estimou prevalência de 0,12%, correspondendo a 1,2/1.000 habitantes (Guimarães 2019).

Já Borges, Nascimento Filho & Pires Junior (2018), em sua pesquisa realizada em um município de médio porte da Zona da Mata de Minas Gerais, verificaram que a prevalência estimada de lesões crônicas no local foi de 0,164% (1,64/1.000 habitantes) (Borges et al. 2018).

Há, também, um estudo realizado em 42 Unidades Básicas de Saúde distribuídas em todas as regiões da zona urbana de uma cidade do interior do estado do Paraná, em que se observou que 100 pacientes apresentaram lesões crônicas, sendo que 51% possuíam úlceras vasculogênicas, 33% apresentavam lesão por pressão, 15% eram portadores de pé diabético e um caso de síndrome de Fournier (1%) foi identificado (Kreling et al. 2021).

Em pesquisa realizada por Vieira e Araújo, em 2018, em três Diretorias Regionais de Saúde da cidade de Teresina – PI, observaram que dos 339 idosos analisados, 11,8% apresentavam feridas crônicas (Vieira & Araújo 2018).

As feridas crônicas podem levar vários anos e até mesmo décadas para cicatrizar. Durante este tempo, os pacientes têm seu estilo de vida alterado, possuem sua autoestima diminuída, podem sofrer mobilidade reduzida já que essas lesões ocorrem predominantemente em membros inferiores (MMII), levando ao isolamento social, diminuição da capacidade para o trabalho e, conseqüentemente, perda de renda, sentem dor intensa, sofrimento físico e emocional significativo, tanto para si, como para seus familiares (Walshe 1995; Augustin 2003; Evangelista et al. 2012).

Ressalta-se que as feridas crônicas podem levar à condição de saúde mais grave, incluindo necrose tecidual, hemorragia e infecção levando à sepse ou gangrena. São muito comuns eventos de amputações e morte como consequência de um ferimento. Esgotadas todas as interações terapêuticas disponíveis, as lesões crônicas também podem resultar em incapacidades decorrentes de uma amputação, as úlceras precedem 85% de todas as amputações e, mais especificamente, a úlcera diabética é responsável por causar aproximadamente 70% de todas as amputações de membros inferiores (Reiber et al. 1995). A taxa de mortalidade em 5 anos após a amputação é relatada entre 40% e 70% (Campbell et al. 2000).

Para melhor compreensão dos riscos proporcionados pelas feridas crônicas, é necessário retomar a importância da pele. Esta, o maior órgão do corpo humano, desempenha diversas funções essenciais para a homeostasia corporal. Proporciona proteção contra agentes ambientais, como a perda de água por evaporação, radiação ultravioleta e microrganismos invasores; atua na termorregulação corporal; na síntese e armazenamento de vitamina D; permite a comunicação constante com o ambiente por meio de terminações sensitivas. Além disso, exerce importante papel no sistema imunitário, abrigando células da imunidade inata e adaptativa, que promovem a manutenção e o controle da sua microbiota (Moore et al. 2014).

A lesão é definida pela interrupção da continuidade do tecido cutâneo, independente da extensão, causada por trauma físico, mecânico, químico, ou provocado por uma questão clínica do indivíduo. As lesões podem ser classificadas de acordo com o tempo de reparação tissular em agudas e crônicas. As agudas são originadas de cirurgias ou traumas e a reparação ocorre em tempo adequado, dentro

do período de 3 semanas, sem complicações no processo de cicatrização. As feridas crônicas são definidas como feridas que não passaram por uma reparação ordenada e oportuna para produzir integridade anatômica e funcional após 3 meses, ou que passaram pelo processo de reparo sem estabelecer um resultado anatômico e funcional sustentado satisfatório (Werdin et al. 2008; Järbrink et al. 2016; Guimarães 2019).

Todos os tipos de lesões têm o potencial de se tornarem crônicas, desta forma, a classificação das lesões por etiologia é essencial para a aplicação do tratamento adequado (Werdin et al. 2008). As causas fisiopatológicas mais comuns são: a insuficiência venosa; ou arterial; a diabetes; e os efeitos da pressão local. Enquanto que outros fatores sistêmicos, como estado nutricional comprometido, infecção e estado imunológico alterado contribuem ainda mais para a má cicatrização de feridas (Werdin et al. 2008; Leal & Carvalho 2014).

Com base nas etiologias, a *Wound Healing Society* (WHS) classifica as feridas crônicas em quatro categorias principais, dentre outras: úlceras venosas, úlceras de insuficiência arterial, lesões por pressão – LPP (que são conhecidas popularmente como escaras ou úlceras de decúbito) e úlceras diabéticas (Kirsner et al. 2006; Steed et al. 2006; Hopf et al. 2006; Robson et al. 2006; Whitney et al. 2006; Robson Mc et al. 2006; Gupta et al. 2021). No que tange a incidência destas etiologias, em estudo realizado por Liedke et al., 2014, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, verificou-se que 70% a 80% das úlceras de membros inferiores são feridas venosas, seguidas das feridas arteriais (8%), diabéticas (3%), resultantes de trauma (2%) e outras (14%) que incluem as lesões por pressão, em hanseníase, dermatológicas e as causadas por infecções cirúrgicas (Liedke et al. 2014). Os tipos raros de etiologia das lesões crônicas são as causadas por vasculite autoimune, hematológicas, neoplásicas e outras (Werdin et al. 2008).

A localização das lesões crônicas está relacionada com sua etiologia, por exemplo, úlceras diabéticas são mais comuns na região plantar do pé e dedos, que são mais suscetíveis a traumas e desenvolvimento de necrose tecidual. Por outro lado, as úlceras vasculogênicas crônicas são encontradas principalmente no terço distal da perna, seguido pelo maléolo. (Johnson et al. 2022). Desta forma, as lesões mais frequentes são as lesões em membros inferiores, principalmente as venosas, as arteriais, hipertensivas e as neuropáticas. As lesões por pressão costumam ser mais

prevalentes nas regiões sacrais, o que está intimamente ligado à posição em que se encontra o paciente acamado ou em cadeira de rodas, onde permanece a maior parte do tempo (Ministério da Saúde 2012).

Algumas características comuns compartilhadas por esses tipos de feridas incluem inflamação prolongada ou excessiva, infecções persistentes, formação de biofilmes microbianos resistentes a drogas e a incapacidade das células dérmicas e/ou epidérmicas em responder aos estímulos reparadores, impedindo que essas feridas se curem (Gupta et al. 2021).

Segundo Werdin et al. 2008, para cada tipo de úlcera crônica são definidas abordagens terapêuticas específicas. Para as úlceras venosas a terapia inclui o uso de bandagem de compressão graduada quando o índice tornozelo-braquial (ITB) for maior que 0.6, atividade física, posicionamento do membro acometido em elevação maior que o nível do coração para proporcionar redução de edema e melhor retorno sanguíneo, avaliação da dor, cirurgia da veia superficial (com compressão). Nas úlceras arteriais preconiza-se angioplastia, cirurgia vascular de grande porte, melhora farmacológica do fluxo sanguíneo, atividade física, redução dos fatores de risco. Nas úlceras diabéticas são indicados controle glicêmico, calçado ortopédico e terapia de possível insuficiência arterial ou venosa. Para as úlceras de pressão indica-se mobilização e posicionamento, superfícies de suporte de alívio de pressão (sistemas alternados e contínuos de baixa pressão), suporte nutricional, intervenção cirúrgica (caso avaliado necessário por especialista) (Werdin et al. 2008).

A reparação tecidual envolve complexa sequência de eventos, com etapas interdependentes e sobrepostas. Destaca-se o papel da resposta inflamatória, reação local não-específica, importante para a chegada de células de defesa no sítio lesionado, que protegem contra agentes infecciosos e fornecem sinalização celular. Assim, há um aumento no número de macrófagos e fibroblastos, bem como síntese de matriz extracelular e formação de neovascularização (Dealey 2008). Dentro desse contexto de reparação tecidual, leucócitos e plaquetas são fundamentais, pois contribuem com uma série de sinalizadores celulares, como as glicoproteínas, imunoglobulinas, citocinas, fatores de crescimento e micropartículas circulantes, que atuam na modulação da resposta angiogênica e reparadora em leitos lesionados (Dulmovits & Herman 2012).

Passada a fase inflamatória, tem início da fase proliferativa / granulação, onde há sutil predominância de macrófagos e aumento do número de fibroblastos com incremento na síntese de nova matriz extracelular, ocorrendo a remodelação desses tecidos com a contração do tecido de granulação (Rocha Júnior et al. 2006). Esta fase é responsável pelo fechamento da ferida, ou seja, ocorre a reepitelização que é caracterizada pela proliferação e migração epitelial sobre a matriz provisória no interior da ferida. Na reparação da derme, os tipos de células mais relevantes são os fibroblastos e as células endoteliais, sendo elas responsáveis pelo suporte da proliferação dos capilares, pela formação de colágeno e tecido de granulação, no local da lesão (Leal & Carvalho 2014).

A fase de remodelação, que acontece no colágeno e na matriz; dura meses e é responsável pela ampliação da força de tensão e pela redução do tamanho da cicatriz e do eritema. É o período em que os elementos reparativos da cicatrização são alterados para tecido maduro de características bem distintas. Com a formação da matriz extracelular, os fibroblastos produzem quantidades abundantes de matriz extracelular. Normalmente, no 21º dia posterior à lesão ocorre a síntese de colágeno, e o retorno da pele ao aspecto normal ocorre no 26º dia. Com a resolução da ferida e estando ela envolvida por tecido de granulação, ocorre significativa diminuição de macrófagos e fibroblastos, e a maturação da cicatriz torna-se relativamente acelular (Rocha Júnior et al., 2006). Esta fase dura meses e é responsável pela ampliação da força de tensão e pela redução do tamanho da cicatriz e do eritema. É o período em que os elementos reparativos da cicatrização são alterados para tecido maduro de características bem distintas (Pristo et al. 2012).

O processo de reparação tecidual pode ser prejudicado por diversas variáveis, com destaque para as infecções, hipóxia tecidual, persistência do mecanismo de trauma, presença de tecido necrótico, desequilíbrio da resposta imunitária, alterações vasculares, nutricionais e metabólicas, bem como o uso de medicamentos (Camargo 2013). Assim, naqueles indivíduos sem comorbidades prévias, os mecanismos de cicatrização são facilitados, levando geralmente à rápida resolução da lesão. No entanto, quando as feridas advêm de doenças crônicas, como incompetência vascular, vasculites autoimunes, neuropatias periféricas diabéticas (NPD) e compressão prolongada em pacientes acamados, o processo de cicatrização é comprometido (Martinez-Zapata et al. 2016).

Frente às dificuldades terapêuticas associadas à cicatrização/reparação de lesões cutâneas, há uma busca por formas de tratamento que proporcionem a reparação tecidual com maior rapidez, bem como a reconstituição dos tecidos lesados. Esta agilidade procura menores taxas de contaminação do sítio lesado por patógenos, bem como um retorno precoce à fisiologia do órgão atingido. Dessa forma, os agregados plaquetários autólogos se apresentam como grande perspectiva de potencial terapêutico, dentre eles a Fibrina Leucoplaquetária Autóloga (FLA), que se trata de uma membrana rica em plaquetas e leucócitos mononucleares (Kobayashi et al. 2012). Ela é obtida pela centrifugação imediata do sangue coletado sem anticoagulantes, formando uma malha de fibrina, que agrega alta concentração de plaquetas e leucócitos (Dohan Ehrenfest 2010).

A FLA é um agregado rico em plaquetas e leucócitos mononucleares cuja concentração alcança até 500% da encontrada no sangue (Kobayashi et al. 2012), sendo obtida em sistema estéril fechado e por centrifugação em baixa rotação (Dohan Ehrenfest 2010). Seu uso é mais bem consolidado na Odontologia (Anitua et al. 2006), na precocidade da resposta reparativa odontológica bucomaxilofacial associada a enxertias ósseas e elevações do seio maxilar (Lee et al. 2007), no preenchimento alveolar (Moraschini & Barboza 2015), no tratamento de osteonecrose e nas aplicações adjuvantes em enxertias gengivais (Vieira et al. 2017; Nørholt & Hartlev 2016). Dentre as potenciais aplicações médicas, incluem-se a cobertura biológica ativa em feridas crônicas e queimaduras (Pallua et al. 2010), injeções intradérmicas para estímulo à colagenogênese e rejuvenescimento facial (Fabi et al. 2014) e na injeção intra-articular para reparo de cartilagem (Kazemi et al. 2014).

O uso autólogo com o objetivo de promover a hemostasia e a cicatrização minimiza os riscos de doenças infecciosas e reações imunes, além de ser biocompatível, não induz a inflamação, necrose tissular ou fibrose extensa (Pinto et al. 2018).

Segundo estudo apresentado por Cieslik-Bielecka et al. 2012, das quatro famílias de concentrados de plaquetas disponíveis, duas foram particularmente utilizadas e testadas para o tratamento de lesões crônicas, a L-PRP (*Leukocyte and Platelet-rich Plasma* / Plasma Rico em Leucócitos e Plaquetas) e a - L-PRF (*Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin* / neste trabalho apresentada como Fibrina Leucoplaquetária Autóloga – FLA). Esses agregados têm em comum a presença de

concentrações significativas de leucócitos, sendo a principal diferença entre elas a arquitetura da fibrina, e este parâmetro influencia consideravelmente o potencial cicatricial e o protocolo terapêutico associado a cada tecnologia de concentrado de plaquetas, onde a L-PRF (FLA) possui maior concentração de fibrinogênio, com a formação de uma matriz de fibrina mais densa (Ehrenfest et al. 2009; Cieslik-Bielecka et al. 2012). Os outros dois concentrados de plaquetas são o P-PRP (Pure Platelet-rich Plasma) ou simplesmente PRP, introduzidos por Whitmen et al. em 1997 (Anantula et al. 2016); e o P-PRF (*Pure Platelet-rich Fibrin*) ou simplesmente PRF; ambos concentrados por serem pobres em leucócitos, foram ao longo do tempo excluídos como indicação para o tratamento de feridas crônicas complexas (Choukroun et al. 2006; Ehrenfest et al. 2009).

Acredita-se que o uso da FLA proporciona resposta clínica favorável, com maior precocidade no reparo tecidual. Nessa perspectiva, o uso de FLA (L-PRF) apresenta uma nova abordagem terapêutica utilizando concentrados plaquetários obtidos por centrifugação do sangue do paciente que possibilitam tratamentos autólogos com potencial para ampliar a estimulação do processo fisiológico da cicatrização e auxiliar na regeneração de diversos tecidos (Yung et al. 2017). Dessa forma, a utilização desse bioproduto autólogo proporciona a migração de células fagocitárias e reparadoras para o local afetado pela liberação de citocinas, indução da diferenciação celular para neoformação dos tecidos a serem regenerados através dos fatores de crescimento (PDGF, VEGF, TGF β , FGF, EGF, IGF-1 e trombospondina), de forma contínua e gradativa durante 7 a 14 dias, pois trata-se de uma malha de fibrina, livre de trombina, exercendo ação imunomoduladora pelos leucócitos presentes, sobretudo, por ser uma estrutura tridimensional para ancoragem das novas células que vão organizar os tecidos neoformados, fator necessário para a cicatrização (Su et al. 2009).

Em face ao que foi exposto, justifica-se a realização desse estudo, visto que se trata de uma geração de concentrados plaquetários e imunológicos, com processamento simplificado e sem manipulação bioquímica do sangue, que representa um importante avanço na medicina regenerativa. Este estudo também tenta suprir a falta de pesquisas na aplicação da FLA em feridas crônicas no Brasil.

Nesse contexto, este estudo é relevante, pois o alto índice de pacientes com feridas crônicas, constitui-se com um sério problema de saúde pública.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar o efeito da aplicação tópica semanal da fibrina leucoplaquetária autóloga no processo de reparação de lesões vasculares crônicas.

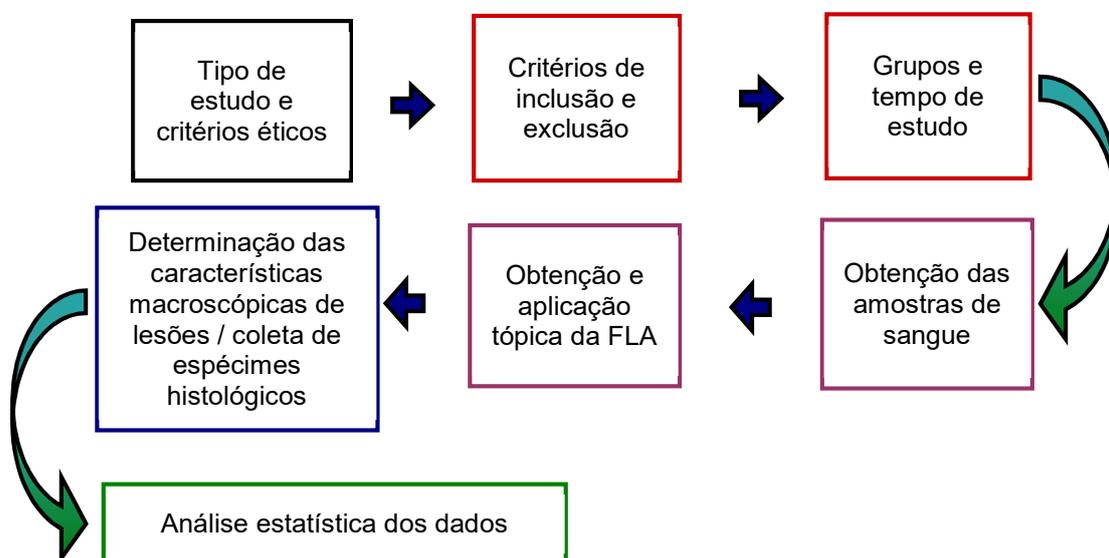
2.2. Objetivos específicos

- Descrever o perfil epidemiológico dos indivíduos (sexo, idade, índice de massa corporal, total de lesões, etiologia das lesões, comorbidades);
- Descrever as características das lesões quanto: dimensões, leito da lesão (tipos de tecidos e percentuais), exsudato (tipo, cor, quantidade), odor, dor, tipo de borda e área perilesão;
- Descrever a evolução das lesões em função do tempo e do tratamento;
- Avaliar a epitelização e o tecido de granulação no leito das lesões.

3. MATERIAIS E MÉTODO

3.1. Delineamento experimental - Fluxograma do estudo

O estudo foi realizado obedecendo o seguinte fluxograma.



3.2. Tipo de estudo e critérios éticos

Tratou-se de um estudo clínico experimental, controlado, randomizado, comparativo e sem cegamento, para determinar o efeito da aplicação tópica da FLA em lesões crônicas de difícil cicatrização. Classificado como prospectivo, descritivo de caráter não pareado (grupo Controle x grupo Intervenção) e pareado (antes e depois do tratamento convencional ou com a fibrina leucoplaquetária autóloga).

O Serviço Ambulatorial de Enfermagem em Estomaterapia (SAEE) do Hospital Universitário de Brasília (HUB) – DF foi o local de execução do estudo e assistência aos pacientes.

As normas éticas que regulamentam os estudos com seres humanos foram integralmente obedecidas em concordância com as leis brasileiras vigentes e com a Declaração de Helsinki (WMA 2013). O início da coleta de dados somente ocorreu após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília e após seu registro no portal, sob o número 3.611.291/2019, aprovado em 30/09/2019 (Anexo A – Parecer Consubstanciado do CEP).

Os participantes não receberam qualquer compensação financeira para participar do estudo e somente após sua concordância e assinatura do Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em duas vias, cujo modelo consta em anexo, os atendimentos para a pesquisa e a coleta dos dados tiveram início (Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).

Assegurou-se o sigilo e preservação das informações e fotografias contidas nos prontuários individuais, que ficaram sob a guarda do pesquisador responsável.

3.3. Critérios de inclusão e exclusão

No estudo, foram incluídos indivíduos adultos com lesões cutâneas crônicas que já estavam em acompanhamento no SAEE-HUB (vasculares - venosa e arterial; neuropatias; diabetes; idiopáticas; deiscências e outras) e excluídos aqueles submetidos ao tratamento com oxigenoterapia hiperbárica. Desta forma, a obteve-se a maior abrangência possível em etiologia de lesões.

Visando a homogeneidade dos grupos, os participantes foram classificados pelos critérios de idade, sexo e etiologia da lesão e, posteriormente, divididos entre os dois grupos randomicamente, sendo o grupo Controle tratado conforme o padrão do SAEE-HUB (n = 15) e o grupo Intervenção tratado com a fibrina leucoplaquetária autóloga (n =15).

3.4. Grupos e tempo de estudo

Os grupos foram tratados convencionalmente ou com a FLA por um período máximo de 12 semanas (3 meses) e, semanalmente, os dados eram coletados e compilados para as análises.

Os atendimentos ocorreram com dia e horário previamente agendados, semanalmente para ambos grupos, individualmente para cada paciente a fim de evitar o contato entre os participantes e, especificamente para o grupo intervenção, impedir a troca de amostras de sangue para garantir o controle da segurança.

Os participantes do estudo foram pacientes acompanhados no SAEE-HUB (n = 30) para o tratamento de lesões crônicas (vasculares - venosa e arterial; neuropatias; diabetes; idiopáticas; deiscências e outras). Visando a homogeneidade dos grupos, os participantes foram classificados pelos critérios de idade, sexo e causa da lesão e, posteriormente, divididos entre os dois grupos randomicamente, sendo o grupo controle tratado conforme o padrão do SAEE-HUB (n = 15) e o grupo intervenção tratado com a fibrina leucoplaquetária autóloga (n = 15).

Para realização da randomização para a formação dos dois grupos Controle e Intervenção, foi utilizada a ferramenta QuickCalcs by GraphPad®. O recrutamento, admissão e randomização dos 30 pacientes pretendidos pela pesquisa ocorreu em 3 blocos e em três períodos distintos totalizando 15 indivíduos por grupo, da seguinte forma:

1° Bloco – nesse bloco foram randomizados 18 pacientes em 26/12/2019 e a pesquisa teve início na segunda quinzena de janeiro de 2020, no entanto, 2 indivíduos desistiram do estudo em função da pandemia de COVID-19 totalizando 8 indivíduos por grupo (n = 8);

2° Bloco – nesse bloco foram randomizados 12 pacientes em setembro de 2020, no entanto, um indivíduo de cada grupo desistiu reduzindo para 5 o total de indivíduos randomizados para os grupos controle e FLA (n = 5); e

3° Bloco – outros 6 indivíduos foram randomizados nesse bloco, sendo 3 para cada grupo. Porém, houve a desistência de 1 indivíduo no FLA (n = 2).

Embora não ter sido projetada na fase de desenho do estudo, a divisão do estudo em 3 blocos foi conveniente em virtude do exíguo espaço existente no SAEE para atendimento confortável aos indivíduos, mas sobretudo, para a adequação à reduzida mão-de-obra no SAEE advinda do agravamento da pandemia de COVID-19 ao longo de 2020 e 2021.

3.5. Obtenção das amostras de sangue

A coleta de sangue foi realizada no SAEE - HUB e todo o material foi apresentado em embalagem estéril e inviolada. Os tubos para a coleta eram do tipo a vácuo.

Antes da coleta do sangue foi feita a antissepsia das mãos com álcool 70% e mediante o uso de luvas de procedimento foi feita a antissepsia no local da punção para a coleta da amostra de sangue.

3.6. Obtenção da fibrina leucoplaquetária

A coleta de sangue foi realizada no SAEE - HUB e todo o material foi apresentado em embalagem estéril e inviolada. Antes da coleta do sangue foi feita a antissepsia das mãos com álcool 70% e mediante o uso de luvas de procedimento, também a antissepsia no local da punção. Na dependência da área da lesão, eram

coletados de 10 a 100 ml de sangue para a obtenção da FLA em tubos plásticos tipo à vácuo; todos os materiais utilizados eram estéreis, apirogênicos e inviolados (Figura 1 – A e D).

Para a obtenção da fibrina, em cabine de fluxo laminar, os tubos contendo o sangue coletado eram imediatamente acondicionados e centrifugados numa centrífuga de rotor fixo com ângulo de 25° (Montserrat®, China) por dez minutos a 200 x g.

Para lesões de pequena dimensão, a fração gelatinosa sobrenadante era pinçada do tubo de tampa vermelha (Figura 1 – D) e com auxílio de espátula, desprendendo-se do coágulo e ao final, depositada sobre a placa metálica perfurada (base) e pressionada com uma placa prensa (tampa) com o objetivo de ser obtida uma FLA de aproximadamente 1 mm de espessura (Figura 1 – B). Em seguida, as FLAs eram distendidas sobre a lesão de forma a cobri-la integralmente (Figura 1 – C). Nos casos de lesões de grandes dimensões, quando foi coletado sangue com o uso dos tubos de tampa branca (Figura 1 – D), a FLA, ainda na sua forma líquida, não polimerizada, era aspirada e colocada sobre uma placa de Petri (Figura 1 – E), em área proporcional ao tamanho da lesão e, após o início da polimerização, era aplicada no leito da ferida de forma a cobri-la completamente, nesse caso a polimerização completa da fibrina ocorria *in loco* (Figura 1 – F).

Os tubos utilizados para a coleta em sistema de vácuo para a obtenção da FLA foram: tubos de tampa cor vermelha (Figura 1 – F/1) com ativador de coágulo de óxido de silício (SiO₂) impregnado em sua face interna, marca BD Vacutainer®, capacidade de 10 ml, DB, 1 Becton Drive, Franklin Lakes, NJ 07417 USA, utilizados quando as feridas tinham áreas menores. Neste caso, a FLA sofre a polimerização ainda no tubo durante a centrifugação (Oliveira 2020); e tubos com tampa branca e anel preto (Figura 1 – F/2), marca Vacuette®, capacidade 9 ml, sem aditivos, utilizados para obtenção de FLA para aplicação nas lesões de grandes dimensões (Oliveira 2020). Logo após a coleta, esses tubos eram submersos, antes e após a centrifugação, em água filtrada gelada com o propósito de retardar o processo de polimerização a fim de permitir mais tempo para que fossem aspiradas com o auxílio de cateter de nelaton estéril conectado a uma seringa de 20 ml, manipulados para que o início da polimerização ocorresse somente sobre a placa de Petri de vidro estéril e após, aplicados sobre as lesões para que a polimerização finalizasse sobre o leito da lesão.

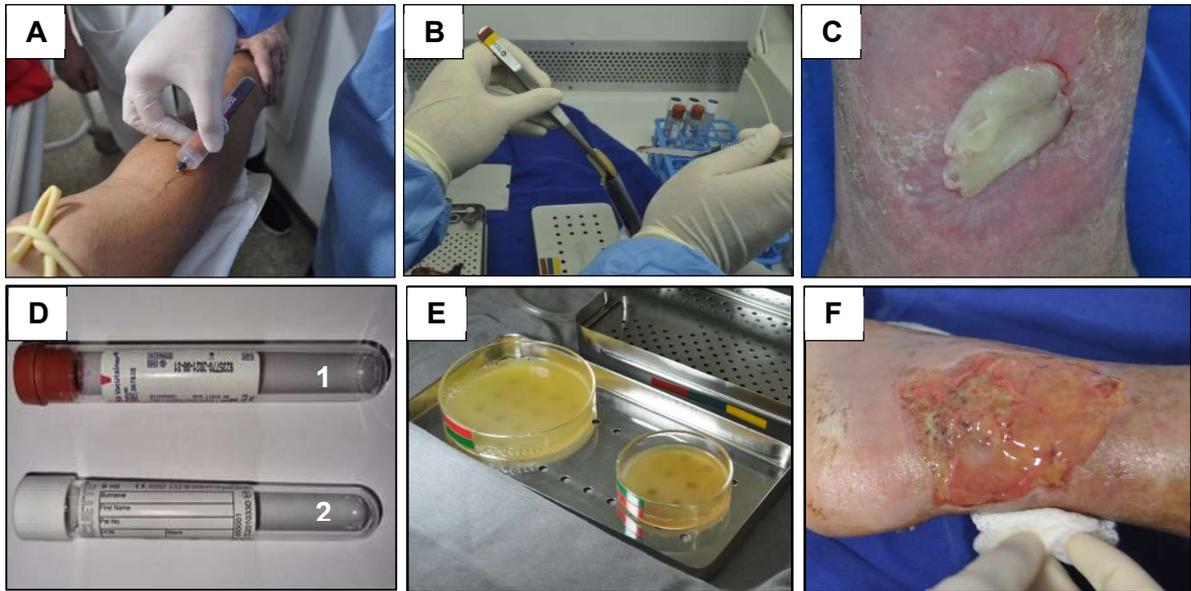


Figura 1. Coleta do sangue (A), obtenção da FLA (B), aplicação da FLA no leito da lesão com pequena área (C), tubos de tampa vermelha e de tampa branca (D), placa de Petri (E), e aplicação da FLA líquida/gelatinosa/não completamente polimerizada em feridas de grandes dimensões (F).

3.7. Tratamento das lesões

Para o tratamento das lesões inicialmente foi realizada a remoção do curativo anterior, seguido pela limpeza da lesão com soro fisiológico. Ao ser removido o curativo, foi colhido material da cobertura suja para exame histológico.

A limpeza das lesões foi feita de acordo com o Procedimento Operacional Padrão (POP) do SAEE-HUB (Anexo E – Extrato) e as coberturas utilizadas foram as padronizadas no SAEE/HUB, de acordo com a disponibilidade de curativos e a necessidade terapêutica. Havendo, também o uso de coberturas doadas por laboratórios de referência no tratamento de lesões cutâneas.

Para os curativos e conforme indicação terapêutica na fase de cicatrização que a lesão se encontrava, foram utilizados: espuma de poliuretano, hidrofibra com prata, carvão ativado com prata, hidrogel, alginato de cálcio, espuma de poliuretano com prata, compressa antimicrobiana com PHMB a 0,2%, bota de Unna, hidrocolóide, hidrofibra com prata e hidrocélular, colágeno com alginato, malha de prata nanocrystalina e curativo antimicrobiano composto por cadexômero iodo a 0,9%, filme de poliuretano e hidrocélular com silicone. Considerando-se que todos estes produtos são listados como de primeira linha no tratamento de lesões cutâneas.

Inicialmente, o pé do membro inferior acometido pela lesão era lavado com sabonete neutro líquido e água para higienizar as áreas circunjacentes e prover maior conforto ao paciente, as lesões eram segregadas desta lavagem.

Em seguida, as lesões eram limpas de acordo com o POP do SAEE, com técnica asséptica, sendo a área perilesão e o leito da lesão limpos com soro fisiológico a 0,9%, morno, com o auxílio de pinças oriundas do pacote de curativo e gazes, todos estéreis. Especificamente, o MI afetado era posicionado sobre um campo estéril na cor azul, para permitir que o paciente tivesse maior conforto mantendo sua lesão em um local estéril, permitindo a coleta de fotografia para planimetria digital, mensuração manual e, após a coleta destes dados, fosse realizado o procedimento de aplicação da FLA e curativo. Apesar de somente haver campo estéril na cor azul no HUB, esta cor foi conveniente para o registro fotográfico por prover bom contraste.

A troca do curativo como um todo ocorreu somente uma vez por semana em ambos grupos. Baseado em achados científicos que mostraram a liberação dos fatores de crescimento após 7 dias da obtenção da fibrina leucoplaquetária (Dohan Ehrenfest, 2009; Pinto et al.2018), foram padronizadas, para ambos os grupos, coberturas que permaneciam aplicadas por no mínimo uma semana, de forma a permitir comparações em iguais condições. No entanto, quando as lesões se apresentavam muito exsudativas, o tratamento era realizado com menos de 7 dias, eram trocadas as compressas e ataduras preservando as coberturas primária e secundária, que somente eram removidas ao fechar o ciclo semanal.

Especificamente para o grupo FLA, o tratamento das lesões crônicas ocorreu pelo uso da fibrina sobreposta por cobertura hidrocélular (espuma de poliuretano com capacidade de até 7 dias de permanência na lesão) e, caso necessário, mediante fixação com fita cirúrgica microporosa e/ou oclusão com compressas e ataduras. O grupo Controle foi acompanhado semanalmente para a troca do curativo. A limpeza seguiu o POP e as coberturas foram padronizadas pelo SAEE, de acordo com a disponibilidade do produto e a necessidade terapêutica; para os indivíduos com insuficiência venosa como etiologia de suas lesões, era aplicada Bota de Unna como terapia compressiva inelástica.

Depois do registro fotográfico, a FLA era cuidadosamente distendida sobre a lesão, cobrindo-as integralmente. Caso houvesse excesso de soro, este era removido com gaze estéril e na sequência, era depositada a cobertura hidrocélular (espuma de

poliuretano - Allevyn® Smith & Nephew), ataduras e esparadrapo para preservar o curativo. Nos casos das lesões de etiologia venosa, era aplicado terapia compressiva inelástica (bota de Unna - Curatec®) dos dedos até o joelho para obter gradiente de pressão da região distal à proximal, e finalizada com ataduras e esparadrapo.

As etapas de coletas de dados eram as mesmas para ambos os grupos, controle e FLA, o tempo de atendimento médio para cada indivíduo era de 1 hora e 30 minutos para o controle e de ~ 2 horas para o grupo FLA.

3.8. Obtenção dos parâmetros macroscópicos das lesões

Os parâmetros qualitativos e quantitativos das lesões de ambos os grupos foram obtidos pelo mesmo observador, semanalmente e ao longo do tratamento. Nas análises qualitativas eram considerados os tecidos expostos (superficiais e/ou profundos), sua mensuração (perímetro, largura, comprimento e profundidade em cm e áreas em cm²) (Dealey 2008; Irion 2012), a presença ou ausência de esfacelo, odor, exsudato, características da borda e da área perilesão, tecido de granulação e epitelização, registrados na Folha de Evolução de Ferida (Anexo C).

A mensuração foi realizada de forma redundante (para permitir a confirmação dos dados obtidos) de três maneiras: manualmente, com o uso de régua esterilizada; registro fotográfico com a utilização de máquina Nikon D5000; e planimetria digital com o uso do aplicativo WoundDoc®, versão 2.7.5, instalado em iPad Air (3ª geração).

A mensuração manual foi realizada com o uso individual de régua de papel estéril, obtida em laboratório especializado, onde eram coletados os valores de comprimento, largura e profundidade das lesões, em cm, e posterior cálculo de área, em cm², e anotados na Folha de Evolução de Ferida. Após o uso, as régua eram descartadas.

As características observadas das lesões foram registradas em um formulário próprio para cada ferida, onde concentrava todos os dados do paciente e de sua lesão em um único documento, tais como: identificação, prontuário, data, localização da lesão, etiologia, classificação, limpeza realizada, exsudato, odor, leito, bordas, área perilesão, data da última troca, dor, infecção, pressão sanguínea, glicemia, mensuração, registro fotográfico, dentre outros dados (Anexo C – Folha de Evolução de Ferida).

O exsudato da lesão foi analisado seguindo os seguintes critérios quanto ao tipo: 1) seroso - coloração transparente ou levemente amarelada, e consistência líquida e aquosa encontrada nas lesões limpas; 2) serossanguinolento - coloração de rósea a vermelho claro, e consistência de fluido aquoso; sanguinolento - coloração vermelha intenso, compatível com sangue venoso, e consistência de fluido sanguíneo, indicativo de lesão vascular; 3) piossanguinolento - coloração esbranquiçada e/ou acastanhada, amarelada e esverdeada, associadas com coloração avermelhada devido à presença de sangue, e consistência espessa; 4) purulento - coloração, amarelo claro, amarelo, esverdeada e marrom, e consistência espessa e/ou viscosa, que indica um processo infeccioso (Dealey 2008) (Anexo C – Folha de Evolução de Ferida).

Quanto à quantidade de exsudato foram considerados os seguintes critérios: volume mínimo - quando houve uma pequena área de umidade no curativo; volume moderado - quando a cobertura hidrocélular estiver completamente molhada, porém não saturada; volume máximo ou copioso - quando o curativo secundário e a oclusão, estiverem saturados pelo exsudato (Dealey 2008) (Anexo C – Folha de Evolução de Ferida).

Quanto ao odor do exsudato, foram considerados os seguintes critérios: ausente - sem odor; característico - odor suportável exalado no descobrimento da lesão; fétido - odor desagradável que leva à reação de afastamento; pútrido - odor fétido de grande intensidade associado a carne em decomposição (Irion 2012) (Anexo C – Folha de Evolução de Ferida).

Quanto à dor, foi utilizada escala numérica verbal com os seguintes parâmetros; (0) sem dor; (1 – 3) dor leve; (4 – 6) dor moderada; (7 – 9) dor intensa; e (10) dor insuportável (Dealey 2008; Tristão 2018) (Anexo C – Folha de Evolução de Ferida).

Quanto às características das bordas é desejável que se apresentem lisas, hidratadas, não enroladas e aderidas ao leito da lesão. Neste estudo as bordas das lesões foram analisadas seguindo os seguintes critérios quanto ao tipo: contraída – situação que indica que a ferida está diminuindo a sua área e está cicatrizando; macerada – indicação de excessiva umidade na ferida onde o exsudato extravasa para além das suas bordas; hidratada – condição normal; desidratada – indica processo de ressecamento; descolamento de borda (undermining) – condição não

desejável que indica descolamento das camadas superficiais da borda da lesão; epíbole (thickened/rolled edges) – condição não desejável em que as bordas apresentam-se enroladas; eritema – vermelhidão da pele consequente à vasodilatação dos capilares cutâneos, indicadora de infecção ou inflamação; regular ou irregular – condição que indica se a borda da lesão está lisa contínua ou com contorno de textura difusa; e queratose – condição não desejável que indica espessamento, endurecimento e escamação da pele (Dealey 2008; Irion 2012) (Anexo C – Folha de Evolução de Ferida).

Quanto às características da área perilesão foram analisadas as seguintes características: hiperemiada – condição não desejável de vermelhidão causada por alteração na circulação com aumento do fluxo sanguíneo, podendo indicar inflamação ou infecção; maceração - indicação de excessiva umidade na ferida onde o exsudato extravasa para além das suas bordas podendo causar dermatite irritativa na área afetada; escoriada – esfoladura da pele frágil causada por atrito; ressecada – pele desidratada; hiperqueratose - condição não desejável que indica espessamento, endurecimento e escamação da pele; enduração – condição não desejada que indica endurecimento dos tecidos adjacentes à lesão; dermatite – condição não desejada de vermelhidão da pele por vários fatores, inclusive processo alérgico; eczema - condição não desejada de afecção alérgica causada por excesso de exsudato ou reação à cobertura utilizada; hidratada– condição normal; desidratada – indica o processo de ressecamento que pode levar a queratose; edema – condição não desejada de acúmulo de líquidos no espaço intersticial; hiperpigmentada – áreas de pele com pigmentação desigual (dermatite ocre); e descamativa – condição não desejada de pele ressecada com descamação (Dealey 2008; Irion 2012) (Anexo C – Folha de Evolução de Ferida).

Para a obtenção das imagens fotográficas utilizou-se uma máquina fotográfica digital (NIKON D5000; lente Nikon DX AF-S 18-55 mm, 1:3,5-5,6G; tamanho de imagem 4288x2848, 12,2mb), sem uso de flash, com posicionamento da lente o mais próximo possível que permitisse o correto enquadramento da lesão, normalmente de 20 a 30 cm. Para estas fotografias, foi utilizada uma régua descartável de papel de 15 cm de comprimento, padronizada e com a logo do SAE, de forma a permitir o posterior processamento da planimetria digital. Após o uso, as régua eram descartadas (Anexo D – Régua de mensuração).

Para as análises das imagens digitalizadas empregou-se o aplicativo WoundDoc®, versão 2.7.5, elaborado por Orientch, Dalian Orientech Co. Ltd, Dalian, Liaoning, China, 116021, sob projeto de Medminds, 112-618 East Avenue S. Vancouver BC V5X 0B1 Canada, instalado em um iPad Air (3ª geração), com sistema operacional IOS 14.6. Juntamente com as imagens o aplicativo proporcionou a planimetria digital da lesão relativa ao comprimento, largura, circunferência e área da lesão (cm²), bem como as características no leito das lesões. Assim, os dados obtidos eram compilados para as análises. Em acréscimo, o aplicativo WoundDoc tem as certificações ISO 13485:2016 (*Medical Devices - Quality Management Systems*), CE (*Conformité Européene*) e está em conformidade com HIPAA¹, em que os formulários produzidos seguem o padrão de informações de hospitais do Canadá.

Os dados das mensurações manuais das lesões e demais características, que inicialmente foram lançados na Folha de Evolução de Ferida, e as mensurações obtidas com o aplicativo WoundDoc, posteriormente, foram transcritos para um arquivo digital em Excel 2016 - Microsoft® que continha planilhas individuais para cada paciente a fim de anotar e permitir uma melhor interpretação desses dados (data do atendimento, etiologia, presença de infecção, dimensões das lesões, índice de dor, tecido no leito da lesão, características das bordas e da área perilesão); com esses dados foram produzidas as tabelas para as análises estatísticas e representação dos resultados das comparações entre os grupos.

3.9. Obtenção dos espécimes histológicos e coleta de dados

De forma a permitir novos estudos histológicos, no início da pesquisa (t0) e ao terceiro mês (ou anteriormente à alta dos indivíduos), fragmentos das bordas das lesões eram coletados com um *punch* de 5 mm. Depois de divididos em segmentos, os fragmentos das biópsias eram encaminhados para o Laboratório de Técnicas Histológicas da Universidade de Brasília – UnB. A seguir, as lesões eram novamente limpas com solução morna de Polihexametileno de Biguanida (Solução com PHMB para Limpeza de Feridas Polhexan® 0,1%, fabricante Helianto) e protegidas com

¹ HIPAA – The Health Insurance Portability and Accountability Act - é regulado pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA (HHS). A conformidade com a HIPAA é a adesão às salvaguardas físicas, administrativas e técnicas descritas na HIPAA, que as entidades cobertas e os associados de negócios devem manter para proteger a integridade das Informações de Saúde Protegidas (PHI - Protected Health Information).

lesão gaze estéril embebida em PHMB por 15 minutos, conforme padrão de aplicação preconizado pelo fabricante.

3.10. Análise estatística

Para a aplicação dos testes estatísticos foram avaliadas a normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e a variabilidade das variáveis pelo teste de Bartlett. Para comparar duas amostras independentes, foram usados o teste t-Student ou Mann-Whitney para os dados paramétricos ou não paramétricos, respectivamente. Para comparar duas amostras dependentes foram utilizados os testes t-pareado ou Wilcoxon, para dados com distribuição paramétrica ou não paramétrica, respectivamente. Para avaliar as proporções foram elaboradas tabelas de contingência, cujas análises foram feitas pelo teste de Fisher. Para comparar o tempo de cura foi utilizada a curva de Kaplan-Meier seguida pelo teste log-rank. As diferenças entre as variáveis foram consideradas significativas quando a probabilidade bi-caudal da sua ocorrência devida ao acaso (erro tipo I) for menor que 5% ($p < 0,05$). O programa Prism 5® software package (GraphPad, USA) foi utilizado para as análises e para a representação gráfica dos resultados.

4. RESULTADOS

4.1. Perfil epidemiológico

Os indivíduos do estudo foram randomicamente agrupados em dois grupos (n = 15), um para o tratamento convencional (controle) e o outro para o tratamento com a FLA (intervenção).

Os grupos eram representados por indivíduos de ambos os sexos, sendo o controle com 13 mulheres e 2 homens e o grupo intervenção com 9 mulheres e 6 homens; na comparação entre os grupos houve diferença nas proporções entre homens e mulheres para ambos os grupos (Teste de Fisher, $p = 0,0209$).

Em relação à faixa etária houve similaridade entre os grupos, sendo média e desvio padrão de 61 ± 11 anos para o grupo controle e de 60 ± 14 anos para o grupo FLA (Teste t, $p > 0,05$). A exemplo da faixa etária, não houve diferenças entre os índices de massa corporal entre os grupos controle (IMC = $28,9 \pm 3,5$) ou FLA (IMC = $29,5 \pm 6,8$) (Teste t, $p > 0,05$).

Quanto ao total de lesões, os indivíduos do grupo controle apresentaram um total de lesões ($1,7 \pm 1,5$) que não diferiu do grupo tratado com a FLA ($1,4 \pm 0,7$) (Mann Whitney, $p > 0,05$). Quanto ao tempo das lesões, os resultados mostraram que o grupo controle teve $4,2 \pm 5,2$ anos, enquanto o grupo FLA teve $9,0 \pm 10,1$ anos; embora não haja diferença entre os grupos a análise dos resultados mostrou uma tendência para diferença estatística entre os tempos em que os indivíduos permaneceram com as lesões (Mann Whitney, $p = 0,07$).

Quanto à etiologia das lesões, o grupo Controle apresentou 53% de indivíduos com insuficiência vascular periférica (IVP), caracterizando etiologia de úlcera venosa (8 indivíduos); 20% com neuropatia periférica, caracterizando pé diabético (3 indivíduos); ~7% com tuberculose cutânea (1 indivíduo); 13% por causas físicas, desbridamento cirúrgico ou queimadura por agente químico (2 indivíduos); e 7% por Lúpus Eritematoso Sistêmico (1 indivíduo).

Para o grupo tratado com a FLA, 40 % desenvolveram insuficiência vascular periférica (IVP), caracterizando etiologia de úlcera venosa (6 indivíduos), 13% com úlcera arterial (2 indivíduos); 13% com úlcera hipertensiva (2 indivíduos), enquanto para as demais causas (perda tecidual, pé diabético/amputação antepé, mal perfurante/neuropatia, deiscência e idiopática, houve apenas 1 indivíduo em cada (7%).

Quanto à presença de comorbidades, 3 indivíduos (20%) do grupo controle não apresentavam comorbidades, enquanto 8 deles apresentavam diferentes comorbidades como a Hipertensão Arterial Sistêmica (4, 27%), Diabetes (5, 33%), Lúpus Eritematoso Sistêmico (2, 13%) e neuropatia periférica por Hanseníase (1, 7%); o restante dos indivíduos apresentavam duas ou mais comorbidades (Tabela 1).

No grupo tratado com a FLA, 2 indivíduos não possuíam comorbidades (13%), 6 (40%) indivíduos apresentavam Diabetes e o mesmo número apresentava Hipertensão Arterial Sistêmica; 8 indivíduos (53%) apresentavam duas ou mais comorbidades (Tabela 2).

Tabela 1. Perfil epidemiológico dos indivíduos do grupo Controle.

Grupo	Indivíduos	Sexo	Idade	IMC	Total de lesões	Tempo de lesão (anos)	Etiologia da lesão	Comorbidades	
Controle (convencional)	1	MFR	F	62	29,1	1	10	IVP	-
	2	EBA	F	62	33,7	1	3	IVP	NP por hanseníase
	3	LSR	M	69	29,4	3	6	NPD	DM-II, osteomielite, tumor de próstata
	4	LFBM	F	57	26,6	2	1	IVP	HAS
	5	MCA	F	79	28,4	1	6	IVP	HAS
	6	MCSP	F	56	32,0	7	20	IVP	-
	7	MSC	F	38	29,7	1	7	Desbridamento cirúrgico	LES
	8	MAPS	F	60	34,5	1	0,5	Queimadura por agente químico	DM-II, HAS, IVP
	9	CAC	F	84	24,1	2	0,5	NPD	DM-II
	10	RMSL	F	57	32,0	1	2	IVP	HAS
	11	ESF	F	68	29,1	1	2	IVP	DM-II, retinopatia
	12	CMPA	M	49	28,4	1	0,5	Tuberculose cutânea	-
	13	CPS	F	60	22,3	1	1	NPD	DM-II
	14	MNCS	F	52	24,4	2	2	IVP	-
	15	LVS	F	71	30,0	1	1	IVP	LES
Média ± DP			61±11	28,9±3,5	1,7±1,5	4,2±5,2			

Legenda: IVP - Insuficiência vascular periférica; NPD – Neuropatia periférica diabética; HAS – Hipertensão arterial sistêmica; DM-II – Diabetes Mellitus II; LES - Lupus Eritematoso Sistêmico; IRC – Insuficiência renal crônica; DAP – Doença arterial periférica.

Tabela 2. Perfil epidemiológico dos indivíduos do grupo tratado com a fibrina leucoplaquetária autóloga.

Grupo	Indivíduos	Sexo	Idade	IMC	Total de lesões	Tempo de lesão (anos)	Etiologia da lesão	Comorbidades	
Intervenção (FLA)	1	CSB	M	64	26,2	3	7	Perda tecidual	HAS, DM-II, IRC
	2	AAL	M	62	26,9	2	10	Úlcera arterial	NP por hanseníase, DAP, Dislipidemia
	3	EOS	F	67	27,8	1	40	IVP	DM-II
	4	JBS	M	62	21,4	1	1	IVP	Psoríase, anemia, dislipidemia, Insuficiência arterial
	5	JBL	M	61	25,8	1	2	IVP	DM-II
	6	MMS	M	61	39,8	1	2	IVP	HAS
	7	MFAC	F	67	44,0	1	3	IVP	DM-II
	8	MLNR	F	71	30,4	1	5	IVP	HAS
	9	CACS	M	63	30,8	3	15	IVP	-
	10	DDS	F	50	30,5	1	17	IVP	-
	11	GARC	M	46	23,0	2	10	Lesão compressiva	HAS
	12	SXC	M	75	27,6	1	12	Deiscência	DM-II
	13	AMJ	F	87	21,6	1	0,8	IVP	HAS, dislipidemia
	14	MAPS	F	50	40,4	1	10	IVP	DM-II, HAS
	15	JSC	M	26	26,4	1	0,8	Idiopática	-
Média±DP			60±14	29,5±6,8	1,4±0,7	9,0±10,1			

Legenda: IVP - Insuficiência vascular periférica; NPD – Neuropatia periférica diabética; HAS – Hipertensão arterial sistêmica; DM-II – Diabetes Mellitus II; LES - Lupus Eritematoso Sistêmico; IRC – Insuficiência renal crônica; DAP – Doença arterial periférica; Lesão compressiva ou mal perfurante plantar.

4.2. Caracterização macroscópica das lesões

As características das lesões quanto à presença do odor, dor, borda das lesões, área perilesão, exsudato (tipo, cor e quantidade) e do tecido no leito da lesão (epitelização e granulação) foram obtidas pelo aplicativo WoundDoc3, no início do tratamento e decorridas 12 semanas.

4.2.1. Odor

Os resultados observados para ambos os grupos quanto à presença de odor nas lesões são mostrados na Tabela 3.

O estudo pareado mostrou que não houve diferenças entre o início do tratamento e decorridas as 12 semanas para o grupo controle ou para o grupo FLA (Wilcoxon, $p > 0,05$).

As comparações entre ambos os grupos, controle e FLA, mostraram não haver diferenças, quer seja no início do tratamento ou depois de 12 semanas (Mann-Whitney, $p > 0,05$).

Tabela 3. Caracterização do odor presente nas lesões (t0, t8 e t12).

Odor		Controle nº indivíduos (%)			FLA nº indivíduos (%)		
		t0	t8	t12	t0	t8	t12
1	Ausente	6 (40)	6 (40)	7 (47)	7 (47)	6 (40)	7 (47)
2	Característico	6 (40)	4 (26)	6 (40)	7 (47)	2 (13)	5 (33)
3	Fétido	1 (7)	4 (27)	2 (13)	0 (0)	5 (33)	3 (20)
4	Pútrido	2 (13)	1 (7)	0 (0)	1 (7)	2 (13)	0 (0)
Total de indivíduos		15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)

4.2.2. Dor

No início do estudo, todos os pacientes com VLU (*venous leg ulcer*) estavam sofrendo de dor severa requerendo tratamento analgésico (uma combinação de acetaminofeno associado a anti-inflamatórios não esteroidais e, em alguns casos, drogas opioides). Após algumas aplicações de FLA, esses pacientes relataram um declínio significativo na dor e na necessidade de analgésicos, e após 3 meses nenhum deles precisou mais de tratamento analgésico.

Quanto à presença e intensidade da dor o tempo de tratamento (t0 x t12; análise pareada) mostrou que não houve diferenças para o grupo controle e tampouco para o grupo tratado com a FLA (Wilcoxon, $p > 0,05$). De forma semelhante, o grupo FLA não diferiu do controle, no início do tratamento ou depois de 12 semanas (Mann-Whitney, $p > 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4. Presença e intensidade da dor nas lesões (t0, t8 e t12).

Intensidade da dor		Controle nº indivíduos (%)			FLA nº indivíduos (%)		
		t0	t8	t12	t0	t8	t12
1	Ausente	3 (20)	5 (34)	8 (53)	6 (40)	8 (53)	11 (73)
2	Leve	0 (0)	2 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	2 (13)
3	Moderada	7 (47)	4 (27)	6 (40)	7 (47)	5 (34)	2 (13)
4	Intensa	5 (33)	2 (13)	1 (7)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
5	Insuportável	0 (0)	2 (13)	0 (0)	2 (13)	0 (0)	0 (0)
Total de indivíduos		15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)

4.2.3. Borda das lesões

As análises pareadas (t0 x t12) mostraram que o tempo de tratamento não afetou as características das bordas das lesões nos dois grupos, controle ou FLA (Wilcoxon, $p > 0,05$). Semelhantemente, o grupo FLA não diferiu do controle, no início do tratamento ou depois de 12 semanas (Mann-Whitney, $p > 0,05$) (Figura 2, Tabela 5).



Figura 2. Tipos de bordas: contraída (A), macerada (B), hidratada (C), descolada (D), epíbole (E), eritematosa (F), regular (G), irregular (H); e queratose/desidratada (I).

Tabela 5. Tipo das bordas presentes nas lesões (t0, t8 e t12).

Tipos das bordas		Controle nº indivíduos (%)			FLA nº indivíduos (%)		
		t0	t8	t12	t0	t8	t12
1	Contraída	0 (0)	4 (27)	5 (33)	0 (0)	5 (34)	4 (27)
2	Macerada	3 (20)	2 (13)	1 (7)	3 (20)	1 (7)	0 (0)
3	Hidratada	2 (13)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4	Descolada	2 (13)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
5	Epíbole	0 (0)	0 (0)	1(7)	0 (0)	1 (7)	1 (7)
6	Eritematosa	5 (33)	2 (13)	0 (0)	4 (27)	1 (7)	1 (7)
7	Regular	3 (20)	5 (33)	4 (27)	7 (47)	6 (40)	2 (13)
8	Irregular	0 (0)	0 (0)	3 (20)	0 (0)	0 (0)	7 (47)
9	Queratose/desidratada	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (7)	0 (0)	0 (0)
Total de indivíduos		15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)

4.2.4. Área perilesão

A comparação intragrupos quanto ao tempo (t0 x t12), mostrou que os tratamentos, convencional ou FLA, não afetaram as características macroscópicas das áreas em torno das lesões (Wilcoxon, $p > 0,05$). Similarmente, a comparação entre os tratamentos, convencional e FLA, não haver diferenças ambos, quer seja no início do tratamento ou depois de 12 semanas (Mann-Whitney, $p > 0,05$) (Tabela 6 e Figura 3).

Tabela 6. Características das áreas em torno das lesões (t0, t8 e t12).

Área perilesão		Controle nº indivíduos (%)			FLA nº indivíduos (%)		
		t0	t8	t12	t0	t8	t12
1	Hidratada	1 (7)	3 (20)	5 (33)	0 (0)	5 (33)	6 (40)
2	Desidratada	2 (13)	1 (7)	1 (7)	3 (20)	0 (0)	0 (0)
3	Hiperemiada	5 (33)	2 (13)	2 (13)	0 (0)	0 (0)	2 (13)
4	Macerada	2 (13)	1 (7)	2 (13)	1 (7)	1 (7)	1 (7)
5	Escoriada	0 (0)	1 (7)	1 (7)	0 (0)	1 (7)	2 (13)
6	Hiperqueratinosa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (7)
7	Endurecida	0 (0)	0 (0)	1 (7)	4 (27)	1 (7)	1 (7)
8	Irritada (dermatite)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (47)	6 (40)	0 (0)
9	Eczema	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
10	Edemaciada	1 (7)	3 (20)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
11	Hiperpigmentada	3 (20)	2 (13)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
12	Descamativa	0 (0)	2 (13)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Total de indivíduos		15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)

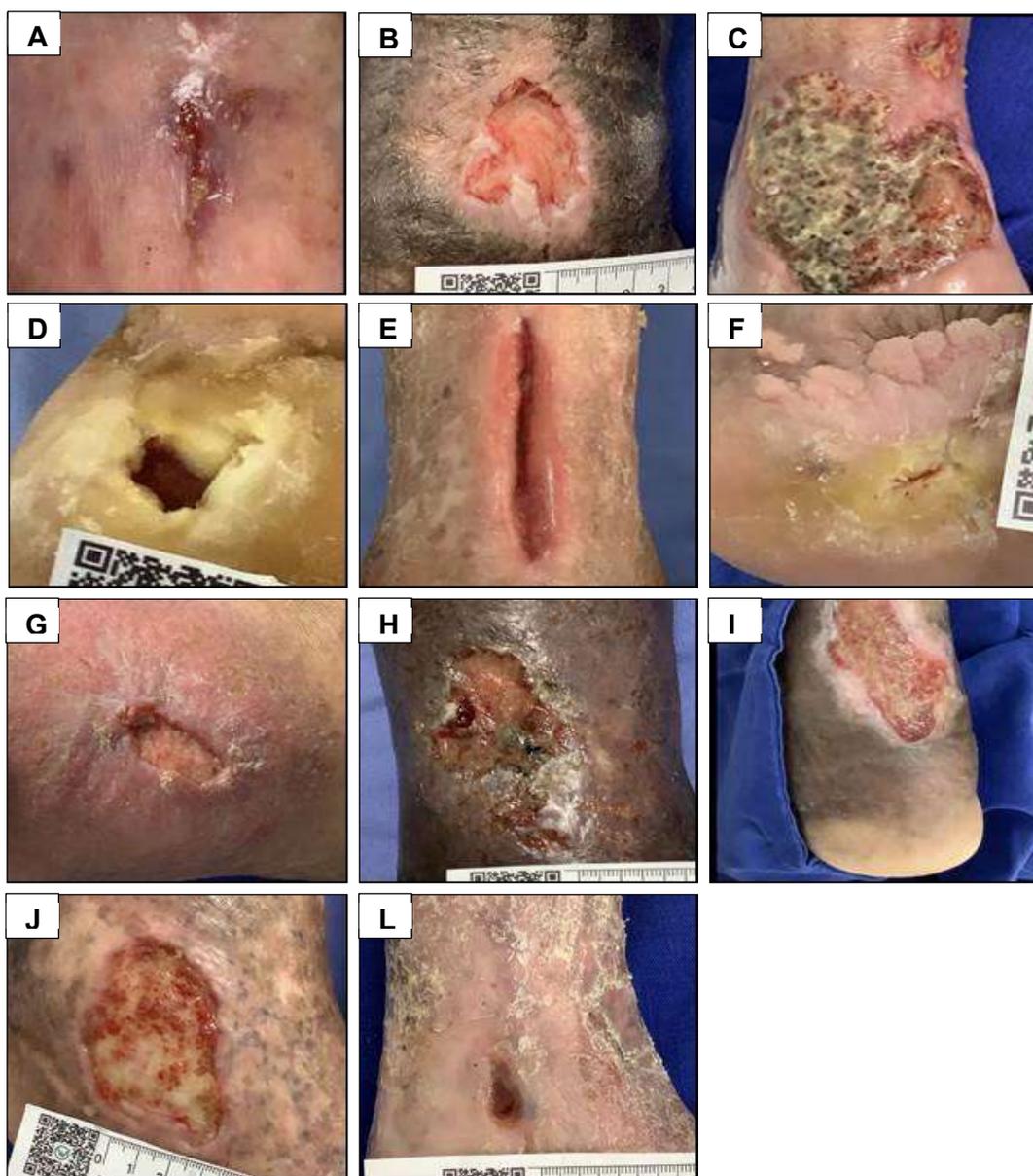


Figura 3. Fotografias representativas das áreas em torno das lesões identificadas em ambos os grupos, controle e FLA. Estão representadas as áreas hidratada (A), desidratada (B); hiperemiada (C); macerada (D), escoriada (E); hiperqueratinosa (F); endurecida (G), irritada (dermatite) (H); edemaciada (I), hiperpigmentada (J); e descamativa (L).

4.2.5. Exsudato

Os resultados observados para as características do exsudato quanto ao tipo (ausente, sanguinolento e purulento), cor (límpido, amarelo, castanho ou marrom) e intensidade (ausente, pouco, moderado, intenso) mostraram que 12 semanas de tratamento (t0 x t12) não alterou essas características para ambos os grupos, controle e FLA (Wilcoxon, $p > 0,05$) (Tabela 7). Quando comparado o grupo FLA com o controle, à semelhança do estudo pareado, não houve diferenças entre ambos para

as características observadas para o exsudato (Mann-Whitney, $p > 0,05$) (Tabela 7 e Figura 4).

Tabela 7. Características do exsudato nas lesões (tipo, cor e intensidade) (t0, t8 e t12).

Características do exsudato			Controle nº indivíduos (%)			FLA nº indivíduos (%)		
			t0	t8	t12	t0	t8	t12
Tipo	1	Ausente	0 (0)	2 (13)	3 (20)	0 (0)	3 (20)	4 (27)
	2	Sanguinolento	1 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	0 (0)
	3	Purulento	14 (93)	13 (86)	12 (80)	14 (93)	12 (79)	11 (73)
Total de indivíduos			15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)
Cor	1	Ausente (límpido)	0 (0)	2 (13)	3 (20)	0 (0)	3 (20)	4 (27)
	2	Amarelo	5 (33)	5 (33)	2 (13)	9 (60)	1 (7)	2 (13)
	3	Castanho	5 (33)	4 (27)	6 (40)	3 (20)	5 (33)	3 (20)
	4	Verde	4 (27)	4 (27)	4 (27)	3 (20)	6 (40)	6 (40)
Total de indivíduos			15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)
Intensidade	1	Ausente	0 (0)	3 (20)	3 (20)	0 (0)	3 (20)	4 (27)
	2	Mínimo	2 (13)	2 (13)	2 (13)	3 (20)	2 (13)	2 (13)
	3	Moderado	5 (33)	4 (27)	6 (40)	5 (33)	2 (13)	4 (27)
	4	Máximo	8 (53)	6 (40)	4 (27)	7 (47)	8 (53)	5 (33)
Total de indivíduos			15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)



Figura 4. Fotografia representativa de uma lesão com exsudato caracterizado como purulento, de cor amarela e com intensidade máxima. Este tipo de exsudato foi observado em ambos os grupos, controle e FLA.

4.3. Avaliação da epitelização e do tecido de granulação nas lesões

Para avaliar o processo de reparação/cicatrização analisou-se os percentuais de reepitelização e do tecido de granulação presente das lesões dos indivíduos de

ambos os grupos no início (n = 15), 8 (Controle, n = 14; FLA, n = 15) e 12 (Controle, n = 13; FLA, n = 15) semanas de tratamento. Os resultados estão representados na Tabela 8 e nas Figuras 5 e 6.

Tabela 8. Percentuais de Epitelização e tecido de granulação no tratamento convencional ou com a FLA (t0, t8 e t12).

% dos tecidos no leito da lesão	Controle (%) mediana (valores extremos)			FLA (%) mediana (valores extremos)		
	t0	t8	t12	t0	t8	t12
Epitelização	5 (0 a 67)*	20 (0 a 100)	54 (7 a 100)**	32 (0 a 61)#@	60 (5 a 100)#	65 (5 a 100)@•
Granulação	25 (5 a 80)	25 (0 a 75)	55 (1 a 100)	29 (0 a 80)&	25 (0 a 80)	30 (5 a 100)&

*Wilcoxon, p = 0,0038; #Teste t pareado, p = 0,0027; @Teste t pareado, p = 0,0013; &Wilcoxon, p = 0,0213; •Mann-Whitney, p < 0,0001

4.3.1. Epitelização

Como mostrado (Tabela 8 e Figura 5), houve maior percentual de epitelização nos grupos controle e FLA com 12 semanas de tratamento (t12), na comparação ao início dos tratamentos (t0) (Kruskal-Wallis seguido pelo método de Dunn, p = 0,0002).

No estudo pareado, os resultados mostraram aumento no percentual de epitelização das lesões com 4, 8 ou 12 semanas de tratamento com a FLA (Teste t pareado, p < 0,05) e com 12 semanas para o grupo controle (Wilcoxon, p = 0,0038) (Figura 6).

Em acréscimo, houve maior percentual de indivíduos que aumentaram a epitelização com 8 semanas no grupo FLA (12 indivíduos) na comparação com o grupo controle (7 indivíduos) (Fisher; p = 0,0329); contrariamente, houve menor proporção de indivíduos que não alteraram o percentual de epitelização no grupo FLA (1 indivíduo) do que no grupo controle (10 indivíduos) (Fisher, p = 0,0017). Não houve diferenças entre as proporções de indivíduos dos grupos controle ou FLA, que aumentaram os percentuais de epitelização com 4 ou 12 semanas (Fisher, p < 0,05).

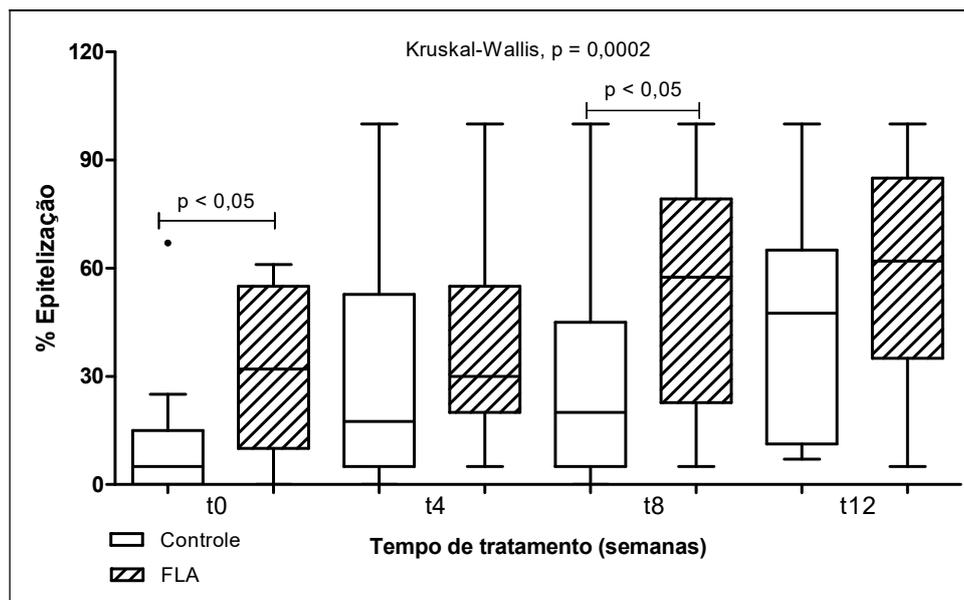


Figura 5. Percentual de epitelização das lesões observados nos indivíduos dos grupos controle e FLA. Os resultados mostraram diferenças entre os grupos no início (t0) e com 12 semanas de tratamento (t12) (Kruskal-Wallis, $p = 0,0002$). Estão mostradas as medianas, quartis, valores máximos e mínimos.

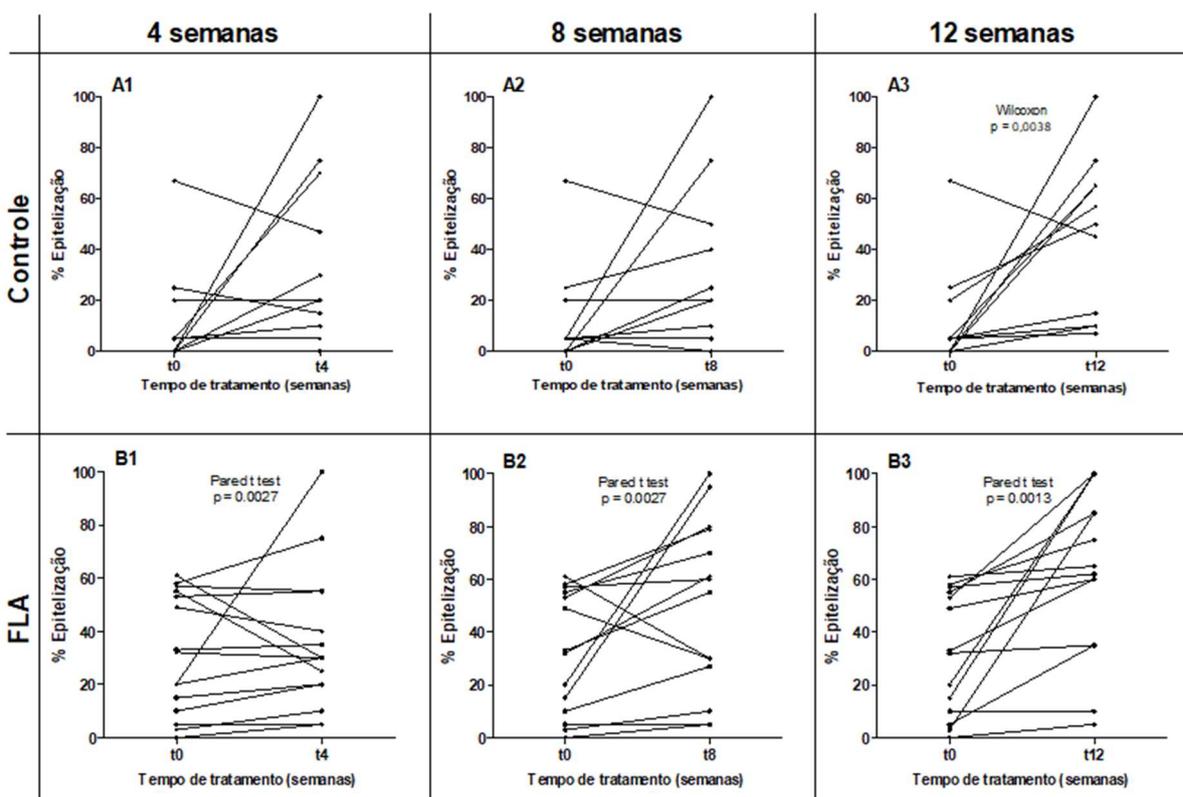


Figura 6. Percentual de epitelização das lesões observados para os indivíduos dos grupos convencional (A1, A2 e A3) e FLA (B1, B2 e B3). O estudo pareado mostrou na comparação com o início do tratamento (t0) aumento no percentual de epitelização com 4, 8 ou 12 semanas de tratamento com a FLA (Teste t pareado, $p < 0,05$) e com 8 semanas para o grupo controle (Wilcoxon, $p = 0,0038$). Estão mostrados os valores individuais.

4.3.2. Tecido de granulação

Os resultados mostraram que para o tecido de granulação não houve diferenças no grupo controle, quando comparados o início do tratamento (t0) com 4, 8 ou 12 semanas (Kruskal-Wallis seguido pelo método de Dunn, $p > 0,05$).

No estudo pareado, os resultados mostraram que o percentual do tecido de granulação no leito da lesão não foi afetado pelo tratamento convencional (Wilcoxon, $p > 0,05$), enquanto no grupo tratado com a FLA houve maior porcentagem de tecido de granulação com 12 semanas (Wilcoxon, $p = 0,0428$) (Figuras 7 e Figura 8).

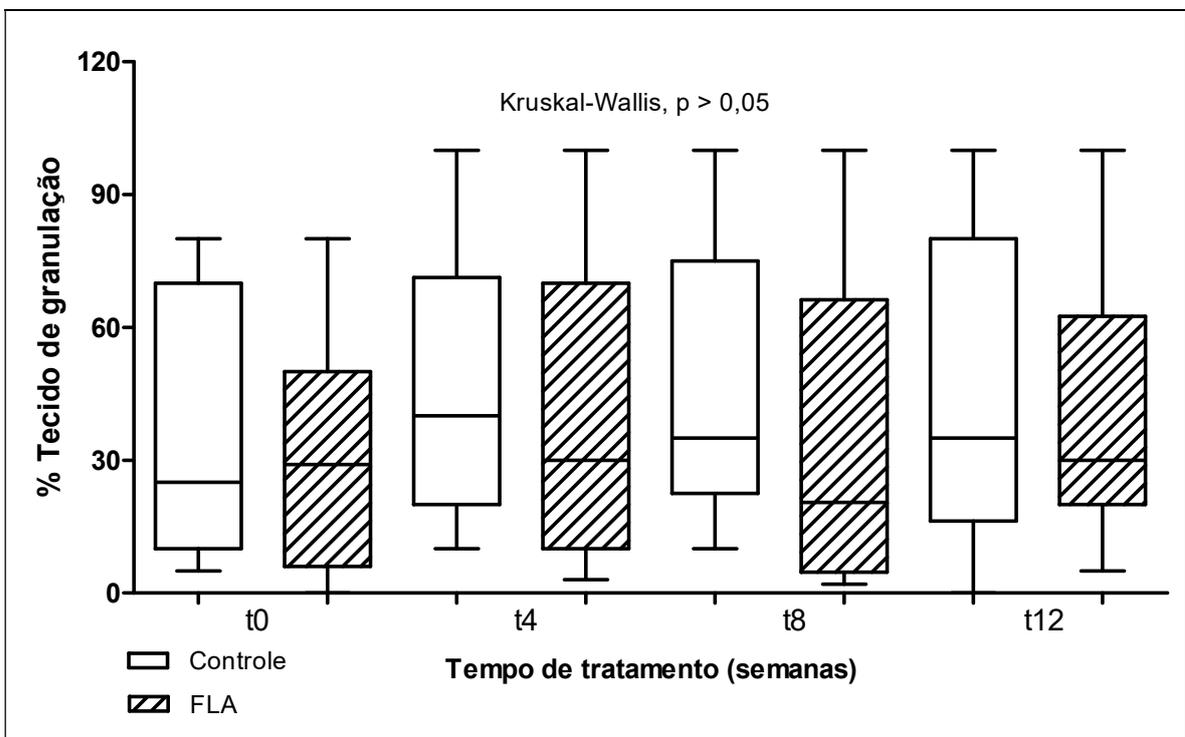


Figura 7. Percentual do tecido de granulação no leito das lesões observados nos indivíduos dos grupos controle e FLA. Os resultados mostraram não haver diferenças entre os grupos no início (t0) e com 4, 8 ou 12 semanas de tratamento (Kruskal-Wallis, $p > 0,05$). Estão mostradas as medianas, quartis, valores máximos e mínimos.

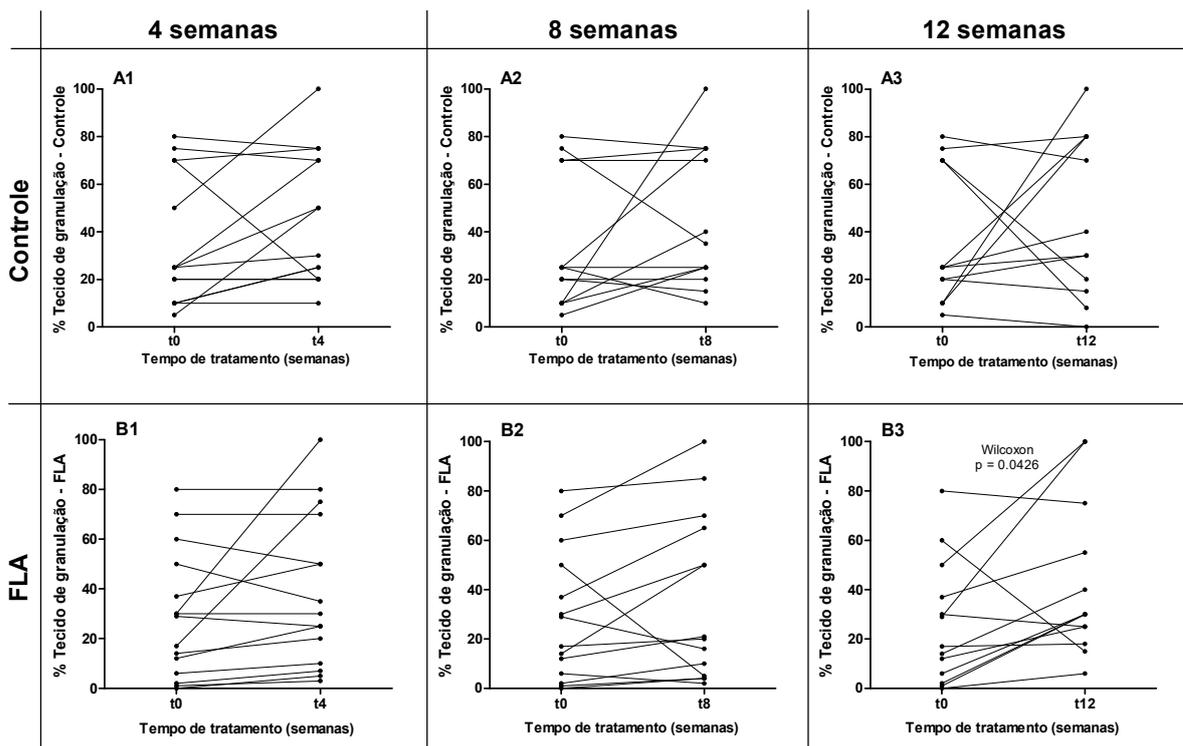


Figura 8. Percentuais do tecido de granulação observados no leito das lesões para os indivíduos dos grupos controle (A1, A2 e A3) e FLA (B1, B2 e B3). O estudo pareado mostrou na comparação com o início do tratamento (t0) que não houve aumento no percentual de granulação no grupo controle até 12 semanas de tratamento convencional (Wilcoxon, $p > 0,05$), enquanto no grupo tratado com a FLA o percentual de tecido de granulação aumentou com 12 semanas de tratamento (Wilcoxon, $p = 0,0428$). Estão mostrados os valores individuais.

4.4. Evolução na área das lesões em função do tempo e do tratamento

Para avaliar o efeito do tratamento na reparação/cicatrização das lesões foi identificado no estudo pareado a evolução na área das lesões com 4 ($n = 15$), 8 (Controle, $n = 14$; FLA, $n = 15$) e 12 (Controle, $n = 13$; FLA, $n = 15$) semanas.

Nossos resultados mostraram que não houve diferença na área das lesões para os indivíduos do grupo convencional (Figura 9 - A1, A2 e A3) (Wilcoxon, $p > 0,05$), enquanto para o grupo tratado com a FLA houve redução na área das lesões decorridos 4, 8 ou 12 semanas do tratamento (Figura 9 - B1, B2 e B3) (Wilcoxon, $p < 0,01$) (Figura 9).

Os resultados da comparação entre as proporções de indivíduos que apresentaram redução na área das lesões mostraram que o tratamento com a FLA por 4 semanas não afetou o percentual de indivíduos que apresentaram redução nas áreas das lesões (Teste de Fisher, $p > 0,05$); 13 indivíduos tratados com FLA apresentaram redução na área da lesão (87%), mas em 2 (13%) não houve redução,

enquanto no grupo controle, 10 indivíduos (67%) apresentaram redução contra 5 (33%) que não reduziram.

Decorridas 8 semanas de tratamento, os resultados da comparação entre os grupos (Controle x FLA), em relação ao percentual de indivíduos que apresentaram redução nas áreas das lesões, mostraram que no grupo tratado com a FLA, 93% dos indivíduos (14) reduziram e 1 (7%) não reduziu, enquanto no grupo controle (n=14), 10 indivíduos (71%) tiveram redução e 4 deles (29%) não reduziram. Em 12 semanas de tratamento, o grupo tratado com FLA apresentou redução da área em 15 indivíduos (100%), enquanto grupo com tratamento convencional (n=13) apresentou 10 indivíduos (77%) com redução de área e 3 indivíduos (23%) com aumento da área de suas lesões.

As análises mostraram que, na comparação com o controle, o tratamento com a FLA aumentou o percentual de indivíduos que tiveram redução na área das lesões (Fisher; $p = 0,0352$).

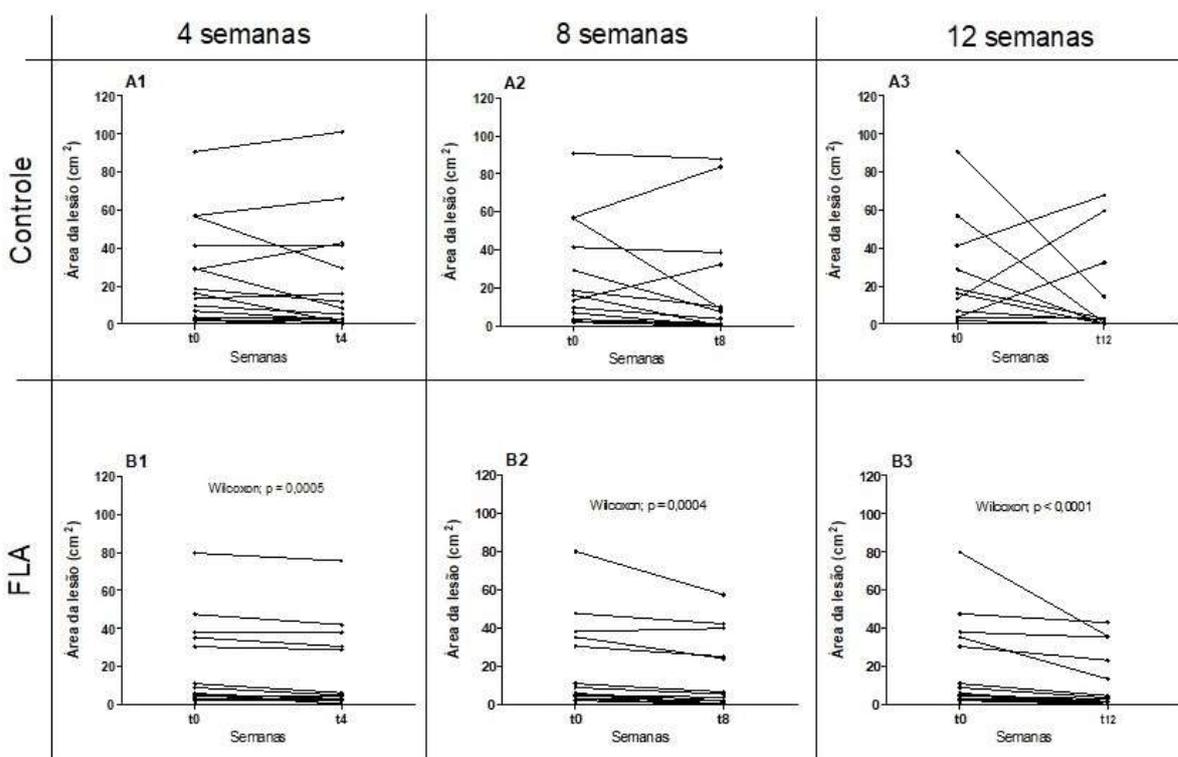


Figura 9. Área das lesões para os indivíduos dos grupos convencional (A1, A2 e A3) e FLA (B1, B2 e B3). Os resultados mostraram redução na mediana da área das lesões com 4, 8 e 12 semanas para o grupo tratado com a FLA (Wilcoxon, $p < 0,01$), mas não para o grupo tratado de forma convencional (Wilcoxon, $p > 0,05$).

As Figuras 10 e 11 são representativas da evolução das lesões até 12 semanas nos grupos controle e tratado com a FLA, respectivamente.

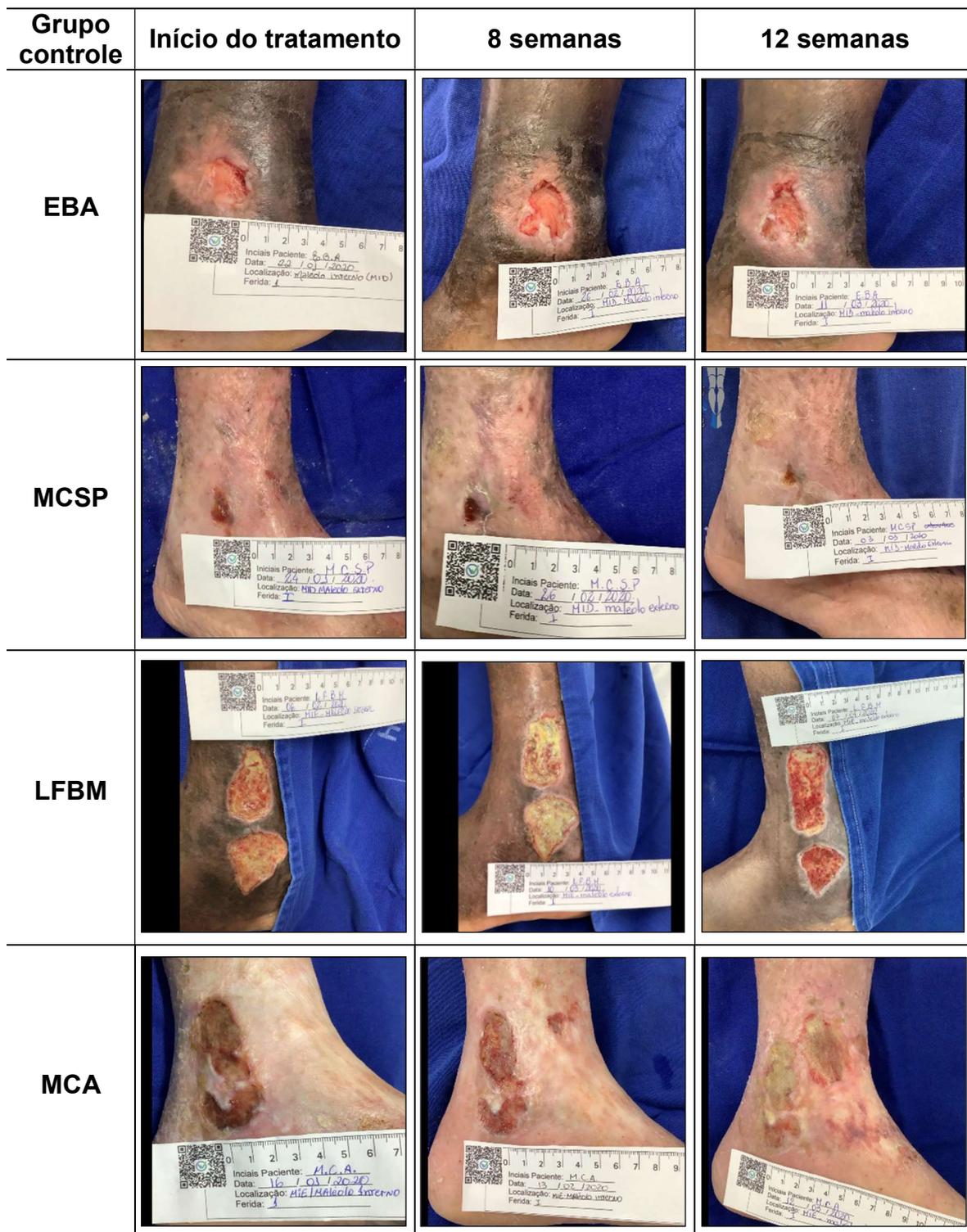


Figura 10. Fotografias das lesões dos indivíduos do grupo controle mostrando o início (coluna da esquerda), com 8 (coluna do meio) ou 12 semanas de tratamento convencional (coluna da direita).

Nas imagens representativas do grupo controle é possível observar indivíduos cujas áreas das lesões permanecem inalteradas ou até aumentadas com 12 semanas (indivíduos EBA, LFBM e MCA); o indivíduo MCSP apresenta uma redução expressiva na área da lesão com 12 semanas (Figura 10).

Grupo FLA	Início do tratamento	8 semanas	12 semanas
CACS			
AMJ			
MAPS			
AAL			

Figura 11. Fotografias das lesões dos indivíduos do grupo tratados com a FLA mostrando o início (coluna da esquerda), com 8 (coluna do meio) ou 12 semanas de tratamento convencional (coluna da direita).

As imagens representativas do grupo FLA mostram dois indivíduos (CACS e AMJ) com nítida redução nas áreas das lesões, inclusive com maior área com tecido cicatricial (AMJ) com 12 semanas; o aumento proporcional do tecido de granulação

está representado nas imagens dos indivíduos AAL e CACS. O indivíduo MAPS mostra a lesão com a área aumentada e presença de tecido necrótico.

4.5. Avaliação da curva de reparação/cicatrização em função do tempo e do tratamento

Para avaliar o efeito do tratamento com a FLA no desfecho (cicatrização / alta do SAEE) foi determinado a curva do tempo para o fechamento das lesões/cura para ambos os grupos. Assim, até 12ª semana de tratamento 3 e 4 indivíduos foram curados, quando tratados de forma convencional ou com a FLA, respectivamente; não houve diferenças entre os grupos (Log-rank, $p > 0,05$) (Figura 12).

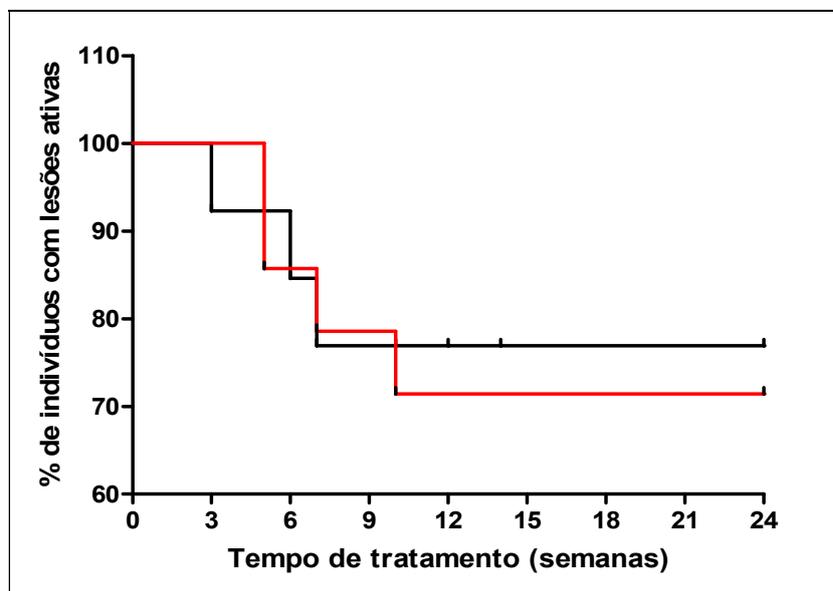


Figura 12. Tempo de cura das lesões cutâneas crônicas para os grupos de indivíduos ($n = 15$) tratados de forma convencional (preto) ou com a FLA (vermelho). Os resultados mostraram não haver diferenças no tempo de cura entre os grupos (Log-rank, $p > 0,05$).

5. DISCUSSÃO

5.1. Considerações sobre o perfil dos indivíduos

O perfil dos indivíduos deste estudo apontou maior proporção de mulheres com lesões vasculares crônicas do que homens em ambos os grupos. Estudo realizado por Borges et al. 2018, com o intuito de verificar a prevalência de lesões crônicas de município da Zona da Mata Mineira (Brasil), obteve dados que contribuem para confirmar a hipótese de que o gênero feminino é um importante fator de risco para o desenvolvimento de ferimentos crônicos e corrobora com os achados de outros pesquisadores (Evangelista et al. 2012), onde mulheres apresentam três vezes mais chances de desenvolver úlceras venosas em membros inferiores do que homens (De Oliveira et al. 2012).

Os resultados mostraram que os grupos de estudo (controle e FLA) apresentaram similaridade quanto à faixa etária, IMC, total de lesões, etiologia das lesões e presença de comorbidades.

Em relação à faixa etária houve similaridade entre os grupos, sendo a média de 61 ± 11 anos para o grupo controle e de 60 ± 14 anos para o grupo FLA, ou seja, os portadores de lesões vasculares crônicas eram compostos principalmente por idosos. Tal fato tem paralelo na literatura pesquisada e onde a incidência de lesões crônicas nos membros inferiores e, principalmente, a prevalência de úlceras venosas, é maior nesta faixa etária (Abbade & Lastória 2006; Evangelista et al. 2012; De Oliveira et al. 2012; Borges et al. 2018).

À medida que o corpo envelhece é maior a incidência de doenças cardiovasculares e diabetes que implicam em prejuízos aos processos de reparo de feridas. Devido à fisiologia do envelhecimento, com diminuição da elasticidade e redução da vascularização da pele, há uma maior probabilidade para o surgimento de lesões que, se não forem corretamente tratadas, somado à influência de comorbidades, outras doenças associadas, desnutrição, comprometimento da mobilidade, por exemplo, podem levar ao surgimento de lesões crônicas (Gosain et al. 2004; Gomes et al. 2011; Halter et al. 2014; Tavares et al. 2016; Järbrink et al. 2016; Vieira et al. 2017; Borges et al. 2018). Considera-se também que a mudança no estilo de vida das pessoas, propiciando o sedentarismo e obesidade, proporcione prejuízos na cicatrização/reparação dos tecidos.

Apesar de não representar a composição corporal dos indivíduos, a facilidade de obtenção de dados de peso e estatura, bem como, sua boa correlação com

morbidade e mortalidade justificam a utilização do índice de massa corporal em estudos epidemiológicos e na prática clínica desde que se usem pontos de corte específicos para a idade. Em sentido oposto, levando-se em consideração as mudanças na composição corporal que ocorrem com o envelhecimento, há estudos que reportam a imprecisão do uso do índice de massa corporal na avaliação do estado nutricional de idosos (Silveira, Kac & Barbosa 2009).

A exemplo da faixa etária, os resultados mostraram que não houve diferença entre os grupos para o Índice de Massa Corporal (IMC), sendo que os valores observados para os indivíduos configuram pré-obesidade, conforme estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS 1998). Os resultados obtidos para o IMC (Controle = $28,9 \pm 3,5$ kg/m² e FLA = $29,5 \pm 6,8$ kg/m²) configuram aumento no risco de mortalidade associada à obesidade. Os pontos de corte para classificação do estado nutricional de adultos e idosos variam do baixo peso (IMC < 25 kg/m²) à obesidade (IMC > 30 kg/m²) e, especificamente ao relacionado ao risco de mortalidade, indivíduos pré-obesos apresentam IMC de 25 - 29,9 kg/m², obesidade classe I IMC 30,0 - 34,9 kg/m², obesidade classe II (35,0 - 39,9 kg/m²) e obesidade classe III (IMC > 40,0 kg/m²). Diante disso é possível supor que o aumento no peso em indivíduos pré-obesos afete o padrão normal dos processos de reparação tecidual, inclusive retardando a cicatrização de lesões cutâneas.

Quanto ao total de lesões, os indivíduos do grupo controle apresentaram uma média (\pm DP) de lesões de $1,7 \pm 1,5$ que não diferiu do grupo tratado com a FLA, que apresentou média de $1,4 \pm 0,7$. Estes valores se assemelham ao estudo realizado por Borges et al. 2018, onde verificou prevalência de lesões crônicas de município Conselheiro Lafaiete/MG (Brasil) e obteve média de número de lesões por paciente de $1,77 \pm 1,12$ (Borges et al. 2018).

Quanto ao tempo das lesões, os resultados deste estudo mostraram que o grupo controle obteve média (\pm DP) de $4,2 \pm 5,2$ anos, valor ~50% inferior à média do grupo FLA, que apresentou $9,0 \pm 10,1$ anos. Embora não haja diferença entre os grupos, a análise dos resultados mostrou uma tendência para diferença estatística entre os tempos em que os indivíduos permaneceram com as lesões, com uma concentração de indivíduos com mais tempo de lesão no grupo FLA. Tal distribuição não foi intencional e deveu-se à randomização dos indivíduos participantes da pesquisa. Estudo realizado em 36 unidades da Estratégia Saúde da Família em

Maceió/AL (Brasil) com o propósito de verificar a influência dos aspectos clínicos e assistenciais na cronicidade das úlceras venosas, identificou que o tempo de existência da lesão acima de 6 meses dificulta a cicatrização tecidual, prolongando o tempo de tratamento das lesões, e pode contribuir para a cronicidade das úlceras (Monteiro et al. 2013). Apesar dos valores médios dos dois grupos desta pesquisa serem bem superiores ao tempo de 6 meses apresentado na pesquisa de Monteiro, em 2013, seria desejável que sua distribuição fosse mais equilibrada entre os grupos de pesquisa.

Quanto à etiologia das lesões, ambos grupos apresentaram prevalência de insuficiência vascular periférica, caracterizando a etiologia de úlcera venosa em suas lesões, o grupo controle com 53% (8 indivíduos) e o grupo tratado com a FLA com 40% (6 indivíduos). Estes valores são semelhantes ao obtido por Borges et al. 2018, que apresentou 50% de pacientes com UV. Ainda, segundo a literatura, 70 a 90% das úlceras de perna são de etiologia venosa a qual tem relação com o envelhecimento da população e história prévia de trombose venosa crônica (De Oliveira et al. 2012; Almeida et al. 2018). Observou-se que para ambos os grupos, nos pacientes em que as áreas das lesões não reduziram, ocorreu demora no correto diagnóstico da etiologia da lesão como úlcera venosa, retardando o posterior tratamento com emprego de terapia compressiva inelástica (bota de Unna).

Com relação à etiologia de pé diabético, em indivíduos com neuropatia periférica, somente o grupo controle apresentou pacientes com esta etiologia (20% - 3 indivíduos). Tal fato não foi intencional e se deveu ao processo de distribuição de pacientes por grupos de forma randomizada. Dos 3 pacientes deste grupo, em 12 semanas, 1 teve sua lesão com área aumentada; e em 2, as lesões foram levemente reduzidas (~30%). Obviamente estes pacientes tinham como principal comorbidade a diabetes mellitus II (DMII), condição que se não corretamente controlada pode levar à cronificação de lesões em membros inferiores e até a sua amputação, como ocorreu em um dos pacientes deste grupo. A prevalência de lesões por pé diabético está em ~5% das lesões crônicas em membros inferiores (Soares et al. 2004), enquanto que nesse estudo a prevalência foi de 10%, considerando ambos grupos.

O fechamento das lesões possivelmente tem uma relação direta com a sua etiologia e com a presença de comorbidades. O indivíduo do grupo controle com tuberculose cutânea teve desfecho favorável na 7ª semana de tratamento

convencional, o indivíduo que sofreu queimadura por agente químico teve sua lesão reduzida em 95% na 12ª semana, já o indivíduo com lesão por Lúpus Eritematoso Sistêmico apresentou redução da lesão de ~55% até décima semana quando desistiu do tratamento. Para o grupo tratado com FLA o indivíduo com lesão decorrente de perda tecidual teve redução de ~60% de área; o indivíduo com lesão decorrente de amputação antepé teve sua lesão curada na 7ª semana, o indivíduo com lesão por mal perfurante plantar apresentou ~60% de redução, o indivíduo com lesão por deiscência apresentou ~70% de redução e o indivíduo com lesão de origem idiopática teve sua lesão curada na quinta semana.

Foi observado que os indivíduos de ambos grupos com lesões de etiologia vascular arterial ou com algum comprometimento arterial de forma geral não obtiveram boa resposta aos tratamentos, convencional ou FLA. No estudo realizado por Pinto et al. 2018, houve a exclusão de indivíduos com DAP (Doença Arterial Periférica) identificados pelo exame Índice Tornozelo Braquial (ITB) menor que 0,7 e que apresentam claudicação intermitente ou isquemia crítica, assim como maior que 1,3 e que apresentam calcificação arterial; nesse estudo foram incluídos somente indivíduos com ITB de 0,8 à 1,2, que são considerados normais ou assintomáticos.

No tocante à incidência de comorbidades, diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) foram de incidência preponderante nos grupos estudados, tendo sido diagnosticadas singularmente ou em conjunto com outras comorbidades. O grupo controle apresentou 5 (33%) indivíduos com DM e 4 (27%) com HAS. Enquanto o grupo tratado com FLA, 6 (40%) indivíduos apresentaram DM e HAS também foi identificada em 6 (40%). Desta forma, considerando a totalidade de indivíduos nos dois grupos, DM teve incidência de 37% e HAS de 33%. Valores que se assemelham ao estudo realizado na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, em 2016, conduzido por Squizzato et al. e publicado em 2017, onde a principal comorbidade foi a HAS (73/ 35,9%) e a associação entre a HAS e o DM (51/ 25,1%) (Squizzato et al. 2017).

Embora não tenha sido avaliado, é consenso que indivíduos portadores de DM cuja glicemia esteja adequadamente controlada podem apresentar melhor resposta no processo de reparação tecidual; isso também pode ser aplicado ao controle pressórico na HAS. Ambas comorbidades se não corretamente tratadas, levam ao insucesso no tratamento. Na DM, com mal controle, o excesso de glicose

na corrente sanguínea, resumidamente, provoca uma produção excessiva de espécies reativas de oxigênio que levam à redução da concentração de óxido nítrico sérico (De Melo Lima et al. 2013). Esta redução promove a disfunção endotelial, ocasionando um microambiente isquêmico periférico, que reduz a taxa de angiogênese, promove a diminuição da resposta dos fatores de crescimento que culminam no retardamento do processo de cicatrização levando à cronificação da lesão (De Melo Lima et al. 2013). Já na HAS, comorbidade de maior incidência (Biondo 2006), ocorre a elevação crônica da pressão arterial provocando, também, alterações microvasculares. Os vasos sanguíneos tendem a aumentar a espessura de sua parede, o que reduz seu lúmen. Assim, diminui o fluxo sanguíneo periférico, reduzindo o suprimento de oxigênio e nutrientes para a ferida. Além disso, a hipóxia local diminui a deposição de colágeno e inibe a ação fagocitária, provocando retardo na cicatrização da lesão (Biondo 2006; Squizzato et al. 2017).

5.2. Considerações sobre as características das lesões

A úlcera venosa, também conhecida como úlcera por insuficiência venosa, úlcera de estase ou úlcera varicosa, é definida como a descontinuidade da epiderme, devido à insuficiência da bomba do músculo gastrocnêmio, disfunção vascular e falha no sistema valvar, que resulta em uma hipertensão venosa predispondo ao surgimento de úlcera, mais frequentemente na região do tornozelo, que não cicatriza espontaneamente e é sustentado por doença venosa crônica. Ocorre o comprometimento dos vasos sanguíneos e linfáticos, afetando perfusão e trocas orgânicas, a manutenção da vida celular e a migração das células de defesa, fundamentais para o reparo tecidual, são dificultadas, ocasionando a morte celular (Borges 2005; Lal 2015; Guimarães 2019; Ribeiro 2019).

Os resultados mostraram similaridade entre os grupos quanto ao tempo de tratamento relativa à presença e intensidade da dor, odor, bordas das lesões, área perilesão, exsudato. De uma forma geral, o tratamento (convencional ou FLA) ou o tempo de tratamento – estudo pareado (t4, t8, t12) não afetaram as características macroscópicas das lesões.

Como observado neste estudo, o tratamento com FLA causou uma redução do quadro algico dos indivíduos tratados, com conseqüente melhoria nas suas qualidades de vida. No início do estudo, a maioria dos pacientes se queixavam de dor

precisando fazer uso de analgésico e relatando não conseguir dormir devido à intensidade de suas dores. Após algumas aplicações da FLA, esses pacientes relataram um declínio significativo na dor, não precisando mais de tratamento analgésico. A melhoria no quadro algico dos indivíduos também foi observada no estudo de Pinto et al. 2018. Observou-se também, que os pacientes com neuropatias oriundas de diabetes mellitus, hanseníase e trauma com dano em terminações nervosas, havendo 4 indivíduos nesta condição no grupo controle e 3 indivíduos no grupo FLA, mesmo tendo alguma redução de sensibilidade à dor, reportaram a existência de algum nível de dor em suas lesões, tal fato ocorre porque a dor é abordada como um fenômeno subjetivo, entendendo-se que cada indivíduo a sente e a interpreta de uma maneira particular (Tristão et al. 2018), desta forma para esses indivíduos, neste estudo, o fato relevante considerado foi verificar se houve diminuição ou aumento da dor que reportam e não a comparação dos seus níveis de dor com os demais indivíduos que possuíam sensibilidade normal à dor.

Segundo Dealey 2008, em uma ferida com cicatrização normal, há exsudação considerável no estágio inflamatório e muito pouco durante a epitelização, a exsudação copiosa pode indicar um prolongado estágio inflamatório ou infecção. Segundo Vowden & Vowden 2003, estudos sugerem que o exsudato em feridas agudas pode ter efeito benéfico no processo de cicatrização, entretanto em feridas crônicas, a exsudação pode se tornar uma barreira à cicatrização. Apesar de não ter sido observado diferença entre os grupos quanto ao exsudato, é possível supor que o tratamento com FLA propicie redução do volume exsudativo por prover melhor combate ao processo infeccioso que possa estar ocorrendo na lesão devido ao maior aporte de mecanismos de defesa, porém outros fatores como a etiologia das lesões podem afetar a produção de exsudato, como por exemplo nas lesões venosas em membros inferiores com edema.

5.3. Considerações sobre o processo de cicatrização/reparação das lesões

Os resultados desse estudo mostraram que o tratamento com a FLA aumentou o percentual de epitelização com 4, 8 e 12 semanas de seguimento, reduziu a área das lesões com 4 e 8 semanas e aumentou o percentual de tecido de granulação com 12 semanas. Em acréscimo, no grupo FLA em 8 semanas, o percentual de indivíduos que aumentaram a epitelização (12 indivíduos) foi superior

ao identificado no grupo controle (7 indivíduos). Houve contrariamente, também no grupo FLA, menor proporção de indivíduos que não alteraram os percentuais de sua epitelização (1 indivíduo) do que no grupo controle (10 indivíduos).

No estudo pareado, em 12 semanas, no grupo tratado com a FLA houve maior percentual de tecido de granulação e que no tratamento convencional, o percentual de tecido de granulação no leito da lesão não foi afetado.

Ao longo da pesquisa, o grupo Controle recebeu em suas lesões o tratamento padronizado no SAEE, o qual foi considerado equivalente à aplicação de terapia avançada no tratamento dessas lesões. Foram utilizadas coberturas de referência e de acordo com a indicação terapêutica na fase de cicatrização em que a lesão se encontrava. Entretanto, observou-se que os resultados obtidos por esta pesquisa neste grupo foram similares ao encontrado por Greer et al, 2013 (onde tratamentos avançados não atingiam mais que 50% de fechamento de feridas). Dos 15 pacientes iniciais, 3 atingiram a cicatrização de suas lesões, o que corresponde a 20% do grupo.

O tratamento aplicado nos 15 pacientes do grupo Intervenção com FLA seguiu o protocolo criado por Choukroun em 2000. Assim, considerando como desfecho a cicatrização das lesões, dos 15 indivíduos do grupo, 4 apresentaram o fechamento de suas lesões, perfazendo 27% do grupo.

Após o período da pesquisa de 12 semanas, os pacientes de ambos grupos que não tiveram suas lesões cicatrizadas e que não haviam desistido de atendimento, continuaram sendo tratados no SAEE de forma convencional e com FLA até a 24 semana e, após, passaram a ser tratados de forma convencional. Foi observado que a maioria daqueles que pertenceram ao grupo Intervenção tiveram suas feridas cicatrizadas e obtiveram alta.

Os resultados desse estudo mostraram que o tratamento realizado com FLA contribuiu para o processo de cicatrização/reparação das lesões cutâneas crônicas. Considera-se que os elementos figurados presentes na fibrina leucoplaquetária, plaquetas e leucócitos, são fundamentais na resposta de reparação tecidual.

Os concentrados de fibrina leucoplaquetária autóloga (FLA) são também conhecidos como *Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin* (L-PRF), cujo método de obtenção foi desenvolvido por Choukroun em 2000, são concentrados de plaquetas de segunda geração porque é obtido em tubos de vidro seco sem anticoagulantes ou agentes gelificantes e baixa velocidade de centrifugação (Dohan, et al. 2006; Dohan

et al. 2007; Ehrenfest et al. 2009). Nessas condições, a ativação plaquetária e a polimerização da fibrina ocorrem rapidamente após a centrifugação e o coágulo da fibrina leucoplaquetária apresenta uma arquitetura tridimensional complexa com três regiões distintas, sendo a porção superior composta da malha de fibrina, a região intermediária composta da malha de fibrina e plaquetas e a região inferior rica plaquetas e leucócitos (Oliveira et al. 2020).

Os leucócitos presentes na fibrina, sobretudo os monócitos são importantes na resposta inflamatória, pois além de fagocitar células mortas e microrganismos têm grande participação na liberação de fatores de crescimento e na cicatrização da lesão de forma até mais relevante que os fatores liberados pelas plaquetas (Szpaderska 2003).

Segundo Bielecki et al. 2012, os macrófagos não estão inicialmente presentes nos concentrados de plaquetas, entretanto, os monócitos presentes migram para os tecidos do corpo e se diferenciam em macrófagos, que posteriormente secretam a colagenase, a qual estimula o processo de limpeza da lesão, excreta TGF para estimular os queratinócitos, bem como os fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF), que anteriormente era pensado serem excretados somente por elas. Também, os macrófagos, pela produção e liberação de interleucina-1 (IL-1), fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e fator de necrose tumoral (TNF), estimulam os fibroblastos na produção das fibras de colágeno e melhoram a resposta angiogênica (Wahl et al. 1989; Bielecki et al. 2012).

Considerando que as plaquetas são ativadas durante o processo de polimerização da fibrina, causando a liberação de fatores de crescimento e proliferação celular (Ehrenfest et al. 2009; Pinto et al. 2018; de Oliveira et al. 2020) é possível que, uma vez, distendida sobre as lesões cutâneas a FLA disponibilize esses fatores proteicos com consequente ativação celular.

Quando aplicada no leito da lesão, ainda na fase líquida, o fibrinogênio presente no coágulo de fibrina polimeriza-se numa rede densa de fibrina para selar e fechar a ferida. Assim, os fatores de crescimento plaquetários concomitantemente estimulam e ativam diferentes tipos celulares, como os pericitos que promovem a formação de vasos sanguíneos, os fibroblastos responsáveis pela formação do tecido de granulação, bem como as células tronco epiteliais que promovem a epitelização. Conforme reportado por Takamori et al. 2018, a matriz de fibrina atua como um guia

para a cicatrização, pois além de atrair mais plaquetas e leucócitos da circulação sanguínea, aprisiona as células-tronco circulantes e permitem a migração e diferenciação das células circundantes, assim a matriz de fibrina é remodelada e serve como um molde inicial para a formação do tecido cicatricial.

Pelos resultados obtidos nesse estudo piloto, acredita-se que o uso da FLA pode representar uma terapia adjuvante segura com potencial significativo na cicatrização/reparação de lesões cutâneas, configurando uma alternativa promissora aos tratamentos avançados e de elevado custo.

6. CONCLUSÃO

Os resultados permitem as seguintes conclusões:

- Houve predomínio de mulheres em ambos os grupos, controle e FLA;
- Não houve diferenças entre os grupos quanto à faixa etária, Índice de Massa Corporal, total de lesões, etiologia das lesões e presença de comorbidades;
- O tratamento convencional ou FLA, bem como o tempo de tratamento não afetaram as características macroscópicas das lesões relativas à presença e intensidade da dor, odor, borda das lesões, área perilesão e exsudato;
- O tratamento com a FLA aumentou o percentual de epitelização das lesões com 4, 8 ou 12 semanas de tratamento e com 8 semanas para o grupo controle;
- O tratamento convencional não afetou o tecido de granulação, enquanto que no grupo tratado com a FLA houve maior porcentagem de tecido de granulação com 12 semanas;
- Não houve diferença na área das lesões para os indivíduos do grupo convencional, enquanto que para o grupo tratado com a FLA houve redução na área das lesões decorridos 4 ou 8 semanas do tratamento;
- O tratamento com a FLA aumentou o percentual de indivíduos que tiveram redução na área das lesões; e
- O tratamento com a FLA não alterou o tempo para o fechamento das lesões/cura.

O conjunto dos resultados obtidos nesse estudo indicou que a utilização da fibrina leucoplaquetária autóloga favorece o processo de cicatrização/reparação de lesões crônicas vasculares na antecipação do desfecho de cura. Por se tratar de um tratamento de baixo custo e de performance potencialmente superior aos tratamentos convencionais, pode diminuir o quadro álgico dos indivíduos tratados, com conseqüente melhoria na qualidade de vida desses pacientes.

7. LIMITAÇÃO E PERSPECTIVAS

Durante o desenvolvimento desse estudo ocorreram algumas soluções de continuidade que causaram alterações no projeto inicial e se constituíram em limitações que podem ter impactado o estudo.

Inicialmente, a pandemia de COVID-19 impactou substancialmente no número de professores, servidores e estudantes que foram afastados das atividades presenciais no Hospital Universitário de Brasília pelo risco de contaminação por esta grave doença a redução no número de colaboradores. Tal fato afetou negativamente na condução da pesquisa, sobretudo no tempo de atendimento dos pacientes, mas também no abandono da pesquisa pelos pacientes mais expressivo no grupo controle.

Durante o processamento da FLA, observou-se que as amostras de fibrinas processadas apresentavam, para o mesmo volume de sangue coletado, variações nos aspectos macroscópicos tais como a coloração (tons variando de amarelo intenso ao branco) e o tamanho da malha obtida. Considerando que essas variações podem estar relacionadas às condições clínicas dos indivíduos, como a presença de comorbidades e outras causas, sugere-se a caracterização histológica e bioquímica das fibrinas para permitir estudos de correlação com os achados clínicos.

Sobre a obtenção da fibrina foi observada a importância do treinamento da equipe. No começo da pesquisa (janeiro/2020) e pela pouca experiência no manejo da fibrina, o coágulo de hemácias da fibrina não era completamente removido e a maior umidade da mesma possibilitava o acúmulo de exsudato e odor. Com o aprimoramento da técnica, a obtenção da fibrina tornou-se adequada e após poucas semanas, as feridas foram melhor manejadas com a fibrina.

Considerando estudos futuros com a fibrina leucoplaquetária sugere-se inserir no prontuário dos pacientes uma avaliação médica completa para permitir correlacionar os achados clínicos e laboratoriais com os resultados do estudo.

Considerando que nesta pesquisa, os pacientes de ambos os grupos com comprometimento arterial não tiveram boa resposta aos tratamentos recebidos, seria recomendável que essa etiologia seja inserida nos critérios de exclusão para novos estudos com FLA. Para tanto, a realização de exame de ITB (Índice Tornozelo Braquial) permitiria identificação de Doença Arterial Periférica (DAP), assim, seriam incluídos em pesquisa com FLA somente indivíduos com ITB entre os valores de 0,8 à 1,2, que são os considerados normais ou assintomáticos, e excluídos os indivíduos

com ITB menor que 0,7, que são os indivíduos com claudicação intermitente ou isquemia crítica, e também excluídos os indivíduos com ITB maior que 1,3, que são os indivíduos com calcificação arterial, conforme relatado no estudo de Pinto et al. 2018.

Considerando que a pandemia dificultou o desenvolvimento da pesquisa, sobretudo na redução drástica da equipe de colaboradores e do número de participantes previstos no cálculo amostral, é necessária a realização de novos estudos que considerem um maior número de participantes, maior tempo para o desfecho (cura das lesões) e análises histopatológicas para identificar o efeito da FLA nas células e tecidos.

Sugere-se também incluir assistentes sociais e nutricionistas na equipe multiprofissional, tendo em vista que os pacientes na sua maioria sobrevivem com a renda mínima e dependem de recursos financeiros para viabilizar o tratamento quanto ao deslocamento até a unidade de Estomaterapia, bem como para a alimentação e outras necessidades.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbade, Luciana Patrícia Fernandes; Lastória, Sidnei. Abordagem de pacientes com úlcera da perna de etiologia venosa. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 81, p. 509-522, 2006.
2. Almeida W. A., Ferreira A. M., Ivo M. L., et al.. Fatores associados à qualidade de vida de pessoas com feridas complexas crônicas. *Rev Fund Care Online* v.10, n.1, p.9-16. 2018. doi: <http://doi.org/10.9789/2175-5361.2018.v10i1.9-16>.
3. Anantula, K.; Annareddy, A. Platelet-rich fibrin (PRF) as an autologous biomaterial after an endodontic surgery: Case reports. *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences, India*, v. 5, n. 1, p. 49-54, 2016. doi: <https://doi.org/10.4103/2277-8632.178979>.
4. Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andía I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol.* 2006 May;24(5):227-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2006.02.010>. Epub 2006 Mar 15. PMID: 16540193.
5. Augustin M, Maier K. Psychosomatic aspects of chronic wounds. *Dermatol Psychosom.* 2003. doi: <https://doi.org/10.1159/000070529>.
6. Augustin M, Brocatti LK, Rustenbach SJ, Schäfer I, Herberger K. Cost-of-illness of leg ulcers in the community. *Int Wound J.* 2014 Jun;11(3):283-92. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.01089.x>. Epub 2012 Oct 1. PMID: 23020710; PMCID: PMC7950737.
7. Barros, M.P.L., et al. Caracterização de feridas crônicas de um grupo de pacientes acompanhados no domicílio. *Revista Interdisciplinar* v. 9, n. 3, p. 1-11, jul-set, 2016.
8. Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM, Everts PA, Wiczowski A. The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: new perspectives. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 Jun;13(7):1153-62. doi: <https://doi.org/10.2174/138920112800624373>. PMID: 21740376.
9. Biondo-Simões MLP, Alcantara EM, Dallagnol JC, Yoshizumi KO, Torres LFB, Borsato KS. Cicatrização de feridas: estudo comparativo em ratos hipertensos não tratados e tratados com inibidor da enzima conversora de angiotensina. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2006;33(2):74-8. doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-69912006000200004>.
10. Borges, Eline Lima. Tratamento tópico de úlcera venosa: proposta de uma diretriz baseada em evidências. 2005. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. doi: <https://doi.org/10.11606/T.22.2005.tde-12122005-110012>.
11. Borges, E. L.; Nascimento Filho, H. M; Pires júnior, J. F. Prevalência de lesões crônicas de município da zona da mata mineira (Brasil). *REME - Rev. Min. Enferm.* 22, e1143, 2018. doi: <https://doi.org/10.5935/1415-2762.20180074>.
12. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de condutas para tratamento de úlceras em hanseníase e diabetes / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 2. ed., rev. e ampl. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 92 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

(Cadernos de prevenção e reabilitação em hanseníase; n. 2) ISBN 978-85-334-1514-0.

13. Campbell LV, Graham AR, Kidd RM, Molloy HF, O'Rourke SR, Colagiuri S. The lower limb in people with diabetes. Position statement of the Australian Diabetes Society. *Med J Aust.* 2000 Oct 2;173(7):369-72. PMID: 11062793.
14. Camargo, Fernanda Missio et al. Fibrinas ricas em plaquetas, uma alternativa para regeneração tecidual: Revisão de Literatura. *Revista Saúde Integrada*, v. 6, n. 11-12, p. 133-143, 2013.
15. Choukroun J. et al. (2001) Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie* 42, 55–62.
16. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Mar;101(3):e56-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.011>. PMID: 16504852.
17. Cieslik-Bielecka A, Choukroun J, Odin G, Dohan Ehrenfest DM. L-PRP/L-PRF in esthetic plastic surgery, regenerative medicine of the skin and chronic wounds. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 Jun;13(7):1266-77. doi: <https://doi.org/10.2174/138920112800624463>. PMID: 21740368.
18. De Melo Lima, Maria Helena; Araujo, Eliana Pereira. Diabetes mellitus e o processo de cicatrização cutânea. *Cogitare Enfermagem*, 2013, 18.1. doi: <http://doi.org/10.5380/ce.v18i1.31323>.
19. De Oliveira, Beatriz Guitton Renaud Baptista et al. Caracterização dos pacientes com úlcera venosa acompanhados no Ambulatório de Reparo de Feridas. *Revista eletrônica de enfermagem*, v. 14, n. 1, p. 156-63, 2012. doi: <https://doi.org/10.5216/ree.v14i1.10322>.
20. de Oliveira LA, Borges TK, Soares RO, Buzzi M, Kückelhaus SAS. Methodological variations affect the release of VEGF in vitro and fibrinolysis' time from platelet concentrates. *PLoS One.* 2020 Oct 7;15(10):e0240134. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240134>. PMID: 33027285; PMCID: PMC7540869.
21. Dealey, Carol. In: *Cuidando de feridas: um guia para as enfermeiras*. São Paulo; Atheneu; 3 ed; 2008. 240 p. ilus, tab. ISBN 978-85-7454-096-2.
22. Díaz-Herrera MÁ, Martínez-Riera JR, Verdú-Soriano J, Capillas-Pérez RM, Pont-García C, Tenllado-Pérez S, Cunillera-Puértolas O, Berenguer-Pérez M, Gea-Caballero V. Multicentre Study of Chronic Wounds Point Prevalence in Primary Health Care in the Southern Metropolitan Area of Barcelona. *J Clin Med.* 2021 Feb 16;10(4):797. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10040797>. PMID: 33669397; PMCID: PMC7920417.
23. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Mar; 101(3):e37-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.008>. Epub 2006 Jan 19. PMID: 16504849.
24. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a

- gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors*. 2009 Feb;27(1):63-9. doi: <https://doi.org/10.1080/08977190802636713>. PMID: 19089687.
25. Dohan Ehrenfest DM. How to optimize the preparation of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF, Choukroun's technique) clots and membranes: introducing the PRF Box. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Sep;110(3):275-8; author reply 278-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.05.048>. PMID: 20727495.
 26. Dohan, David M.; Del Corso, Marco; Charrier, Jean-Baptiste. Cytotoxicity analyses of Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) on a wide range of human cells: The answer to a commercial controversy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 2007, 5.103: 587-593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.03.016>
 27. Dulmovits BM, Herman IM. Microvascular remodeling and wound healing: a role for pericytes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012 Nov;44(11):1800-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.06.031>. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22750474; PMCID: PMC3455116.
 28. Ehrenfest DM Dohan, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009 Mar;27(3):158-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>. Epub 2009 Jan 31. PMID: 19187989.
 29. Evangelista, D.G. *et al*. Impacto das feridas crônicas na qualidade de vida de usuários da estratégia de saúde da família. *Revista Enfermagem do Centro Oeste Mineiro*, v. 2, n. 2, p. 254-263, maio-ago, 2012. doi: <https://doi.org/10.19175/recom.v0i0.15>.
 30. Fabi S, Sundaram H. The potential of topical and injectable growth factors and cytokines for skin rejuvenation. *Facial Plast Surg*. 2014 Apr;30(2):157-71. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1372423>. Epub 2014 May 8. PMID: 24810127.
 31. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015 Sep 1;4(9):560-582. doi: <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0635>. PMID: 26339534; PMCID: PMC4528992.
 32. Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg*. 2004 Mar;28(3):321-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-003-7397-6>. Epub 2004 Feb 17. PMID: 14961191.
 33. Greer N, Foman NA, MacDonald R, Dorrian J, Fitzgerald P, Rutks I, Wilt TJ. Advanced wound care therapies for nonhealing diabetic, venous, and arterial ulcers: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013 Oct 15;159(8):532-42. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00006>. PMID: 24126647.
 34. Guimarães, Renato Vinícius Alves et al. Prevalência e caracterização das lesões crônicas no município da Região Metropolitana de Belo Horizonte-MG. Manuscrito. 2019.
 35. Gupta, Shivani et al. Chronic wounds: Magnitude, socioeconomic burden and consequences. *Wounds Asia*, v. 4, p. 8-14, 2021.

36. Halter JB, Musi N, McFarland Horne F, Crandall JP, Goldberg A, Harkless L, Hazzard WR, Huang ES, Kirkman MS, Plutzky J, Schmader KE, Ziemann S, High KP. Diabetes and cardiovascular disease in older adults: current status and future directions. *Diabetes*. 2014 Aug;63(8):2578-89. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0020>. PMID: 25060886; PMCID: PMC4113072.
37. Hopf HW, Ueno C, Aslam R, Burnand K, Fife C, Grant L, Holloway A, Iafrafi MD, Mani R, Misare B, Rosen N, Shapshak D, Benjamin Slade J Jr, West J, Barbul A. Guidelines for the treatment of arterial insufficiency ulcers. *Wound Repair Regen*. 2006 Nov-Dec;14(6):693-710. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2006.00177.x>. PMID: 17199834.
38. Irion, Glenn L. Feridas: novas abordagens, manejo clínico e atlas em cores. In: *Feridas: Novas abordagens, manejo clínico e atlas em cores*. 2012. p. 336-336.
39. Järbrink K, Ni G, Sönnnergren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, Car J. Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2016 Sep 8;5(1):152. doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0329-y>. PMID: 27609108; PMCID: PMC5017042.
40. Johnson JB, Broszczak DA, Mani JS, Anesi J, Naiker M. A cut above the rest: oxidative stress in chronic wounds and the potential role of polyphenols as therapeutics. *J Pharm Pharmacol*. 2022 Apr 20;74(4):485-502. doi: <https://doi.org/10.1093/jpp/rgab038>. PMID: 33822141.
41. Kazemi D, Fakhrjou A, Dizaji VM, Alishahi MK. Effect of autologous platelet rich fibrin on the healing of experimental articular cartilage defects of the knee in an animal model. *Biomed Res Int*. 2014;2014:486436. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/486436>. Epub 2014 Jun 17. PMID: 25028656; PMCID: PMC4083211.
42. Kirsner RS. The Wound Healing Society chronic wound ulcer healing guidelines update of the 2006 guidelines--blending old with new. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2016 Jan-Feb;24(1):110-111. doi: <https://doi.org/10.1111/wrr.12393>. PMID: 26663573.
43. Klassen A, van Haren EL, Cross K, Fan KL, Gibbons C, Hoogbergen MM, Longmire NM, Poulsen L, Sorensen JA, Squitieri L, Tsangaris E, van Alphen TC, van Dishoeck AM, Vasilic D, Pusic AL. International mixed methods study protocol to develop a patient-reported outcome measure for all types of chronic wounds (the WOUND-Q). *BMJ Open*. 2020 Mar 25;10(3):e032332. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032332>. PMID: 32217558; PMCID: PMC7170563.
44. Kobayashi M, Kawase T, Horimizu M, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. A proposed protocol for the standardized preparation of PRF membranes for clinical use. *Biologicals*. 2012 Sep;40(5):323-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2012.07.004>. Epub 2012 Jul 28. PMID: 22841724.
45. Kreling, Maria Clara Giorio Dutra et al. Perfil de portadores de feridas crônicas sob a ótica da enfermagem assistencial. *CuidArte, Enferm*, p. 67-73, 2021.

46. Lal BK. Venous ulcers of the lower extremity: Definition, epidemiology, and economic and social burdens. *Semin Vasc Surg.* 2015 Mar;28(1):3-5. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2015.05.002>. Epub 2015 May 8. PMID: 26358303.
47. Leal, Ermelindo C.; Carvalho, E. Cicatrização de feridas: o fisiológico e o patológico. *Revista Portuguesa de Diabetes*, v. 9, n. 3, p. 133-143, 2014.
48. Leal, Tassia de Souza et al. Percepção de pessoas com a ferida crônica. *Rev. enferm. UFPE on line*, v. 11, n. 3, p. 1156-1162, 2017. doi: <https://doi.org/10.5205/1981-8963-v11i3a13490p1156-1162-2017>.
49. Lee HJ, Choi BH, Jung JH, Zhu SJ, Lee SH, Huh JY, You TM, Li J. Maxillary sinus floor augmentation using autogenous bone grafts and platelet-enriched fibrin glue with simultaneous implant placement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Mar;103(3):329-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.03.010>. Epub 2006 Sep 1. PMID: 17321442.
50. Liedke DCF, Johann DA, Danski MTR. Consultório de enfermagem para tratamento de feridas em hospital de ensino. *Cogitare Enfermagem.* 2014;19(3):590-8. ISSN: 1414-8536.
51. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, Garcia J, Zaror C. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 25;(5):CD006899. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006899.pub3>. PMID: 27223580.
52. Ministério da Saúde. Estatuto do Idoso / Ministério da Saúde. – 2. ed. rev. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009. 70 p. – (Série E. Legislação de Saúde) ISBN 85-334-1059-X.
53. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde – Resolução N. 466 de 12 de dezembro de 2012 (240ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 11 e 12 de dezembro de 2012). Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
54. Monteiro, Vera Grácia Neumann et al. Influência dos aspectos clínicos e assistenciais na cronicidade das úlceras venosas. *Rev Enferm UFPE [Internet]*, p. 1256-64, 2013. doi: <https://doi.org/10.5205/reuol.3960-31424-1-SM.0705201314>.
55. Moore, Keith L.; Dalley, Arthur F.; Agur, Anne MR. *Anatomia Orientada Para a Clínica-7ª Edição*. Rio de Janeiro, 2014.
56. Moraschini V, Barboza ES. Effect of autologous platelet concentrates for alveolar socket preservation: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015 May;44(5):632-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.12.010>. Epub 2015 Jan 24. PMID: 25631334.
57. Mostow EN, Haraway GD, Dalsing M, Hodde JP, King D; OASIS Venus Ulcer Study Group. Effectiveness of an extracellular matrix graft (OASIS Wound Matrix) in the treatment of chronic leg ulcers: a randomized clinical trial. *J Vasc Surg.* 2005 May;41(5):837-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.01.042>. PMID: 15886669.
58. Nørholt SE, Hartlev J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Oct;45(10):1256-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.04.010>. Epub 2016 May 11. PMID: 27179556.

59. O'Donnell TF Jr, Lau J. A systematic review of randomized controlled trials of wound dressings for chronic venous ulcer. *J Vasc Surg.* 2006 Nov;44(5):1118-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.08.004>. PMID: 17098555.
60. Oliveira, Leonel Alves de. Caracterização morfológica e bioquímica da Fibrina C leucoplaquetária autóloga: perspectivas na aplicação clínica. 221 p. Tese (Doutorado – Doutorado em Ciências Médicas) – Universidade de Brasília, 2020. Acessado em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/39815>.
61. Pallua N, Wolter T, Markowicz M. Platelet-rich plasma in burns. *Burns.* 2010 Feb;36(1):4-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2009.05.002>. Epub 2009 Jun 21. PMID: 19541423.
62. Phillips CJ, Humphreys I, Fletcher J, Harding K, Chamberlain G, Macey S. Estimating the costs associated with the management of patients with chronic wounds using linked routine data. *Int Wound J.* 2016 Dec;13(6):1193-1197. doi: <https://doi.org/10.1111/iwj.12443>. Epub 2015 Mar 26. PMID: 25818405; PMCID: PMC7949824.
63. Pinto NR, Ubilla M, Zamora Y, Del Rio V, Dohan Ehrenfest DM, Quirynen M. Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study. *Platelets.* 2018 Jul;29(5):468-475. doi: <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1327654>. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28727481.
64. Posnett J, Franks PJ. The burden of chronic wounds in the UK. *Nurs Times.* 2008 Jan 22-28;104(3):44-5. PMID: 18293879.
65. Pristo, Ilanna. Cicatrização de feridas: fases e fatores de influência. *Acta Veterinaria Brasilica*, v. 6, n. 4, p. 267-271, 2012. doi: <https://doi.org/10.21708/avb.2012.6.4.2959>.
66. Raeder, K.; Jachan, D.; Lahmann, Prevalence and gender specific differences of chronic wounds in nursing home residents (2012–2018). *Deutscher Kongress für Versorgungsforschung (DKVF)*. sine loco [digital], 30.09.-01.10.2020. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2020. doi: <https://doi.org/10.1111/iwj.13486>.
67. Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. *Diabetes in America.* 1995;2:409–27.
68. Robson MC, Cooper DM, Aslam R, Gould LJ, Harding KG, Margolis DJ, Ochs DE, Serena TE, Snyder RJ, Steed DL, Thomas DR, Wiersma-Bryant L. Guidelines for the treatment of venous ulcers. *Wound Repair Regen.* 2006 Nov-Dec;14(6):649-62. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2006.00174.x>. PMID: 17199831.
69. Robson MC, Barbul A. Guidelines for the best care of chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 2006 Nov-Dec;14(6):647-8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2006.00173.x>. PMID: 17199830.
70. Rocha Júnior, Adeir Moreira et al. Modulação da proliferação fibroblástica e da resposta inflamatória pela terapia a laser de baixa intensidade no processo de reparo tecidual. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 81, p. 150-156, 2006.
71. Santos IC, Sobreira CM, Nunes EN, Morais MC. Prevalência e fatores associados a amputações por pé diabético [The prevalence and factors associated with diabetic foot amputations]. *Cien Saude Colet.* 2013 Oct;18(10):3007-14.

Portuguese. doi: <https://doi.org/10.1590/s1413-81232013001000025>. PMID: 24061027.

72. Silveira EA, Kac G, Barbosa LS. Prevalência e fatores associados à obesidade em idosos residentes em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: classificação da obesidade segundo dois pontos de corte do índice de massa corporal [Obesity prevalence and associated factors in the elderly in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil: obesity classification according to two cutoff points for body mass index]. *Cad Saude Publica*. 2009 Jul;25(7):1569-77. Portuguese. doi: <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2009000700015>. PMID: 19578578.
73. Soares, Sâmara Cassimiro et al. Úlceras de perna: tratamento e cicatrização. *Revista Médica Oficial do Hospital Universitário da UFJF*, v. 30, n. 2, p. 16-19, 2004.
74. Squizzato, Regina Helena, et al. Perfil dos usuários atendidos em ambulatório de cuidado com feridas. *Cogitare Enfermagem*, 2017, 22.1. doi: <https://doi.org/10.5380/ce.v22i1.48472>.
75. Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, Crossland M, Franz M, Harkless L, Johnson A, Moosa H, Robson M, Serena T, Sheehan P, Veves A, Wiersma-Bryant L. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen*. 2006 Nov-Dec;14(6):680-92. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2006.00176.x>. PMID: 17199833.
76. Su CY, Kuo YP, Tseng YH, Su CH, Burnouf T. In vitro release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF): a proposal to optimize the clinical applications of PRF. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Jul;108(1):56-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.02.004>. Epub 2009 May 17. PMID: 19451002.
77. Szpaderska AM, Egozi EI, Gamelli RL, DiPietro LA. The effect of thrombocytopenia on dermal wound healing. *J Invest Dermatol*. 2003 Jun;120(6):1130-7. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12253.x>. PMID: 12787144.
78. Takamori, Esther Rieko et al. Fibrina rica em plaquetas: preparo, definição da qualidade, uso clínico. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*, v. 6, n. 1, p. 118-124, 2018. doi: <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01044>.
79. Tavares, Ana Paula Cardoso; Da Silva, Eliane Pereira; Sá, Selma Petra Chaves. Impacto da úlcera de perna na qualidade de vida de idosos: uma revisão integrativa. *Revista Enfermagem Atual InDerme*, v. 78, n. 16, 2016. doi: <https://doi.org/10.31011/reaid-2016-v.78-n.16-art.360>
80. Tristão, F. S.; Padilha, M.A.S. Prevenção e tratamento de lesões cutâneas: perspectivas para o cuidado. Porto Alegre: Moriá, 2018.
81. Vieira, Fabricio Le Draper et al. Tratamento da osteonecrose mandibular medicamentosa usando a fibrina leucoplaquetária autóloga Dez meses de acompanhamento sem recidiva. *Abstract. ImplantNewsPerio*, v. 2, n. 1, p. 48-55, 2017.
82. Vieira CPB, Araújo TME. Prevalence and factors associated with chronic wounds in older adults in primary care. *Rev Esc Enferm USP*. 2018 Dec 20;52:e03415.

English, Portuguese. doi: <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2017051303415>. PMID: 30569961.

83. Wahl SM, Wong H, McCartney-Francis N. Role of growth factors in inflammation and repair. *J Cell Biochem.* 1989 Jun;40(2):193-9. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.240400208>. PMID: 2670976
84. Walshe C. Living with a venous leg ulcer: a descriptive study of patients' experiences. *J Adv Nurs.* 1995 Dec;22(6):1092-100. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.1995.tb03110.x>. PMID: 8675863.
85. Werdin F, Tenenhaus M, Rennekampff HO. Chronic wound care. *Lancet.* 2008 Nov 29;372(9653):1860-1862. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61793-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61793-6). PMID: 19041788.
86. Whitney J, Phillips L, Aslam R, Barbul A, Gotttrup F, Gould L, Robson MC, Rodeheaver G, Thomas D, Stotts N. Guidelines for the treatment of pressure ulcers. *Wound Repair Regen.* 2006 Nov-Dec;14(6):663-79. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2006.00175.x>. PMID: 17199832.
87. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>. PMID: 24141714.
88. Yotsu RR, Hagiwara S, Okochi H, Tamaki T. Case series of patients with chronic foot ulcers treated with autologous platelet-rich plasma. *J Dermatol.* 2015 Mar;42(3):288-95. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12777>. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25615024.
89. Yung YL, Fu SC, Cheuk YC, Qin L, Ong MT, Chan KM, Yung PS. Optimisation of platelet concentrates therapy: Composition, localisation, and duration of action. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol.* 2017 Jan 30;7:27-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.asmart.2016.11.003>. PMID: 29264271; PMCID: PMC5721920.

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: APLICAÇÃO TÓPICA DA FIBRINA LEUCOPLAQUETÁRIA AUTÓLOGA: PERSPECTIVAS NA REPARAÇÃO DE LESÕES CUTÂNEAS CRÔNICAS

Pesquisador: Selma Aparecida Souza Kuckelhaus

Área Temática: Novos procedimentos terapêuticos invasivos;

Versão: 2

CAAE: 15460119.6.0000.5558

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.611.291

Apresentação do Projeto:

Reapresentação do Projeto de pesquisa clínica sob o título "APLICAÇÃO TÓPICA DA FIBRINA LEUCOPLAQUETÁRIA AUTÓLOGA: PERSPECTIVAS NA REPARAÇÃO DE LESÕES CUTÂNEAS CRÔNICAS" a ser realizado no Ambulatório de Enfermagem em Estomaterapia (SAAE)/ENF/UnB/Hospital Universitário de Brasília.

Trata-se de um ensaio clínico aberto, controlado, randomizado, em paralelo para determinar o efeito da aplicação tópica da FLA em lesões crônicas de difícil cicatrização.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário

Determinar a curva de cicatrização de lesões cutâneas crônicas tratadas por 6 (seis) meses com uma cobertura semanal de fibrina leucoplaquetária autóloga (FLA).

Objetivo secundário

Avaliar o efeito da aplicação tópica da FLA no processo de reparação de lesões cutâneas crônicas.

Objetivos específicos

- Obter o perfil epidemiológico, clínico, hematológico e bioquímico dos indivíduos;
- Descrever as características macroscópicas das lesões (coloração, odor, purulência, comprometimento)

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** ceptm@unb.br

Continuação do Parecer: 3.611.291

tecidual, presença/ausência de crosta, tecido de granulação, exudato e epitélio);

- Avaliar e caracterizar por microscopia estrutural e ultraestrutural o processo de reparação tecidual (acantose, tecido de granulação, neovasculatura e anexos da pele).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os

riscos inerentes ao procedimento de coleta do sangue são: a) surgimento de hematomas e dor próximo ao local da coleta, deixando a região com aspecto arroxeadado e/ou amarelado; b) surgimento de edema no local do garroteamento e no local da venopunção. Apesar do risco, esses efeitos adversos costumam ser transitórios e possuem baixos índices de complicações, no entanto, ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável prestar o atendimento médico necessário caso qualquer destes efeitos adversos se manifestem nos participantes deste estudo. Quanto à coleta sanguínea, é possível que alguns pacientes apresentem alteração nos parâmetros hematológicos normais em decorrência da coleta semanal, no entanto, ressalta-se que os participantes serão monitorados periodicamente pelos exames laboratoriais e acompanhados pelo médico para minimizar os riscos, bem como serão orientados a reidratação periódica pós-punção. Considerando que o volume de sangue a ser coletado por semana (10 a 50 mL/paciente = 0,2% a 1,0% do volume total) é inferior ao permitido nas doações sanguíneas (450 mL/doador = 9% volume total), acredita-se que o risco de alterações hematológicas seja

10

pequeno, até porque o volume sanguíneo normal é recuperado pelo corpo em até 24 horas (Ministério da Saúde, 2019).

A FLA é uma membrana biológica de fácil obtenção em sistema fechado e estéril, a partir da coleta sanguínea do paciente que receberá a intervenção. Nessas condições, a técnica elimina os riscos de infecção cruzada advinda de substâncias exógenas, garantindo a aplicação tópica em lesões cutâneas.

Durante a aplicação da FLA serão tomadas precauções de assepsia e limpeza das bordas da ferida, sendo a aplicação da membrana com instrumental devidamente esterilizado, para reduzir o risco de contaminação, no entanto, apesar desses cuidados não é descartado o risco de contaminação ambiental. Também, até o momento não há relatos na literatura que o procedimento de aplicação da FLA cause dor, ardência ou desconforto aos pacientes, mas é possível que eventuais sintomas como esses possam ser observados em algum participante da pesquisa. Em ambos os casos, ressalta-se que os pacientes serão avaliados semanalmente por

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

Continuação do Parecer: 3.611.291

dermatologista vinculado ao hospital para orientar a conduta adequada bem como reconhecer sinais de infecção secundária.

As características hemostáticas da fibrina, o aporte de plaquetas e células de defesa no local da lesão contribuem na hemostasia, na eliminação de tecido necrótico e/ou agentes infecciosos, na proliferação do tecido de granulação, no surgimento de vasos sanguíneos e na re-epitelização; no conjunto, esses benefícios podem diminuir o tempo de cicatrização beneficiando diretamente os pacientes submetidos ao tratamento. Para evitar qualquer efeito sistêmico, apesar de não descrito na literatura e improvável, serão coletados mensalmente provas de coagulação (TTPA, TP, INR) bem como hemograma, função renal e hepática. Considerando o baixo custo para a obtenção da FLA e o alto custo das coberturas utilizadas nos curativos em pacientes com feridas crônicas, esse estudo poderá ter um impacto positivo na redução dos gastos hospitalares.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa delineado seguindo os aspectos éticos vigentes. O calculo amostral deixava dúvidas em relação a procedência dos dados para o calculo foi esclarecido. Os riscos e benefícios foram bem desenhados e esclarecem ao participante as possíveis dúvidas em relação a participação na pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores apresentaram os termos obrigatórios. O TCLE está atualizado e de acordo com as normas éticas vigentes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após análise do colegiado CEP/FM em reunião ordinária dia 25/09/2019 o projeto foi aprovado.

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_novo.pdf	16/09/2019 12:14:38	Antônio Carlos Rodrigues da Cunha	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1320603.pdf	01/09/2019 13:09:33		Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 3.611.291

Outros	CartaResposta.pdf	01/09/2019 13:07:19	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProtocolopesquisaFLAModificado.pdf	01/09/2019 13:03:47	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termoconcordanciainstitucional.pdf	11/06/2019 14:21:28	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termocienciainstituicaocoparticipante.pdf	11/06/2019 14:20:35	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	11/06/2019 13:57:01	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito
Outros	CurriculoAnaLuciadaSilva.pdf	11/06/2019 13:29:50	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito
Outros	CurriculoCarlosdosSantosKuckelhaus.pdf	11/06/2019 13:29:33	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito
Outros	CurriculoCiroMartinsGomes.pdf	11/06/2019 13:29:15	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito
Outros	CurriculoFlaviaZattarPiazera.pdf	11/06/2019 13:28:53	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito
Outros	CurriculoLeonelAlvesOliveira.pdf	11/06/2019 13:28:34	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito
Outros	CurriculoSelmaSouzaKuckelhaus.pdf	11/06/2019 13:28:00	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito
Outros	Cartaencaminhamento.pdf	08/05/2019 08:25:05	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termoinstituicaocoparticipante.pdf	08/05/2019 08:23:41	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termoinstituicaoproponente.pdf	08/05/2019 08:22:25	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoPesquisadores.pdf	08/05/2019 08:17:53	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.docx	06/05/2019 09:50:55	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito
Orçamento	Orcamento.doc	26/03/2019 23:37:25	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito
Cronograma	Cronograma.doc	26/03/2019 23:35:40	Selma Aparecida Souza Kuckelhaus	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.611.291

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

BRASILIA, 30 de Setembro de 2019

Assinado por:

**Antônio Carlos Rodrigues da Cunha
(Coordenador(a))**

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE



Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

O (a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto chamado APLICAÇÃO TÓPICA DA FIBRINA LEUCOPLAQUETÁRIA AUTÓLOGA: PERSPECTIVAS NA REPARAÇÃO DE LESÕES CUTÂNEAS CRÔNICAS, que busca um novo tratamento para as feridas da pele que são difíceis de curar. O objetivo desta pesquisa é: Determinar a curva de cicatrização de lesões cutâneas crônicas tratadas por 6 (seis) meses com uma cobertura semanal de fibrina leucoplaquetária autóloga (FLA) e a avaliar o efeito da aplicação tópica da FLA no processo de reparação de lesões cutâneas crônicas.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá, mas será mantido o mais rigoroso sigilo e omitidas quaisquer informações que permitam identificá-lo(a). A sua participação na pesquisa ocorrerá da seguinte:

- Quando o senhor vier fazer os curativos nas suas feridas o pesquisador vai coletar o seu sangue para conseguir uma membrana para cobrir a ferida;
- O pesquisador vai limpar a sua ferida, medir o tamanho dela e fotografar;
- Depois ele vai cobrir a ferida com a membrana retirada do seu sangue e proteger o curativo;
- Essa forma de tratar a ferida vai ser toda semana durante 6 (seis) meses, mas se a ferida sarar o senhor não precisará mais coletar o sangue;
- Depois o pesquisador vai fazer umas perguntas e anotar as respostas;
- O tempo gasto nesses procedimentos é de aproximadamente 40 minutos/semana;
- No início, no meio e no fim da pesquisa o pesquisador vai cortar um pedacinho de 3 mm na borda da ferida para estudar no microscópio.

No momento da coleta de sangue podem surgir as seguintes complicações: a) hematomas e dor próximo ao local da coleta, deixando a região com aspecto arroxado e/ou amarelado; b) Inchaço local. Apesar do risco, esses efeitos adversos costumam ser passageiros tendem a melhorar de forma rápida, no entanto, ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável prestar o atendimento médico necessário caso qualquer destes efeitos indesejáveis se manifestem nos participantes deste estudo.

Quanto à coleta de sangue, é possível que alguns pacientes apresentem anemia pela coleta semanal, no entanto, os participantes serão monitorados periodicamente pelos exames laboratoriais e acompanhados pelo médico para minimizar os riscos, bem como serão orientados a fazer hidratação oral após a retirada de sangue. Considerando que o volume de sangue a ser coletado por semana é inferior ao permitido nas doações de sangue, acredita-se que o risco de anemia seja pequeno, até porque o volume sanguíneo normal é recuperado pelo corpo em até 24 horas segundo o Ministério da Saúde do Brasil.

A Fibrina Leucoplaquetária Autóloga é uma membrana biológica de fácil obtenção a partir da coleta sanguínea do paciente. Nessas condições, a técnica estéril elimina os riscos de infecção cruzada vinda de substâncias externas.

Durante a aplicação da Fibrina Leucoplaquetária Autóloga serão tomadas precauções de limpeza das bordas da ferida, sendo a aplicação totalmente estéril, apesar desses cuidados não é descartado o risco de contaminação ambiental. Também, até o momento não há relatos que o procedimento cause dor, ardência ou desconforto aos pacientes, mas é possível que eventuais sintomas como esses possam ser observados. Em ambos os casos, ressalta-se que os pacientes serão



Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina

avaliados semanalmente por dermatologista vinculado ao hospital para orientar a conduta adequada bem como reconhecer sinais de infecção local. Para evitar qualquer efeito no sistema sanguíneo, apesar de não descrito na literatura e improvável, serão coletados mensalmente provas de coagulação bem como hemograma, exames para função dos rins e do fígado.

Informamos que o(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). A sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Faculdade de Medicina, podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de no mínimo cinco anos, após isso serão destruídos ou mantidos na instituição.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor entre em contato com a Profa. Selma Aparecida Souza Kückelhaus, na Faculdade de Medicina pelo telefone (61) 31071925 no horário comercial.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos pelo telefone: (61) 3107-1918 ou do e-mail cep@unb.br. O horário de funcionamento do CEP é de segunda a sexta de 8h30 às 12h30 e de 14h às 16h.

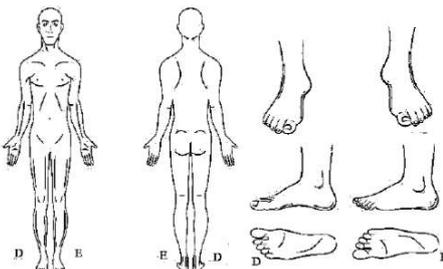
Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Brasília, ____ de _____ de _____

Nome e assinatura do (a) participante

Pesquisador(a) responsável

ANEXO C – Folha de Evolução de Ferida

 Serviço Ambulatorial de Enfermagem em Estomatoterapia EVOLUÇÃO DE FERIDA	Registro:	Sexo: () F () M	Data:	
	Nome:			
LOCALIZAÇÃO Marque o local da lesão com um X 	ETIOLOGIA <input type="checkbox"/> Pressão <input type="checkbox"/> Hipertensiva <input type="checkbox"/> Venosa <input type="checkbox"/> Arterial <input type="checkbox"/> Mista <input type="checkbox"/> Trauma <input type="checkbox"/> Diabética <input type="checkbox"/> Neuropática <input type="checkbox"/> Cirúrgica <input type="checkbox"/> Desconhecida <input type="checkbox"/> Outra: _____	CLASSIFICAÇÃO (exceto lesão por pressão) <input type="checkbox"/> Superficial <input type="checkbox"/> Espessura parcial <input type="checkbox"/> Espessura total Lesão por pressão <input type="checkbox"/> Lesão tecidual profunda <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Não estádiável		
EXSUDATO Quantidade: <input type="checkbox"/> Nenhum (0+/3+) <input type="checkbox"/> Pouco (1+/3+) <input type="checkbox"/> Moderado (2+/3+) <input type="checkbox"/> Intenso (3+/3+) Tipo: <input type="checkbox"/> Seroso <input type="checkbox"/> Sanguinolento <input type="checkbox"/> Serossanguinolento <input type="checkbox"/> Piossanguinolento <input type="checkbox"/> Purulento Cor: <input type="checkbox"/> Amarelo Claro <input type="checkbox"/> Amarelo <input type="checkbox"/> Verde <input type="checkbox"/> Castanho	ODOR Escala de Baker e Haig <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Característico <input type="checkbox"/> Fétido <input type="checkbox"/> Pútrido ÚLTIMA TROCA Data: _____ Local: _____	LEITO Desbridamento: <input type="checkbox"/> Mecânico <input type="checkbox"/> Instrumental <input type="checkbox"/> Autolítico <input type="checkbox"/> Enzimático Tipo de tecido: <input type="checkbox"/> Predominância de granulação <input type="checkbox"/> Predominância de epitelização <input type="checkbox"/> Predominância de esfacelo <input type="checkbox"/> Predominância de necrose <input type="checkbox"/> Predominância de hiperqueratose <input type="checkbox"/> Exposição de _____	BORDAS <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Irregular <input type="checkbox"/> Nivelada <input type="checkbox"/> Desnivelada <input type="checkbox"/> Aderida <input type="checkbox"/> Descolada <input type="checkbox"/> Unida <input type="checkbox"/> Contraída <input type="checkbox"/> Hidratada <input type="checkbox"/> Desidratada <input type="checkbox"/> Ressecada <input type="checkbox"/> Eritema <input type="checkbox"/> Tunelização <input type="checkbox"/> Queratose <input type="checkbox"/> Macerada <input type="checkbox"/> Fibrótica <input type="checkbox"/> Epibolia	PERILESÃO <input type="checkbox"/> Coloração normal <input type="checkbox"/> Hipocorada <input type="checkbox"/> Hiperpigmentação <input type="checkbox"/> Hiperemiada <input type="checkbox"/> Endurecida <input type="checkbox"/> Macerada <input type="checkbox"/> Edema <input type="checkbox"/> Hidratada <input type="checkbox"/> Desidratada <input type="checkbox"/> Ressecada <input type="checkbox"/> Descamativa <input type="checkbox"/> Eczema <input type="checkbox"/> Outros: _____
DOR Verificada por <input type="checkbox"/> Fácies de dor <input type="checkbox"/> Relato verbal Classificar de 0-10 Procedimento: <input type="checkbox"/> Durante o Procedimento Dia-a-dia: <input type="checkbox"/> Constante <input type="checkbox"/> Intermitente	SINAIS E SINTOMAS DE INFECÇÃO Cultura: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Data do resultado: ____/____/____	FATORES QUE PODEM COMPROMETER A CICATRIZAÇÃO <input type="checkbox"/> Tabagismo <input type="checkbox"/> Desidratação <input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> Anemia <input type="checkbox"/> Infecção <input type="checkbox"/> Renal <input type="checkbox"/> Câncer <input type="checkbox"/> Depressão <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Ansiedade/estresse <input type="checkbox"/> Hipertensão <input type="checkbox"/> Corticosteroides <input type="checkbox"/> Hiperlipidemia <input type="checkbox"/> Anti-inflamatórios <input type="checkbox"/> Incontinência <input type="checkbox"/> Antibióticos/ Antivirais <input type="checkbox"/> Obesidade <input type="checkbox"/> Não aderência ao tratamento <input type="checkbox"/> Alcolismo <input type="checkbox"/> Deficiências nutricionais Outros: <input type="checkbox"/> Doença Vascular	CONTROLE Realizar apenas se o paciente tiver HAS e/ou Diabetes PA: x mmHg Glicemia: mg/dl CONDIÇÃO DA FERIDA (Realizar a cada 15 dias) <input type="checkbox"/> Melhorou <input type="checkbox"/> Estagnada <input type="checkbox"/> Piora <input type="checkbox"/> Cicatrizada	
COBERTURA Primária: Secundária: Oclusão:		MENSURAÇÃO (Realizar a cada 7 dias) TAMANHO Comprimento: cm Largura: cm Profundidade: cm Área: cm		
REGISTRO FOTOGRÁFICO <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Nome da pasta do upload: _____				
OBSERVAÇÕES: _____ _____ _____ _____				

Modelo baseado na avaliação de feridas da ConvaTec 2009, adaptado para realidade do SAEB/HUB e elaborado por Vanessa Patrício. Revisado e corrigido por Ivone Kananda, Ana Lúcia e Fatima Sicca.

Assinatura/Matricula

ANEXO D – Régua de mensuração



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
SERVIÇO AMBULATORIAL DE ENFERMAGEM EM ESTOMATERAPIA



ANEXO IX

RÉGUA DE MENSURAÇÃO WOUNDDOC3 (2,32x2,31)

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Uso único
	Iniciais Paciente: _____																	
	Data: ____/____/____																	
	Localização: _____																	
	Ferida: _____																	

RÉGUA DE MENSURAÇÃO

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Uso único
SERVIÇO AMBULATORIAL DE ENFERMAGEM EM ESTOMATERAPIA SAEE-UnB/ENF/HUB																	
Ferida: _____ Localização: _____ Data: ____/____/____																	
Iniciais do Paciente _____																	



ANEXO E – Extrato do Procedimento Operacional Padrão (POP) do SAEE-HUB

<p>[...]</p> <p>Limpeza da lesão:</p> <p>10. Retirar o invólucro da parte superior do frasco de SF à 0,9% e perfurar com agulha 40x12 mm (somente um orifício).</p> <p>11. Utilizando técnica asséptica, abrir o pacote de curativo e de gazes estéreis. Posicionar os instrumentos que serão usados na finalização do curativo dentro de um dos lados do pacote (na horizontal), utilizando para isso uma das pinças que será usada para limpeza da lesão. Posteriormente, posicionar as pinças para limpeza da ferida na outra extremidade com o cabo (área de manipulação) voltado para fora.</p> <p>12. Calçar luvas de procedimento.</p> <p>13. Avaliar as características da lesão: bordas, tamanho, tipo de tecido presente, área perilesão, etc. Obs.: a avaliação é feita concomitantemente com a realização dos procedimentos.</p> <p>14. Irrigar o leito da ferida com o jato de SF a 0,9% morno. Obs.: deve ser utilizado soro na temperatura ambiente nas feridas com leito friável e oncológicas.</p> <p>15. Realizar limpeza da área perilesão, bordas e leito utilizando as pinças e gazes estéreis umedecidas com SF a 0,9% morno, em movimentos de sentido único (sempre de cima para baixo e da região menos contaminada para a mais contaminada), aproveitando todas as faces da gaze. Obs.: Não secar o leito da ferida.</p> <p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p>Justificativa:</p> <p>10. É necessário um jato com pressão contínua para melhor remoção de resíduos da ferida.</p> <p>11. Manter a organização no momento da execução do procedimento, assegurando a técnica asséptica.</p> <p>12. Proteção do enfermeiro durante a limpeza da lesão.</p> <p>13. A avaliação é indispensável para o acompanhamento da evolução cicatricial.</p> <p>14. A divisão celular no organismo humano ocorre à temperatura fisiológica de 37° C. Por isso, a ferida após a limpeza, demanda de 30 a 40 minutos para retornar a esta temperatura e 3 a 4 horas para atingir a velocidade normal de divisão celular.</p> <p>15. Promover o desbridamento e a retirada de fragmentos de tecido inviável, resíduos da cobertura anterior, excesso de exsudato, entre outros, presentes na área perilesão, bordas e leito da lesão. A limpeza realizada dessa forma previne a propagação de microrganismos.</p> <p>[...]</p>
--	---