

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP

Mariele Gobo de Oliveira

ESTUDO COMPARATIVO DE GEL DE PLAQUETAS *HOME MADE* VERSUS HIDROCOLÓIDE NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS CRÔNICAS DE ETIOLOGIA VENOSA

Botucatu - SP  
2011



MARIELE GOBO DE OLIVEIRA

**ESTUDO COMPARATIVO DE GEL DE PLAQUETAS *HOME MADE VERSUS*  
HIDROCOLÓIDE NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS CRÔNICAS  
DE ETIOLOGIA VENOSA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Pesquisa e Desenvolvimento: Biotecnologia Médica, como requisito a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof. Dra. Elenice Deffune

Botucatu

2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE

Gobo-Oliveira, Mariele.

Estudo comparativo de gel de plaquetas *home made versus* hidrocolóide no processo de cicatrização de úlceras crônicas de etiologia venosa / Mariele Gobo-Oliveira. – Botucatu, 2011

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2011

Orientadora: Elenice Deffune

Capes: 90400003

1. Biotecnologia. 2. Cicatrização de feridas. 3. Úlceras.

Palavras-chave: Cicatrização de feridas crônicas; Curativos bio-ativos; Gel de plaquetas; Hidrocolóide; Úlceras venosas.

*Dedicatória*



A minha família e aos queridos pacientes...

*Agradecimientos*



## **Agradecimentos**

Agradeço a Deus por cuidar de cada detalhe da minha vida e durante toda essa jornada.

Aos pacientes, que apesar de possuírem uma enfermidade que lhes priva de viver muitos momentos na vida, com um persistente sorriso se dispuseram a participar deste trabalho, compartilhando seus medos e esperanças. Nada seria possível sem a participação de vocês.

Aos meus pais, Antonio e Cleuza, que fizeram o impossível para que eu pudesse andar “com minhas pernas”, me encorajando a seguir em frente. Aos meus irmãos e minha cunhada Érica, por todo o amor e presença . A minha querida sobrinha Kamily, por tornar a vida mais leve, com seu jeito de criança.

Aos meus familiares: avó, tios e primos, em especial Tereza, minha tia-mãe, por todo suporte, carinho e atenção durante toda a minha vida.

A Ofélia e Luana, família que ganhei, pela força e incentivo.

Ao meu querido marido Luis pelo carinho, compreensão, paciência e por me animar diante de cada obstáculo.

A Prof. Dra. Elenice Deffune pela oportunidade que me concedeu, pelos seus ensinamentos e por me mostrar o mundo da pesquisa.

A Prof. Dra. Rosana Rossi pelo o apoio, participação e, mais do que isso, pela amizade.

Aos amigos do Laboratório de Engenharia Celular:

Josy, Priscila, Michele e Vitória: obrigada pela amizade, pela convivência maravilhosa que tivemos;

Henrique e Leandro por sempre estarem dispostos a fazer os curativos quando preciso.  
Obrigada meninos por cada tubo de pomada;

Flávia Alves sempre a disposição, pela ajuda em diversas etapas deste projeto;  
obrigada companheira de viagem;

Juliane, Daniel e Renato por todo companheirismo nesta caminhada;

Woner, por inúmeras vezes me ajudar e me ensinar as tecnologias;

Thaiane pela amizade desses anos, por participar da minha vida.

Aline Aun, Flavinha e Aline Descovo pela convivência e por, de alguma forma, fazerem parte deste projeto.

Ondina, por sempre estar pronta a resolver tudo! Muito obrigada.

Ao Departamento de Dermatologia, em especial a Dra Luciana Abbade pela realização das biópsias, mas também pela disponibilidade, atenção e ensinamento; e a Selma, do Bloco 1, por toda a ajuda.

A Illy, amiga de longa data, que sempre me indicou o caminho e me ajudou em cada passo deste trabalho.

Ao Departamento de Patologia, Marcos, José Carlos, em especial a Prof. Dra. Maria Domingues pela atenção prestada e pela avaliação dos resultados.

Ao Prof. Carlos Padovani, pela análise estatística.

Aos Funcionários do Hemocentro: Maria Elena, Parré, Dirce, Gilberto, Esmite, Cléo e Daniela, que participaram deste projeto, no contato com os pacientes.

A Janisse, secretária de Pós-Graduação, pela prontidão e disposição.

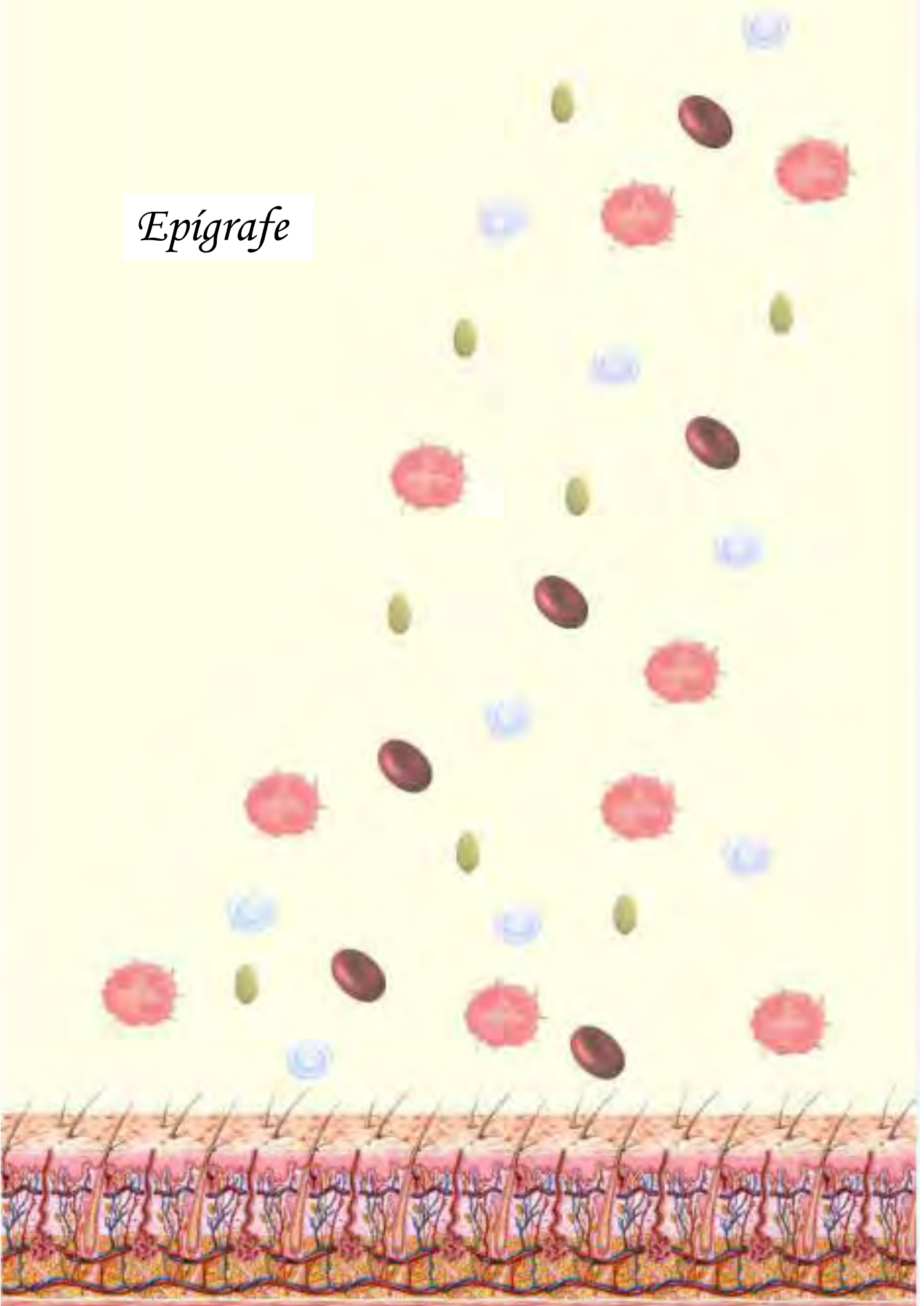
A Simone Ferreira, que participou deste projeto, no pouco tempo presente.

A Andréia Mesquita, amiga que me incentivou na realização deste trabalho. A Daia, Amanda e Jéssica, pela nova e importante amizade. Ao amigo Kebler Zaninella pela criatividade na arte.

A FAPESP, por conceder do auxílio, sem o qual não seria possível a realização deste trabalho.



*Epígrafe*



*“A cicatrização é uma questão de tempo,  
mas também de oportunidade”*

*Hipócrates*

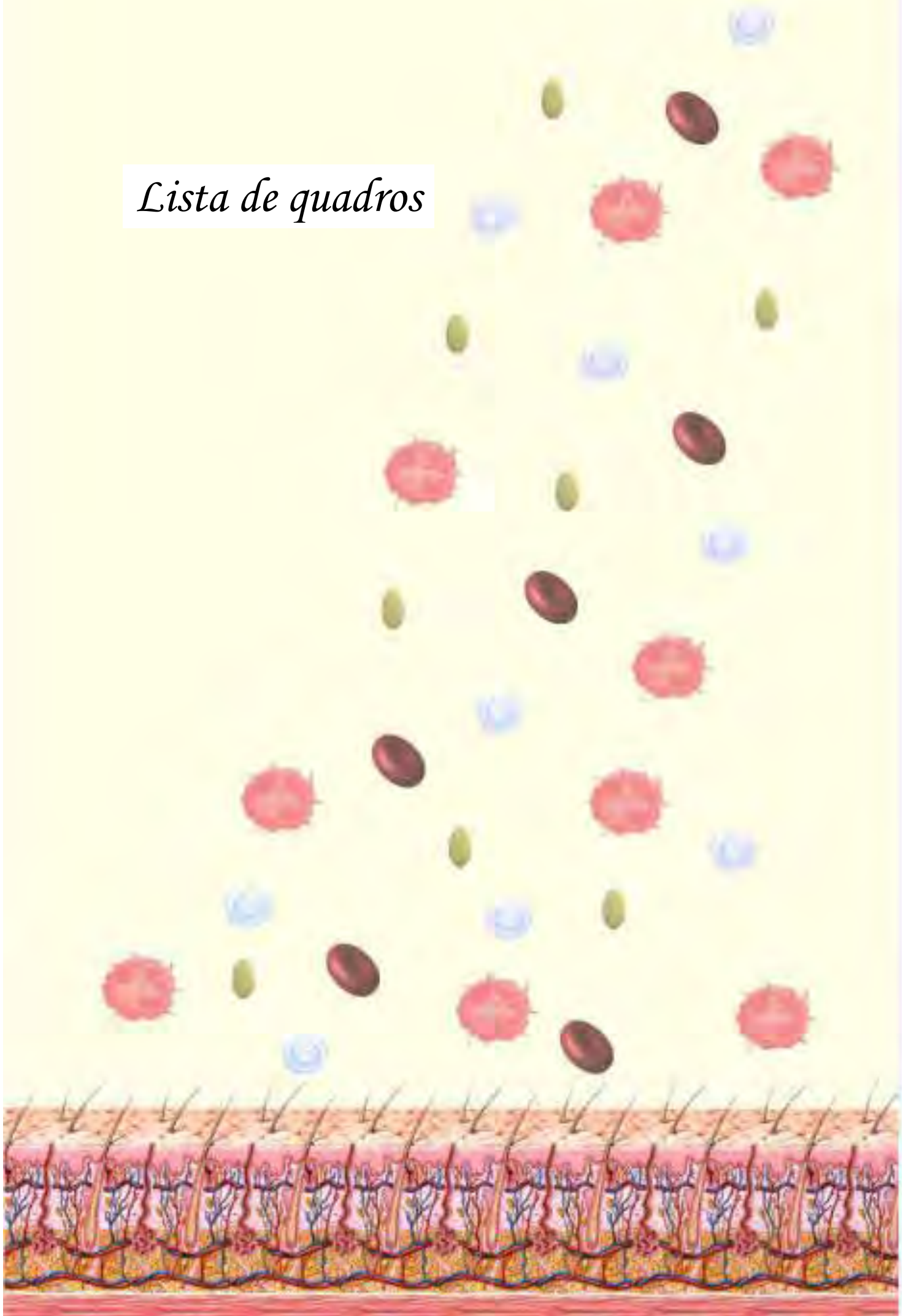
*Lista de figuras*



## Lista de Figuras

- Figura 1 – Apresentação do Gel de Plaquetas.....35
- Figura 2 – Curativo Hidrocolóide.....36
- Figura 3 – Demonstração da realização de ITB.....42
- Figura 4 – Demonstração da Biópsia por punch.....43
- Figura 5 – Modo de aplicação do gel de plaquetas *home made*.....44
- Figura 6 – Modelo de escala numérica de dor.....44
- Figura 7 – Representação fotográfica da utilização do software *Image J*.....45
- Figura 8 – Lesão nº 21 com colonização crítica, em uso de HC.....60
- Figura 9 – Lesão nº 12 com colonização crítica, em uso de GP.....60
- Figura 10 – Comparação do tecido de epitelização.....66
- Figura 11 – Inflamação crônica.....66
- Figura 12 – Morfologia dos vasos.....71
- Figura 13 – Morfologia da células.....72
- Figura 14 – Representação do processo de angiogênese.....73

*Lista de quadros*



## Lista de Quadros

- Quadro 1 – Valor dos produtos para tratamento de feridas.....32
- Quadro 2 – Distribuição dos pacientes do estudo segundo a etnia.....47
- Quadro 3 – Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária.....48
- Quadro 4 – Distribuição dos pacientes segundo história pregressa.....48
- Quadro 5 – Distribuição dos pacientes segundo o IMC.....49
- Quadro 6 – Distribuição dos pacientes segundo os antecedentes pessoais.....49
- Quadro 7 – Distribuição dos medicamentos de uso contínuo.....50
- Quadro 8 – Distribuição das lesões conforme o tempo de evolução.....50
- Quadro 9 – Distribuição das lesões segundo a localização.....51
- Quadro 10 – Características das lesões de acordo com o acrônimo TIME.....51
- Quadro 11 – Características perilesionais da lesões.....52
- Quadro 12 – Distribuição dos pacientes do estudo segundo a cor comparado com outras populações.....55
- Quadro 13 – Distribuição dos pacientes quanto a dor referida.....57
- Quadro 14 – Total de lesões acompanhadas, randomização e mensuração periódica (D0, D15, D30, D45, D60, D90) da área durante 90 dias.....58
- Quadro 15 – Distribuição dos pacientes/lesões, sexo, idade em anos, tempo de ferida em meses, tipo de randomização, tamanho da área inicial e final em cm<sup>2</sup> e porcentagem da redução de área.....61
- Quadro 16 – Observações clínicas dos produtos utilizados.....64
- Quadro 17 – Controle pré-tratamento de vascularização e celularidade em D0.....69
- Quadro 18 – Distribuição dos pacientes quanto a vascularização em D0 e D90 randomizados com HC.....70

- Quadro 19 – Distribuição dos pacientes quanto a celularidade em D0 e D90 randomizados com HC.....70
- Quadro 20 – Distribuição dos pacientes quanto a vascularização em D0 e D90 randomizados com GP.....70
- Quadro 21 – Distribuição dos pacientes quanto a celularidade em D0 e D90 randomizados com GP.....70

*Lista de tabelas*





## Lista de Tabelas

- Tabela 1 – Distribuição das lesões a partir de escore 1.....62
- Tabela 2 – Distribuição da redução, segundo o grupo aos 15 dias de acompanhamento.....63
- Tabela 3 – Distribuição da redução, segundo o grupo aos 30 dias de acompanhamento.....63
- Tabela 4 – Distribuição da redução, segundo o grupo aos 45 dias de acompanhamento.....63
- Tabela 5 – Distribuição da redução, segundo o grupo aos 60 dias de acompanhamento.....63
- Tabela 6 – Distribuição da redução, segundo o grupo aos 90 dias de acompanhamento.....63
- Tabela 7 – Distribuição da redução total, segundo os grupos randomizados.....64

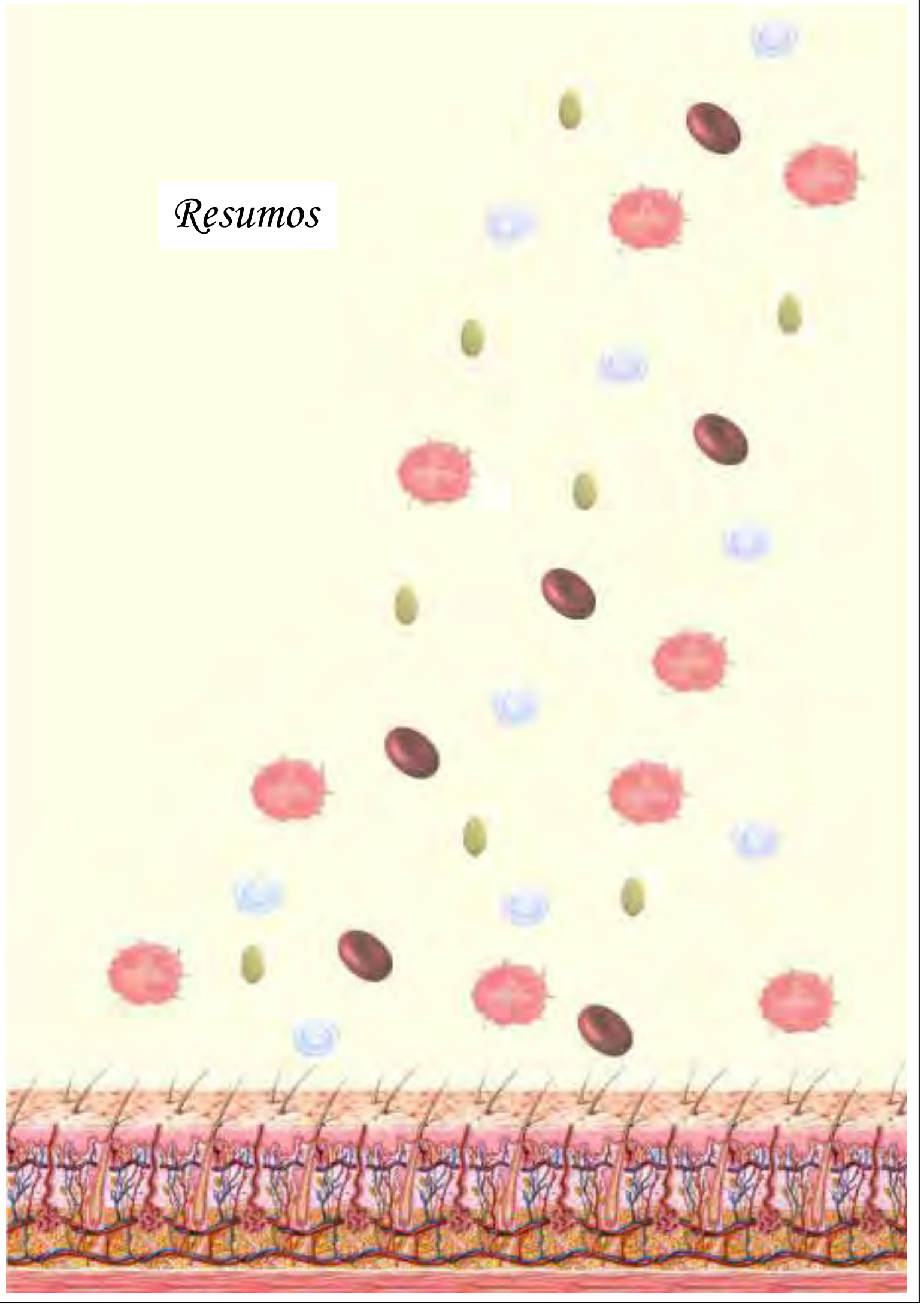
*Lista de gráficos*



## Lista de gráficos

- Gráfico 1 – Número de publicações por ano sobre “*treatment of venous ulcers*” .....23
- Gráfico 2 – Porcentagem da redução de área.....68

*Resumos*



Gobo-Oliveira, Mariele. Estudo comparativo do gel de plaquetas home made versus hidrocolóide no processo de cicatrização de úlceras crônicas de etiologia venosa. 2011. Dissertação (Mestrado em Pesquisa e Desenvolvimento: Biotecnologia Médica) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP.

## RESUMO

As úlceras venosas são impactantes e representam um grande desafio médico devido ao entrelaçamento de comorbidades e causas multifatoriais, sendo de suma importância o surgimento de inovações tecnológicas na abordagem terapêutica que sejam acessíveis aos seus portadores. Diante dessa realidade, este trabalho se propôs a abordar as úlceras venosas comparando um produto existente no mercado, Hidrocolóide (HC), com uma proposta *in house*, o Gel de Plaquetas (GP), através da diminuição da área, avaliação descritiva da vascularização e queixas referidas. Participaram do estudo 17 pacientes, perfazendo um total de 22 úlceras venosas que foram acompanhados durante 90 dias, utilizando um dos produtos citados, de acordo com o randomização, em associação com o uso de faixas elásticas. A distribuição do grupo, segundo a randomização foi de 13 lesões no grupo de hidrocolóide e 9 no grupo de gel de plaquetas. A média percentual de redução das áreas das feridas foi de 57,78% para hidrocolóide e de 53,45% para gel de plaquetas, não apresentando diferenças estatisticamente significativas. O desempenho dos produtos estudados apresentaram grande similaridade no percentual de redução de área, o que indica que é preciso um estudo amostral maior para evidenciar superioridade de um produto sobre o outro. Porém quando comparados, quanto ao menor tempo de acompanhamento (D15), o gel de plaquetas apresentou melhor desempenho, com redução maior do que o hidrocolóide em tempo reduzido semelhante. A análise histológica no momento pré e pós tratamento sugere que o GP atua de forma a estimular a regeneração dos tecidos (estroma coeso) e de forma mais definitiva (distribuição dos vasos difusa na derme reticular). O aspecto do fechamento da lesão é mais consistente quando comparado com os pacientes que usaram HC onde se observou a formação de uma fina epiderme frágil, observado nos cortes histológicos que mostraram uma distribuição dos vasos na derme papilar. Os cortes histológicos comprovaram a distribuição dos vasos topograficamente em áreas diferentes. Para as lesões tratadas com HC a vascularização permaneceu na derme papilar crescendo por alongação, não havendo registros, com o uso do marcador CD34, de neoangiogênese, já nas lesões tratadas com GP a distribuição da vascularização foi na derme reticular e hipoderme de forma difusa com arranjo coeso com múltiplas formações de vasos com 3 a 4 células endoteliais. Quanto as queixas referidas, no uso de hidrocolóide a mais importante foi e a de mau odor e apenas um paciente referiu dor fraca; no uso com gel de plaquetas a queixa mais importante foi a dificuldade de manipulação e também apenas 1 paciente referiu dor fraca.

**Palavras-chave:** feridas crônicas, úlcera venosa, curativo biológico, gel de plaquetas, hidrocolóide.

## ABSTRACT

Venous ulcers are striking and represent a major challenge due to the commingling of medical comorbidities and multifactorial causes, with the emergence of great importance to technological innovations in therapeutic approaches that are accessible to their patients. Given this reality, this study proposes to address venous ulcers comparing a product on the market, hydrocolloid (HC) with a proposed in-house, the Platelet Gel (GP), by decreasing the area and descriptive evaluation of vascularization complaints referred. The study included 17 patients, a total of 22 venous ulcers who were followed for 90 days, using one of the products listed, according to the randomization, in association with the use of compression elastic. The distribution of the group, according to randomization was 13 injuries in the hydrocolloid group and 9 in the group of platelet gel. The average percentage reduction of wound areas was 57.78% for hydrocolloid and 53.45% for platelet gel, showing no statistically significant differences. The performance of the products studied showed great similarity in the percentage of area reduction, which indicates that it is necessary to study a larger sample to demonstrate the superiority of one product over another. But when compared, for the shortest time of follow-up (D15), the platelet gel performed better, with greater reductions than the hydrocolloid in a short time like that. Histological analysis in the D0 and D90 of the treatment suggests that the GP acts to stimulate the regeneration of tissues (stroma together) and more definite form (diffuse distribution of vessels in the reticular dermis). The appearance of the closure of the injury is more consistent when compared with patients who used HC we observed the formation of a thin skin, fragile, observed in histological sections showed that a distribution of vessels in the papillary dermis. Histological sections confirmed the distribution of vessels in geographically different areas. For lesions treated with HC vascularization remained in the papillary dermis growing by elongation, with no records, using the marker CD34, neoangiogenesis, and in the lesions treated with the GP distribution of vascularization was in the reticular dermis and hypodermis with diffusely cohesive arrangement with multiple formations of 3-4 vessels with endothelial cells. As for the complaints mentioned in the use of hydrocolloid and the most important was a bad odor and only one patient reported pain weak; use platelet gel with the most important complaint was the difficulty of handling and also only 1 patient reported pain weak.

**Key words:** chronic wounds, venous ulcers, biological dressing, platelet gel, hydrocolloid.

# *Sumário*



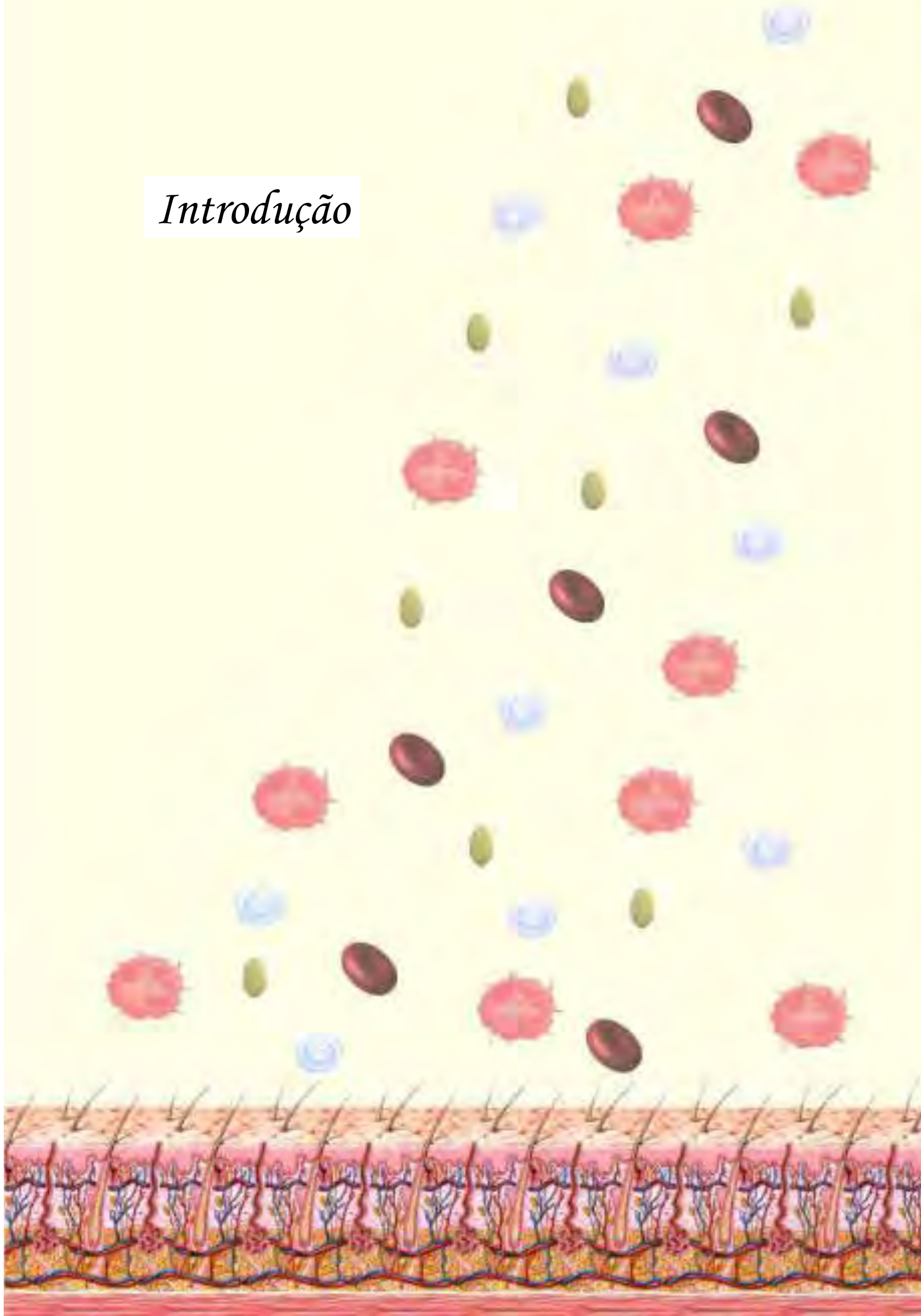
## Sumário

Lista de figuras  
Lista de quadros  
Lista de tabelas  
Lista de gráficos  
Resumo/Abstract

1. Introdução.....	23
1.1 Pele.....	24
1.2 Cicatrização.....	25
1.3 Úlcera Venosa.....	26
1.4 <i>Guidelines</i> para tratamento de úlcera venosa.....	28
1.5 Gel de Plaquetas home made.....	33
1.6 Hidrocolóides.....	35
1.7 Justificativa.....	36
2. Objetivos.....	39
3. Métodos e Casuística.....	41
3.1 Tamanho amostral.....	41
3.2 Procedimentos Éticos.....	42
3.3 Coleta de dados.....	42
3.4 Índice tornozelo-braquial.....	42
3.5 Randomização.....	42
3.6 Fotografia.....	43
3.7 Biópsia por <i>punch</i> .....	43
3.8 Terapia tópica.....	43
3.9 Presença de dor relacionada a úlcera.....	44
3.10 Indicadores de monitoramento.....	45
3.11 Análise estatística.....	47
3.12. Casuística.....	47
4. Resultados e Discussão.....	54
5. Conclusões e Perspectivas.....	75
6. Referências.....	78
7. Apêndices	
8. Anexos	

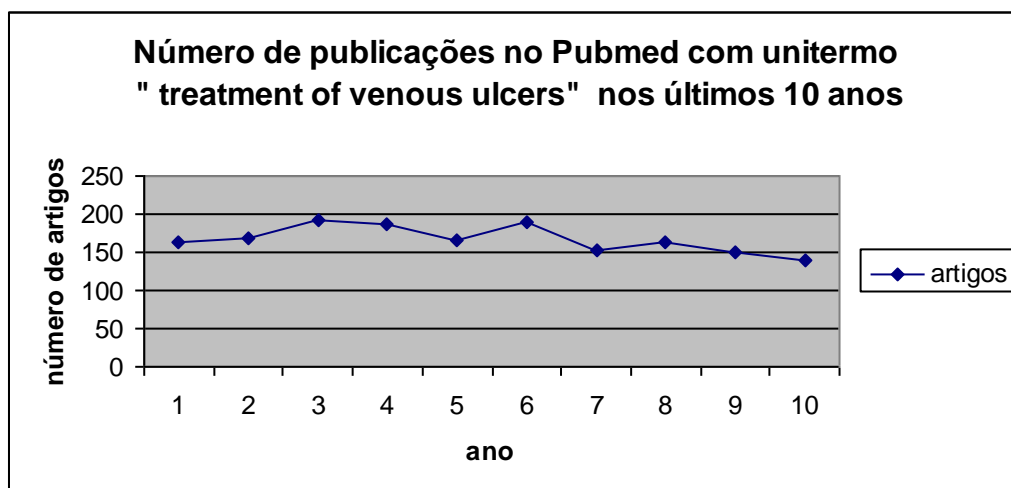


*Introdução*



## 1. Introdução

A preocupação com o fechamento de feridas é bíblico. O homem sempre buscou uma maneira para cicatrizar suas feridas. Isto não tem mudado ao longo dos anos. Apesar da multiplicidade de produtos disponíveis no mercado, o fato das feridas crônicas possuírem na sua etiopatogenia fatores multicausais, as torna foco de pesquisa constante. Uma revisão de literatura especializada com os termos *treatment of venous ulcers*, nos últimos 10 anos, na base de dados *Pub Med* identificou-se 1674 artigos publicados. Já no início de 2011, até o dia 15 de janeiro, 9 artigos foram publicados em revistas indexadas. A maioria deles, abordando inovações e novas propostas terapêuticas para o tratamento de úlceras venosas. O gráfico abaixo representa a evolução e o interesse, na literatura especializada, sobre tema tão antigo, polêmico e de difícil abordagem terapêutica.



Fonte: Pubmed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Acessado em 15/01/2011)

**Gráfico 1** – Número de publicações por ano sobre *treatment of venous ulcers*

Tendo em vista o interesse no tratamento de úlceras venosas crônicas (UV) e o impacto sobre a saúde pública, este projeto de pesquisa se propôs a abordar as UV comparando um produto de mercado com uma proposta *in house* iniciando esta abordagem por uma revisão sobre a pele, a cicatrização, as úlceras venosas, *guidelines* para tratamento de UV além de uma abordagem sobre os dois produtos propostos para este estudo: gel de plaquetas e o hidrocolóide.

## 1.1 Pele

A pele é um órgão de revestimento do corpo. Sua superfície mede, aproximadamente, 1,50m<sup>2</sup> e é responsável por 16% do peso corporal. É constituída pela epiderme, derme e tecido subcutâneo, composta por tipos de tecidos diferentes e têm funções distintas.

A epiderme tem função de manter a integridade e atuar como barreira física. É uma camada fina, deriva do folheto embrionário ectoderma. É avascular e consiste em camadas organizadas de epitélio estratificado definidas pelas alterações que envolvem a formação da queratina, que são: basal, espinhosa, granulosa e córnea. As principais células presentes são os queratinócitos, que constituem a barreira física. Outras células são os melanócitos (protegem as células em mitose contra os efeitos lesivos dos raios ultravioletas sobre o DNA), células de Langerhans (agem no sistema imune) e as células de Merkel (função sensorial). A derme tem função de oferecer resistência, suporte sanguíneo e oxigênio. Deriva do folheto embrionário mesoderma e é formada por duas camadas: papilar e reticular. Contêm vasos sanguíneos, folículos pilosos, vasos linfáticos, glândulas sebáceas e sudoríparas. É composta por fibroblastos, colágeno e fibras elásticas. O colágeno é o elemento mais abundante, fabricado principalmente pelos fibroblastos. O tecido subcutâneo é composto por tecido adiposo e conjuntivo, além de grandes vasos sanguíneos, nervos e vasos linfáticos. Está envolvido na termorregulação, provisão de energia, reserva nutricional e papel cosmético<sup>1,2,3</sup>.

A pele exerce diversas funções, como:

- Proteção;
- Sensação;
- Equilíbrio hídrico;
- Regulação da temperatura;
- Produção de vitamina D;
- Resposta imune<sup>4,1,5</sup>.

Quando a pele sofre uma solução de continuidade que forme qualquer lesão, é denominada de ferida. Pode ser causada por trauma, intencional, isquemia e pressão. Temporalmente, as feridas podem ser classificadas como agudas e crônicas<sup>6</sup>.

As feridas agudas são aquelas onde ocorre a ruptura de vasos sanguíneos que levam ao desencadeamento imediato do processo cicatricial. Incluem as feridas cirúrgicas e traumáticas, como as queimaduras. Ocorrem em pessoas de todas as idades e geralmente cicatrizam sem complicações<sup>7</sup>.

As feridas crônicas são as que não cicatrizam em até 6 semanas e são caracterizadas por defeito na remodelação da MEC, falta de re-epitelização e inflamação prolongada. Na verdade todas as feridas crônicas iniciam como feridas agudas, como bolhas, pequenos hematomas. Mas a patologia de base retarda tanto os efeitos agudos do processo de cicatrização que outros fatores, como infecção e isquemia, começam a alterar o ambiente celular e molecular, não prosseguindo para a cura. Dessa forma, nas feridas crônicas não há proliferação celular normal nas margens, provavelmente através da inibição de apoptose nas populações de queratinócitos e fibroblastos. Os fluidos, entre feridas agudas e crônicas, são diferentes bioquimicamente; os de feridas crônicas retardam a proliferação de células como queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais, tendo efeito negativo na cicatrização. Possuem também vitronectina e fibronectina extensivamente degradadas, o que pode impedir a adesão celular<sup>8</sup>. Dessa forma, sua abordagem deve ser diferenciada das feridas agudas, pois seu micro-ambiente apresenta grandes particularidades.

## **1.2 Cicatrização**

A cicatrização é complexa e engloba organização das células, sinais químicos e matriz extracelular para reparar o tecido. Inicia-se imediatamente após o tecido cutâneo sofrer solução de continuidade e, não havendo obstáculos, segue uma seqüência cronológica específica, composto por três fases: a primeira é a inflamatória, seguida pela proliferativa e, posteriormente, pela fase de maturação<sup>9,1</sup>.

A fase inflamatória caracteriza-se pelo extravasamento sanguíneo que preenche a área lesada com plasma e elementos celulares, principalmente as plaquetas que formam o tampão rico em fibrina, que além de atuarem na hemostasia e formar uma barreira contra a invasão de microrganismos, organiza matriz celular provisória. Essa fase ocorre por um período de 3-6 dias e apresenta os sinais típicos da inflamação como dor, rubor, calor, edema. A fase proliferativa compreende reepitelização, fibroplasia e angiogênese, que compõem o chamado tecido de granulação, que representa esta fase, responsável pela ocupação do tecido

lesionado. A característica granular se deve a presença de novos capilares neoformados essenciais ao processo de reparo. A fase de maturação ou de remodelamento é marcada por maturação dos elementos a alterações na matriz extracelular, ocorrendo o depósito de proteoglicanas e colágeno. As principais citocinas envolvidas nessa fase são: fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina (IL-1), PDGF e TGF-  $\beta$  produzidas pelos fibroblastos, além das produzidas pelas células epiteliais<sup>9,10</sup>.

No entanto, diversos fatores podem interferir no processo de cicatrização, podendo ser locais e sistêmicos. São fatores locais: pressão excessiva sobre o local da ferida, ambiente seco, traumatismo, edema, infecção, necrose e incontinência urinária e fecal; e os fatores sistêmicos mais importantes são: idade, biotipo, doenças crônicas, insuficiências vasculares, imunossupressão, radioterapia e condições nutricionais<sup>1</sup>. Tais fatores causam um desvio na seqüência do processo de cicatrização, cronificando a fase inflamatória, o que pode resultar na perpetuação de um processo agudo<sup>4</sup>.

### **1.3 Úlcera venosa**

A Insuficiência venosa crônica (IVC) é uma doença comum com impacto significativo na qualidade de vida. Uma de suas conseqüências mais importantes é a úlcera venosa, de alta prevalência entre as feridas crônicas, definida como “defeito da pele em toda a sua espessura, mais freqüente na região do tornozelo, que falha em cicatrizar espontaneamente e é causada pela doença venosa crônica”<sup>11</sup>.

Fisiologicamente, para que ocorra o retorno venoso, vários fatores são necessários: uma bomba central, uma bomba venosa periférica, um gradiente de pressão e veias/válvulas venosas competentes. Em condições normais, ocorre uma diminuição na pressão das veias na parte inferior da perna durante a atividade da bomba muscular da panturrilha. Quando a pressão não cessa durante a deambulação, há a hipertensão venosa. Existe consenso que essa é a condição mais comum do aparecimento da úlcera venosa. Também pode estar associada ao acúmulo de líquido e depósito de fibrina interferindo na nutrição dos tecidos, levando a deficiência de suprimento de oxigênio e conseqüente ulceração<sup>12,13</sup>.

As UV possuem aspecto granuloso, bordas lisas e irregulares, com exsudação de moderada a intensa. Localizam-se, geralmente, na parte medial da região inferior da perna, superior ao maléolo medial. No decorrer dos tempos, a hipertensão venosa afeta a micro-circulação, causando danos às paredes aumentando a permeabilidade dos mesmos, permitindo a liberação de substâncias deletérias do seu interior para a pele, ocasionando as alterações cutâneas circundantes, como edema, atrofia branca, maceração, dermatite ocre, lipodermoesclerose. As úlceras venosas são menos dolorosas do que as feridas de comprometimento arterial<sup>14,1</sup>.

Suas características mais relevantes são a cronicidade e a recidiva. Shiman *e cols*<sup>12</sup> mostraram que, quanto a cronicidade, 35% dos pacientes com úlceras tiveram ulcerações por mais de 5 anos; e quanto a recidiva, quando comparadas com as úlceras de perna não venosas, as venosas apresentam recorrência em 72% enquanto as demais 45%.

Devido a essas características, o tratamento das UV geram fator de impacto socio-econômico muito importante acarretando gastos não só ao indivíduo mas a todo o sistema público. Takahashi<sup>15</sup>, expôs que o custo de uma ferida é estimado em US\$ 1.100-2.800. Abbade *e cols*<sup>16</sup> avaliou as condições laborativas de 120 pacientes portadores de úlcera venosa com idade média de 57 anos tendo constatado que 35% deles eram aposentados, 2,5% recebiam auxílio-doença e 4,2% se encontravam desempregados enquanto que 16,1% estavam afastados do trabalho devido à úlcera.

Estes dados evidenciam o impacto da ferida na vida das pessoas, destacando que o custo da doença, nestes casos, vai muito além do custo econômico. Há que se valorizar o custo social e o impacto das UV na qualidade de vida dos indivíduos. O impacto das lesões crônicas sobre a saúde social do indivíduo tem sido uma preocupação mais recente na literatura médica. As conseqüências mais freqüentes na vida do indivíduo são: isolamento social e prostração, devido principalmente a dor e ao odor, alterações do sono pelo desconforto, pela dor levando à baixa-auto-estima e sedentarismo acarretando depressão e desestímulo à vida.

#### **1.4 *Guidelines* para tratamento de úlcera venosa**

Dada a sua complexidade e importância, além da multiplicidade de profissionais envolvidos no tratamento de úlceras venosas, foram formulados *guidelines* para a abordagem terapêutica, dividido em 8 categorias<sup>17</sup>:

1. Diagnóstico;
2. Compressão;
3. Controle de infecção;
4. Preparação do leito da ferida;
5. Curativos;
6. Cirurgia;
7. Agentes adjuvantes (tópicos, sistêmicos);
8. Manutenção em longo prazo.

Os *guidelines* propostos por Robson *e cols* foram precedidos de minuciosos levantamentos e estudos do tipo meta-análise em base de dados do *Pub Med*, *Medline*, *Embase*, e *The Cochrane Database Foundation* levando em consideração análises estatísticas, reuniões de consenso, trabalhos clínicos randomizados, trabalhos de revisão publicados em revistas indexadas, série de casos clínicos, revisões retrospectivas, estudos experimentais entre outros.

Os protocolos padronizados são especificados de forma detalhada considerando cada uma das oito etapas da abordagem, desde o diagnóstico até a manutenção do tratamento em longo prazo.

Quanto ao *diagnóstico*, o objetivo é de identificar a existência de doença arterial associada à doença venosa. Muitas abordagens têm sido realizadas, como os exames invasivos e não-invasivos e história clínica, sendo importante entender como foi feito o diagnóstico e as limitações do método<sup>17</sup>.

Na avaliação da contribuição da *compressão* dentro do universo terapêutico de UV, identifica-se que a compressão elástica é uma medida para diminuir a hipertensão venosa. Age na macro-circulação aumentando o retorno venoso profundo, diminuindo o refluxo patológico na deambulação e aumentando o volume da ejeção durante a ativação dos músculos da panturrilha; age também na micro-circulação diminuindo a saída dos líquidos e macromoléculas dos capilares e vênulas para o interstício, podendo estimular também a atividade fibrinolítica<sup>18</sup>. Em estudo de revisão sistemática, Borges *e cols*<sup>19</sup> concluíram que é primordial o uso da terapia de compressão no tratamento da úlcera venosa, uma vez que a mesma aumenta a taxa de cicatrização, quando comparado com o tratamento sem compressão. É estimado que uma percentagem de redução da área da ferida maior que 30% ocorra nas primeiras duas semanas de tratamento.

O *controle de infecção* é etapa de grande relevância dentro dos protocolos. O processo infeccioso inicia-se com a presença do microrganismo, prossegue com a aderência destes à superfícies epiteliais, não havendo combate a essa aderência, é iniciado o processo de invasão e multiplicação. As feridas crônicas são colonizadas, o que não retarda o processo de cicatrização, mas o tempo longo e a presença de tecido necrótico predispõem a infecção<sup>20</sup>. Dessa forma, é primordial remover os tecidos necróticos e desvitalizados, pois o tecido necrosado é carregado com bactérias e o desvitalizado prejudica a habilidade do organismo de combater infecções. Para tanto deve se realizar o desbridamento que objetiva a remoção destes tecidos, deixando o leito em condições favoráveis para a cicatrização. Os tipos de desbridamento são classificados como: instrumental, mecânico, autolítico e químico<sup>21,22</sup>.

É visível que os métodos utilizados para o controle de infecção são colaboradores do processo de *preparação do leito*, que permite definir os passos envolvidos no tratamento das feridas crônicas e compreender os problemas clínicos subjacentes ao problema. Esta prática aborda todos os componentes críticos e considera o estado geral de saúde do paciente, buscando como estes podem interferir na cicatrização. O objetivo é garantir a formação do tecido de granulação de boa qualidade que leve à cicatrização naturalmente ou através de enxertos. A conduta local envolve: fase de desbridamento, controle do exsudato e resolução do desequilíbrio bacteriano<sup>8</sup>. Dada a importância da preparação do leito, especialistas desenvolveram em 2002 uma forma de avaliação mais profunda que desde então são uma



ferramenta valiosa para a avaliação das feridas crônicas. Seguem a sigla TIME, onde as letras indicam:

- . T para o tecido: não viável ou deficiente;
- . I para a infecção / inflamação;
- . M (moist) para o equilíbrio da umidade;
- . E (edge) para borda, não avançada ou prejudicada<sup>23</sup>.

A escolha do tipo de cobertura para cada ferida depende de cada fase da preparação do leito. Atualmente há muitos tipos de coberturas disponíveis no mercado e para que a escolha seja a certa, é necessário avaliar a ferida. Em 1982, Turner definiu que o *curativo* ideal deveria:

- Manter umidade entre ferida/cobertura;
- Remover o excesso de exsudato;
- Permitir troca gasosa;
- Proporcionar proteção contra infecção;
- Ser isento de partículas e contaminantes;
- Permitir remoção sem causar traumas<sup>21</sup>.

Na busca por produtos de eficácia na cicatrização, a interface com novas especialidades têm surgido. A Bioengenharia é uma delas, onde é aplicado os princípios da engenharia e das ciências da vida no desenvolvimento de substitutos biológicos para restaurar, manter ou melhorar a função dos órgãos ou tecidos<sup>24</sup>. A partir dela, muitos produtos para pele têm sido lançados, que são classificados em 1ª geração: produtos com base na terapia sem células-tronco, enxertos e transplantes; e de 2ª geração: produtos baseados em células-tronco<sup>25</sup>. Esses produtos podem ainda ser subdivididos como:

- Interativos (1ª geração)

São coberturas que interagem com o leito da ferida e levam a redução da dor, protegem de infecções, controlam exsudato, promovem desbridamento, a hemostasia e preenchimento de espaços cavitários. São exemplos: fitoterápicos, enzimas (papaína, colagenase), e semi-oclusivos como hidrocolóides, hidrogéis, carvão ativado, entre outros<sup>26</sup>.

- Bio-ativos (1ª geração)

São coberturas feitas a partir de biomateriais, incluindo produtos de engenharia tecidual com derivados naturais ou artificiais. Normalmente combinam polímeros e por serem parte de matriz de tecido natural, agem ativamente na cicatrização e na formação de novos tecidos<sup>27</sup>. A aplicação de fatores de crescimento tem sido realizada com maior frequência baseando-se no pressuposto de que as feridas crônicas possuem uma desordem celular, resultado em escassez dos fatores de crescimento exigidos para a cicatrização normal<sup>8</sup>.

Um produto disponível comercialmente é o Regranex®. Trata-se de um gel límpido, que contém 0,01% do princípio becaplermin®, que é um fator de crescimento derivado de plaquetas-BB humano recombinante, produzido por tecnologia de recombinação do DNA. Estimula o crescimento celular e auxilia o crescimento do tecido normal para a cicatrização. É utilizado principalmente para o tratamento de úlceras neuropáticas provenientes do *Diabetes Mellitus* com a finalidade de promover a granulação<sup>28</sup>.

Desde 2003 o Laboratório de Engenharia Celular do Hemocentro de Botucatu vem desenvolvendo técnicas de padronização da forma farmacêutica de três produtos (não disponíveis comercialmente): cola de fibrina, gel mix e gel de plaqueta, obtidos a partir de plasma fresco congelado (PFC) e do concentrado de plaquetas (CP) colhidos e validados como hemocomponentes de uso intravenoso, respeitando desta forma, todos os quesitos legais explicitados na RDC153/2004. Através da liberação de fatores de crescimento e de proteínas cicatrizantes, modulam a resposta inflamatória levando à reparação tecidual.

- Terapia com células (2ª geração)

- 

Os produtos de terapia celular também são chamados de substitutos biológicos da pele, são elaborados para reproduzir o mais fielmente possível a estrutura e a função da pele. Incluem filmes biodegradáveis formados a partir de, por exemplo, colágeno e glicosaminoglicans. Há alguns produtos disponíveis comercialmente, um exemplo é o Apligraf® é derivado da combinação de um gel de colágeno bovino do tipo I com fibroblastos homólogos neonatais, cobertos por uma camada epidérmica queratinizada, formada por queratinócitos homólogos de prepúcio neonatal. Dermagraft® é fabricado a partir de fibroblastos humanos derivados de tecidos de prepúcio recém-nascido. Durante o processo de

fabricação, os fibroblastos humanos são semeados em uma malha de poliglactina bioabsorvível andaime. Os fibroblastos se tornam confluentes na malha de polímeros, secretam fatores de crescimento e proteínas de matriz dérmica (colágeno, tenascina, vitronectina, glicosaminoglicanos). O produto permanece viável e metabolicamente ativo quando colocado sobre o leito da ferida, apesar de ser criopreservado. Certamente são produtos com resultados satisfatórios, porém seus fatores limitantes são o tempo necessário para cultura de células autólogas, os riscos biológicos de material homólogo e os custos relacionados ao preparo destes materiais, representados no Quadro 1<sup>24,27</sup>.

PRODUTOS	VALOR (US\$)
Interativos (Kollagenase®) – 50 g	24,85
Interativos (Duoderm®) – placa 10x10 cm	15,71
Bioativos (Regranex®) – 15 g	792,04
Bioativos (Gel de plaquetas <i>home made</i> ) – disco 10 cm	2,92*
Terapia celular (Apligraf®) – disco 7,5 cm	998,97
Terapia Celular (Dermagraft®) – disco 5 - 7,5 cm	427,36

\* custo indireto de insumo - FONTE: DADALTI, 2007; [www.internationalpharmacy.com](http://www.internationalpharmacy.com).

**Quadro 1** – Valor dos produtos para tratamento de feridas

De acordo com o quadro acima, os produtos possuem grande variação de custo, não sendo todos disponíveis aos que possuem feridas crônicas.

Em alguns casos, terapia tópica e compressão não são suficientes para a cura das úlceras venosas. Assim, ao longo dos anos, vários *procedimentos cirúrgicos* foram utilizados para o tratamento de úlceras venosas com sucesso, especialmente se combinadas com terapia compressiva. Além disso, muitos agentes têm sido sugeridos como *tratamento adjuvante*. São classificados como agentes tópicos, que incluem fatores de crescimento (descritos anteriormente) e derivados do oxigênio; dispositivos como substitutos biológicos (descritos anteriormente), aloenxertos, estimulação elétrica, terapia com laser, fototerapia, ultrassom, pressão negativa e escleroterapia; e alguns agentes sistêmicos, como a pentoxifilina e eicosanóides. Porém nem todos os adjuvantes citados apresentaram estatística significativa no tratamento das úlceras venosas. Por fim, devido a alta taxa de recorrência, pacientes que tiveram as úlceras cicatrizadas devem utilizar constantemente a meia elástica e realizar exercícios para aumentar a função da bomba muscular da panturrilha, como forma de *manutenção em longo prazo*<sup>17</sup>.

Diante do exposto, elegeu-se neste projeto, dois produtos: um interativo, o hidrocolóide e um bioativo, o gel de plaquetas para estudo comparativo. Para melhor entendimento dos produtos, faremos uma breve explanação de ambos.

### **1.5 Gel de plaquetas *home made***

As plaquetas são fragmentos anucleados formados a partir da fragmentação e longas e finas protruções do citoplasma de megacariócitos. Possuem a forma discóide e, quando ativadas, modificam para pseudópode. Agem na hemostasia através da adesão, secreção, agregação e atividade prócoagulante e também estão envolvidas na resposta imune, na cicatrização tecidual e nas metástases hematogênicas<sup>29</sup>. Em seu citoplasma há inúmeras proteínas de grande relevância clínica. Possui 3 tipos de grânulos: lisossomas, grânulos densos e os grânulos  $\alpha$ , onde se encontram os fatores ou moduladores do crescimento<sup>30</sup>.

Os fatores de crescimento são polipeptídeos que estimulam a proliferação celular. Atuam como reguladores e desreguladores da atividade celular, enzimas, fatores angiogênicos e anti-angiogênicos indutores de expressão genética, entre outras atividades, como o aumento rápido do número de células-tronco e a promoção de sua atividade durante a agressão aos tecidos. Segundo Boateng *e cols*<sup>27</sup>, uma variedade de fatores de crescimento têm sido relatados como participantes do processo de reparação tecidual, incluindo o EGF, PDGF, FGF, TGF- $\beta$ 1 e IGF-1.

Os fatores de crescimento são:

- ❖ PDGF: fator de crescimento derivado de plaquetas;
- ❖ EGF: fator de crescimento epidérmico;
- ❖ VEGF: fator de crescimento celular endotelial vascular;
- ❖ IGF: fator de crescimento semelhante à insulina;
- ❖ KGF: fator de crescimento do queratinócito;
- ❖ TGF- $\alpha$ : fator de crescimento transformador alfa;
- ❖ TGF- $\beta$ : fator de crescimento transformador beta;
- ❖ TNF: fator de necrose tumoral;
- ❖ HGF: fator de crescimento do hepatócito;

❖ FGF: fator de crescimento do fibroblasto<sup>31,32</sup>.

Dentre esses, os liberados pelas plaquetas são o PDGF, EGF, VEGF e TGF- $\beta$ .

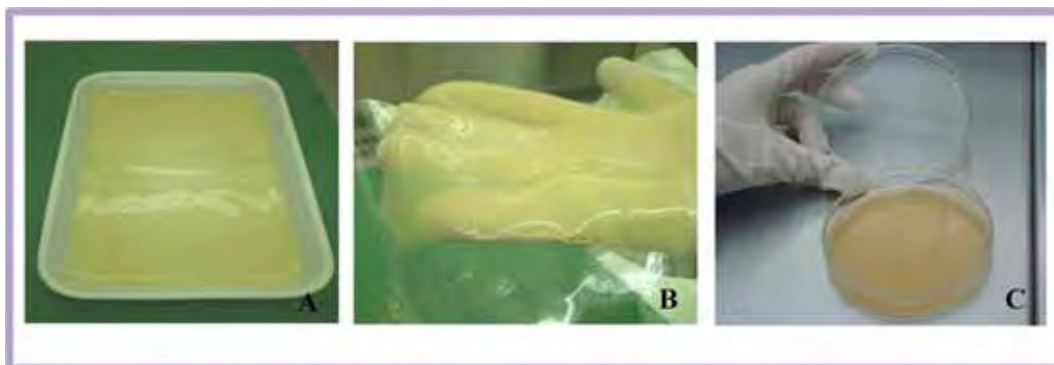
Os *PDGF* aumentam a vascularização tissular, promovem a proliferação de fibroblastos, aumentam a quantidade de colágeno, estimulam produção de tecido de granulação. O *VEGF* estimula a angiogênese, a mitogênese e a permeabilidade vascular. O *EGF* induz o crescimento de tecido epitelial e promove também a angiogênese, contribuindo na formação do tecido de granulação. O *TGF- $\beta$*  é um fator estimulante da produção de fibrinogênio potente que estimula a quimiotaxia fibroblástica, intensifica a produção de colágeno, fibronectina e proteoglicanos. Na angiogênese estabiliza os vasos recém formados pela intensificação da produção de proteínas da MEC. Assim, esses fatores de crescimento tornam a cicatrização mais rápida e eficiente, favorecendo a integração de enxertos, sejam eles ósseos, cutâneos, cartilagosos ou de células de gordura<sup>31,33</sup>.

O termo gel de plaquetas (GP) é aplicado um produto que se apresenta sob duas formas farmacêuticas: emulgel ou laminar. Em ambas as apresentações já testadas pelo Laboratório de Engenharia Celular o constituinte chave é o Concentrado de Plaquetas (CP), excedentes da prática hemoterápica. Na forma laminar, o produto adquire consistência gelatinosa que é formado quando a trombina e gluconato de cálcio são adicionados ao plasma rico em plaquetas (PRP) em condições estéreis. A matriz-gel é rica nos hormônios de crescimento e proteínas adesivas, isenta de membrana plaquetária. Moléculas sinalizadoras (fatores de crescimento) solúveis estão presentes no gel de plaquetas e favorecem a migração, a proliferação e a diferenciação celular contribuindo para a modulação da resposta cicatricial<sup>34</sup>.

Atualmente muitas são as aplicações do gel de plaquetas, incluindo pele, ossos, atendimento odontológico, cirurgia maxilo-facial, perna e pé diabéticos, cirurgia vascular e cardíaca, lesões do tímpano, lesões oculares e de córnea, lesões nervosas, fusão espinhal, lesão de pele devido aos defeitos de hemoglobina congênita, queimaduras, cirurgias estéticas e lifting<sup>35</sup>.

Vendramin<sup>36</sup> mostra que as propriedades de favorecimento da migração celular e intervenção na liberação de citocinas inflamatórias podem ser empregadas para melhorar o tratamento de feridas em membros inferiores que costumam evoluir com uma cicatrização mais lenta e com a incidência de complicações em retalhos locais maiores que em outras partes do corpo. Roback *e cols*<sup>37</sup>, publicaram a indicação de plaquetas de uso tópico em áreas

de reconstrução cirúrgica, pois a presença do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) através do produto estimula a angiogênese e promove reparação tecidual mais rápida. Todos esses estudos apontam a necessidade de se implementar as pesquisas com uso deste produto em função dos promissores resultados encontrados.



**Figura 1** - Apresentação do Gel de Plaquetas: A= gel de plaquetas retangular para aplicação em lesões extensas; B= manipulação do gel de plaquetas na forma gelatinosa e C= gel de plaquetas circular

## 1.6 Hidrocolóides

O termo hidrocolóide (HC) descreve produtos obtidos a partir de coloidal combinados com outros materiais tais como elastômeros e adesivos. São clinicamente útil, pois aderem a superfície úmida e seca. As placas são geralmente compostas externamente por espuma de poliuretano e internamente por gelatina, pectina e carboximetilcelulose. A camada externa serve como barreira térmica aos gases, aos líquidos, microbiana e mecânica. Alivia a dor através da proteção das terminações nervosas e não-aderência ao leito da ferida, é auto-aderente, o que dispensa a utilização de curativos secundários<sup>27,38</sup>.

Quando em contato com o exsudato da ferida, ocorre uma mudança de estado físico com a formação de um gel, que promove o desenvolvimento de um microambiente úmido viabilizando a quimiotaxia para leucócitos e a angiogênese otimizando o processo de cicatrização da ferida. É indicado para feridas com pouca a moderada exsudação, sendo mais freqüentemente utilizados no tratamento de úlceras venosas e de decúbito<sup>26</sup>.

Mandelbaum *e cols*<sup>39</sup> descrevem alguns benefícios dos hidrocolóides, como:

- Auxiliam no desbridamento autolítico;
- Estimulam angiogênese, granulação e epitelização;
- Reduzem o risco de infecção (camada externa atua como barreira);

- Protegem terminações nervosas;
- Não requerem troca diária (intervalos de 5 a 7 dias).



**Figura 2** - Curativo Hidrocolóide - placa 10X10cm<sup>2</sup>

### **1.7 Justificativa**

As úlceras venosas são impactantes e um grande desafio médico devido ao entrelaçamento de comorbidades e causas multifatoriais, sendo de suma importância o surgimento de inovações tecnológicas na abordagem terapêutica que sejam acessíveis aos seus portadores. A prevalência está em torno de 1% no mundo ocidental, sendo que no Brasil, um estudo realizado em Botucatu, em 1986 verificou prevalência de 1,5% de úlceras ativas e/ou cicatrizadas na população do município<sup>40</sup>. O número de casos estimados para Botucatu em 2010 é de 1860 casos considerando que a população do município no Censo de 2010 foi de 124.000 habitantes<sup>41</sup>. Levando em consideração os custos estimados internacionalmente/ferida citados anteriormente, o gasto para o tratamento dos 1860 casos seria minimamente de R\$3.273.600,00 e no máximo R\$8.332.800,00. O orçamento do município para 2010 foi de R\$ 168.595.644,00 enquanto que o da Secretaria municipal de saúde foi de R\$ 8.830.000,00<sup>42</sup>. Caso os pacientes portadores de feridas crônicas tivessem tido cobertura pública pelo SUS, o impacto econômico do tratamento teria comprometido de 1,94% a 4,96% do orçamento geral e especificamente, de 37 a 94% do orçamento da secretaria municipal de saúde. Considera-se que a estimativa com os custos do tratamento com alta tecnologia são indisponíveis no Brasil. Mais recentemente, Cabral<sup>43</sup> fez um levantamento em Belo Horizonte e encontrou prevalência de 2,6% de úlceras abertas ou cicatrizadas. Estima-se que as UV correspondem de 70 a 90% das causas de úlceras crônicas de perna<sup>11,12,18</sup>. Diante da realidade de que o tratamento das UV englobam altos custos econômicos, sociais, humanos comprometendo a vida dos indivíduos acometidos e da

necessidade de se otimizar e minimizar o impacto negativo do descarte de hemocomponentes excedentes da prática transfusional, o Laboratório de Engenharia Celular da FMB/UNESP iniciou a linha de pesquisa em curativos biológicos com a produção de até o momento três produtos já em fase clínica. Esta linha de pesquisa, autorizada pelo CONEP, para a fase clínica gerou sete dissertações de mestrado:

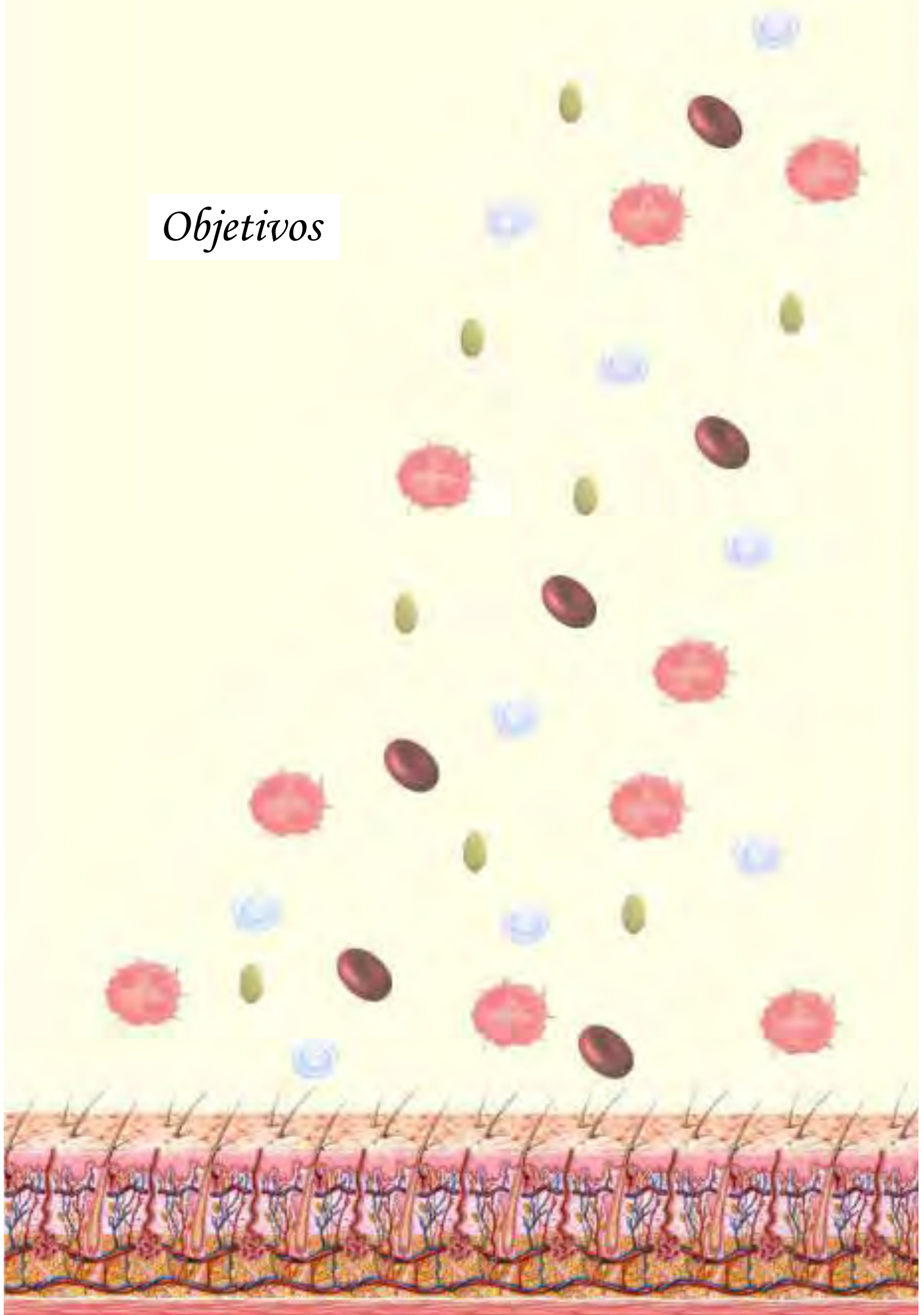
1. GARCIA, MA. Uso de Biocurativo na abordagem de úlceras de pressão, 2004;
2. ARAÚJO, ICF. Tratamento de feridas crônicas de membros inferiores com Biocurativo, 2007;
3. NAVARRO, EC. Curativos bioativos: estudo da forma farmacêutica, vida de prateleira e controle de qualidade, 2008;
4. FELIX, MC. Potencial imunogênico dos curativos bioativos: aspectos imunohematológicos e leucoplaquetários, 2009;
5. DI FLORA, DC. Determinação da forma farmacêutica do gel de plaquetas por estudo de estabilidade e reologia, 2009;
6. GIOVANAZZI, RSD. Uso do curativo bioativo em pacientes com feridas de origem multifatorial, 2009;
7. SILVA, RH. Contribuição da drenagem linfática em pacientes portadores de úlceras venosas em uso de curativo bioativo, 2010.

A partir destas viu-se a necessidade de um estudo comparativo com produtos disponíveis comercialmente, sendo o objetivo deste trabalho comparar o desempenho do gel de plaquetas com hidrocolóides. A justificativa para a escolha do produto de mercado se fez considerando que inexistente no mercado um único produto com as características do gel de plaquetas proposto. Uma vez que as proteínas sob a forma de gel conferem grau de comparabilidade ao hidrocolóide, no entanto, possuem muitos fatores de crescimento que intervirão no processo de cicatrização.

O mercado dispõe do Regranex®, de origem recombinante tratando-se de fator de crescimento derivado das plaquetas-BB humano recombinante (FCDP-BBhr), para o qual já existem alertas pelo FDA (*Food and Drug Administration*) desde junho de 2008, conferindo ao produto de mercado o aumento da incidência de câncer em pacientes expostos a mais de três doses, além disto é oneroso.



# *Objetivos*



## 2. Objetivo

### **2.1 Objetivo Geral**

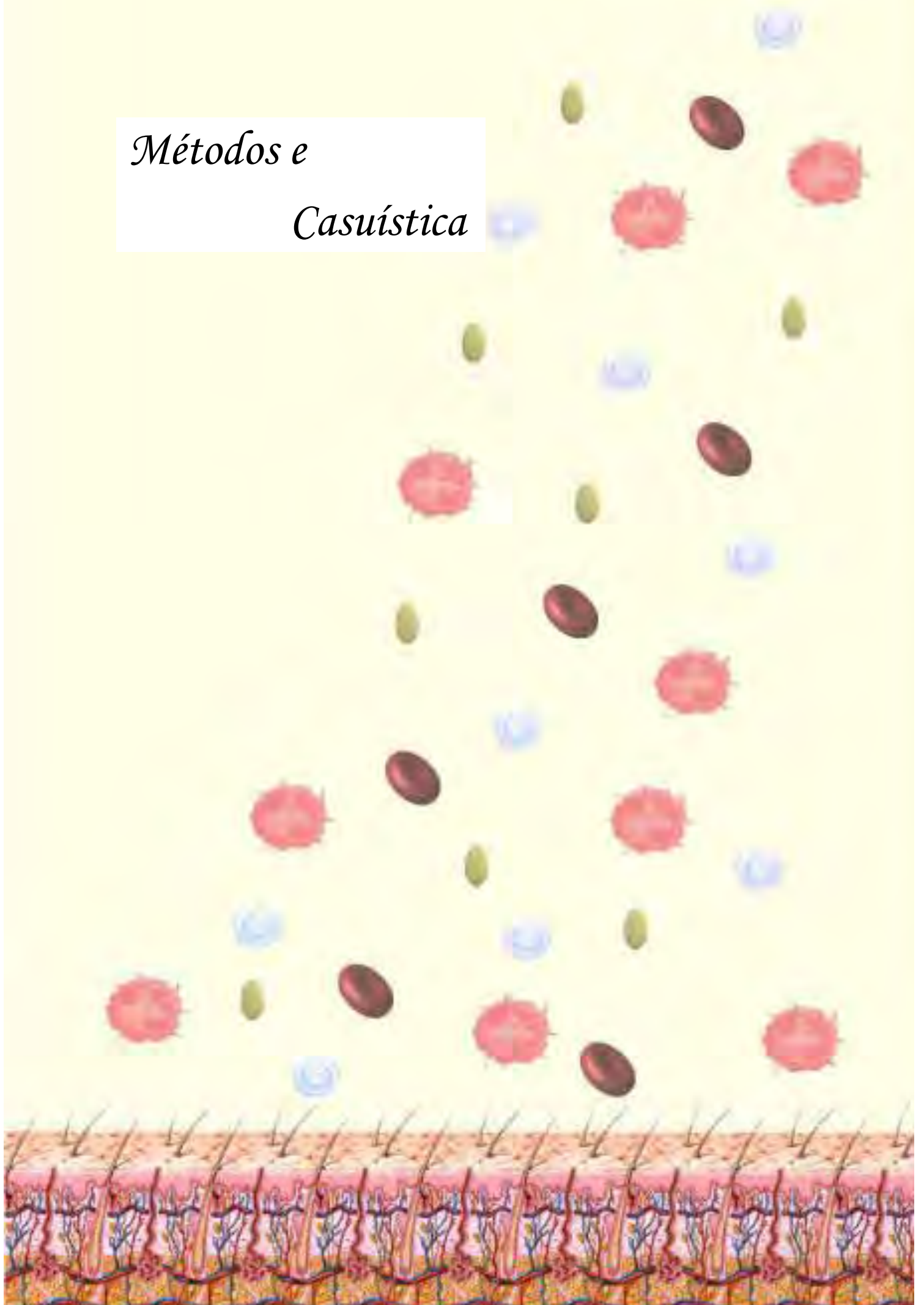
Análise comparativa da ação do Gel de plaquetas (*home made*) versus hidrocolóide disponível no mercado.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Estudar comparativamente:

- ◆ Uso do Gel de plaquetas *versus* Hidrocolóide, levando em consideração os seguintes parâmetros: diminuição do tamanho da lesão e análise da vascularização;
  
- ◆ Efeitos referidos em ambos os produtos.

*Métodos e  
Casuística*



### 3. Métodos e Casuística

Trata-se de estudo prospectivo e do tipo ensaio clínico controlado, randomizado e aberto.

#### **3.1 Tamanho Amostral**

O Grupo de Apoio a Pesquisa da FMB/UNESP, através da análise de alguns artigos utilizando os produtos em questão, viu que, assumindo que a redução de 75% da área da lesão ocorra em 50% das úlceras venosas com o uso de Gel de plaquetas e em 80% com o uso de Hidrocolóide, corrigindo para os efeitos dos erros  $\alpha$  (5%) e  $\beta$  (20%) atribuídos ao estudo, estimou-se um tamanho amostral de 36 lesões em cada grupo de tratamento.

Critérios de inclusão e exclusão:

##### **Inclusão:**

- Ter mais de 20 anos de idade;
- Apresentar feridas crônicas de etiologia venosa;
- Apresentar leito da ferida com bom tecido de granulação brilhante;
- Feridas não contaminadas;

##### **Exclusão:**

- Ferida infectada;
- Úlcera venosa associada à doença arterial periférica.

A inclusão e o acompanhamento dos pacientes foram realizados no ambulatório de Dermatologia todas as segundas-feiras e quando necessário foram acompanhados as quartas e sextas-feiras no ambulatório de Biocurativo/Hematologia. O paciente só foi abordado no momento em que a lesão se encontrava dentro das características descritas nos critérios de inclusão, quando então foi apresentada a proposta do estudo.

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram realizadas: índice tornozelo-braquial, randomização, fotografia, biópsia por *punch* e fornecidas orientações de cuidados e troca de curativo (APÊNDICE A) juntamente com faixa elástica Surepress®, para terapia compressiva. Os retornos aconteceram a cada 15 dias e nesse intervalo o paciente realizou a troca do curativo no domicílio ou na Unidade Básica de Saúde

mais próxima, porém em alguns casos, por escolha do paciente, a troca dos curativos foi realizada pela mestranda no ambulatório, as segundas e sextas-feiras. O acompanhamento foi de 90 dias, sendo finalizado com a realização da biópsia por *punch* e retorno ao ambulatório de origem. Os procedimentos citados estão descritos abaixo e seguiram as orientações propostas pelos *guidelines* de úlcera venosa.

### 3.2 Procedimentos Éticos

A pesquisa obedeceu a Resolução 196/96 sobre Aspectos Éticos da Pesquisa envolvendo Seres Humanos. O projeto foi encaminhado ao CEP e, a coleta de dados se iniciou após aprovação. Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), autorizando a execução da pesquisa (APÊNDICE B).

### 3.3 Coleta de dados

As informações das variáveis foram observadas e descritas em fichas de avaliação e através do acompanhamento destes pacientes (APÊNDICE C).

### 3.4 Índice tornozelo-braquial

O Índice tornozelo-braquial (ITB) é um método não-invasivo utilizado para detectar insuficiência arterial. Baseia-se na medida das pressões sistólicas arteriais, dividindo a do tornozelo pela braquial, utilizando-se um esfigmomanômetro e um aparelho *doppler* ultra-som manual e portátil<sup>44</sup>. Um ITB de 0,9 ou maior indica que há suprimento arterial normal para a perna<sup>6</sup>. A Figura 3 demonstra a utilização do método.



**Figura 3** – Demonstração de realização de ITB. FONTE: BERGONSE *et al*, 2006.

### 3.5 Randomização

A partir da determinação do tamanho amostral, o GAP confeccionou 72 envelopes lacrados para a randomização. Estes envelopes estavam identificados numericamente e foram abertos em ordem seqüencial no momento da inclusão do paciente, determinando o tipo de cobertura a ser utilizado.

### 3.6 Fotografia

As fotografias foram realizadas com câmera digital Sony Cyber-shot® 7,2 megapixels, a uma distância fixa de aproximadamente 15cm da área lesada. As lesões foram identificadas com etiqueta (1,2 x 2,6cm) contendo iniciais do paciente, RG/Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e data.

### 3.7 Biópsia por *punch*

As biópsias foram realizadas no Ambulatório de Dermatologia pela Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade, ou sob sua supervisão, em D0 e D90 caso a lesão não estivesse completamente cicatrizada. Foi utilizado *punch* dermatológico 4mm na borda da lesão. A Figura 4 ilustra a utilização do *punch* dermatológico.



**Figura 4** – Demonstração de biópsia por *punch* – FONTE: [www4.ensp.fiocruz.br](http://www4.ensp.fiocruz.br)

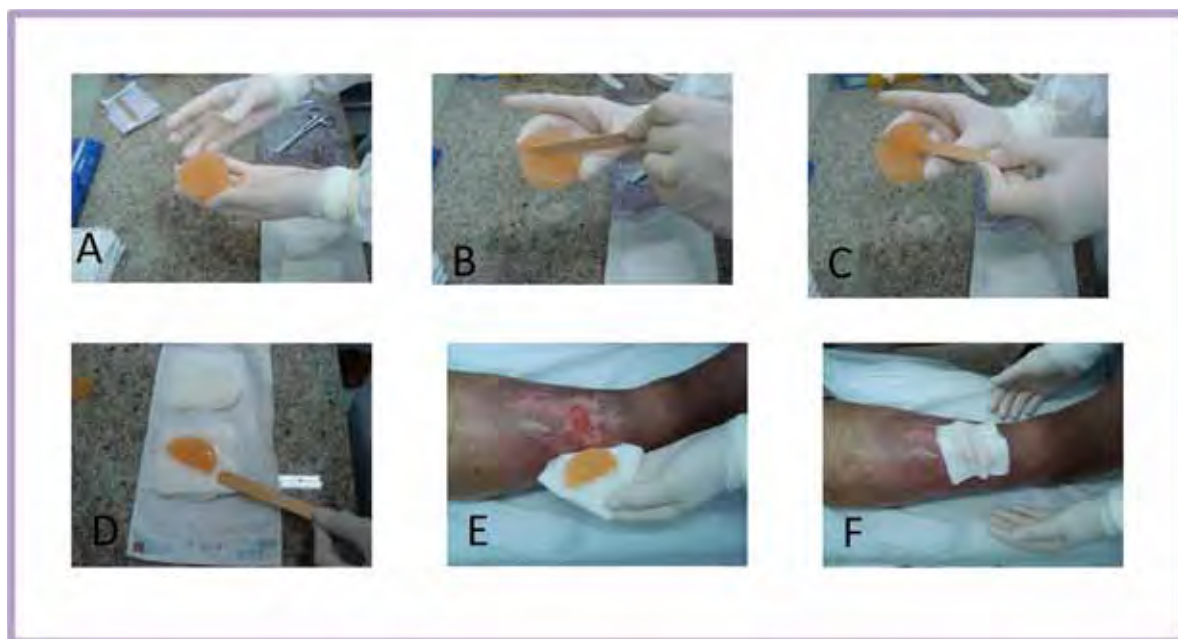
### 3.8 Terapia tópica

O curativo foi realizado da seguinte forma:

- Limpeza com SF 0,9% aquecido em jato;
- Limpeza mecânica quando necessário;
- Colocação da cobertura conforme a randomização e enfaixamento;
- Colocação da faixa elástica;
- Troca diária do curativo secundário no domicílio;
- Troca de curativo primário a cada 4 dias.

Para uso do hidrocolóide, foram eleitas as placas 10 x 10 cm e utilizadas das marcas *Coloplast®*, *Curatec®* e *Casex®*. Para a produção do gel de plaquetas *home made*, os concentrados de plaquetas utilizados foram homólogos, oriundos do serviço de hemoterapia do Hemocentro/HC-FMB.

Como o gel de plaquetas é um produto novo, sem disponibilidade comercial, a Figura 5 mostra sua forma de aplicação.



**Figura 5** – Modo de aplicação do gel de plaquetas *home made*

### 3.9 Presença de dor relacionada à úlcera

Os pacientes foram avaliados de acordo com a experiência dolorosa, utilizando-se a Escala visual numérica (EVN), ilustrada na Figura 6.



**Figura 6** – Modelo de escala numérica de dor. – FONTE: [www.saudeemmovimento.com.br](http://www.saudeemmovimento.com.br)

Em relação ao método usado, Andrade *e cols*<sup>45</sup>, relatam que a EVN é fidedigna quando utilizada para mensurar intensidade de dor em idosos, mas que pode haver dificuldades de utilizá-la dada a necessidade de domínio das propriedades aritméticas.

### 3.10 Indicadores de monitoramento

- Diminuição da extensão da lesão em cm<sup>2</sup> : **D<sub>15</sub>**, **D<sub>30</sub>**, **D<sub>45</sub>**, **D<sub>60</sub>**, **D<sub>90</sub>**; através da mensuração e fotografia digital;
- Avaliação qualitativa da vascularização por meio do exame anatomopatológico: **D<sub>0</sub>**, **D<sub>90</sub>**, através de biópsia por “punch”.

#### 3.10.1 Mensuração

A mensuração das lesões foi realizada através da análise das fotografias digitais através do *software Image J*, de livre acesso, disponível em: <http://rsbweb.nih.gov/ij/>. A Figura 7 mostra a lesão em utilização pelo software.



**Figura 7** – Representação fotográfica da utilização do software *Image J*

A etiqueta serviu como ponto de referência em centímetros, e após sua medida, foi desenhada a borda da lesão e calculado a área. Como as feridas não possuem bordas regulares, pode haver um erro humano no momento do desenho, por isso foram feitas 5 medidas de cada foto, sendo escolhida a média. Em alguns casos houve a necessidade de se ter mais de uma fotografia da ferida, devido ao seu tamanho. Nessas circunstâncias foi fotografado o desenho do cortono da lesão em filme plástico, também identificado com etiqueta de referência. Miot *e cols*<sup>46</sup>, ao avaliarem medidas de mensuração através do software



em questão, recomendam o uso software e relataram ser preferível analisar o desenho da borda em filme plástico do que da fotografia direta.

### 3.10.2 Avaliação qualitativa da neovascularização

As lâminas foram confeccionadas pelo Laboratório de Imunohistoquímica e avaliadas pela Prof. Dra. Maria Aparecida Custódio Domingues do Departamento de Patologia desta Instituição.

#### ◆ Caracterização por Imunohistoquímica (IHQ)

É uma técnica utilizada para detectar a presença de antígenos nas seções do tecido histológico pelo uso de anticorpos ligado à enzima que seja específico ao antígeno<sup>47</sup>. Neste estudo foi utilizado o anticorpo anti-CD34 como marcador de vasos sanguíneos.

Vinte amostras de tecido parafinado dos pacientes foram previamente preparadas para a reação de imunohistoquímica. Anticorpo monoclonal anti-CD34 diluído 1:150 (QBEnd 10) foi utilizado como anticorpo primário para as reações IHQ. Os cortes foram lavados em PBS, incubados por 30 minutos com anticorpo secundário biotínidado, seguidos por 30 minutos de incubação com complexo estreptavidina peroxidase (LSAB, DAKO, Carpinteria, CA, EUA). A marcação foi realizada pela incubação das lâminas com 3,3'-diaminobenzidina (DAB) e contrastado com hematoxilina. Para análise da proteína CD34, os escores finais foram baseados na **vascularização**, quanto a observação dos calibres, quantidade de células endoteliais, proliferação dos vasos, a distribuição e arranjo e ainda com relação à **celularidade**, observou-se a presença de infiltrado leucitário e predominância celular, e o estroma. As amostras dos pacientes em D0 e D90 foram comparadas com o controle pré-tratamento em D0, baseado nas características acima descritas predominantes em D0 de todos os pacientes.

#### ◆ Coloração por Hematoxilina-Eosina (HE)

Empregou-se a técnica de coloração por HE, mais utilizada rotineiramente em histologia. A hematoxilina cora em azul os núcleos celulares e outras estruturas celulares de natureza ácida, e a eosina cora o citoplasma e o colágeno em diversas tonalidades de vermelho<sup>48</sup>.

### 3.11 Análise Estatística

A análise estatística da evolução das áreas das lesões foi realizada pelo Teste Exato de Fisher, que um método utilizado para comparar dados categóricos em tabelas 2x2 quando o número total de casos é menor que 20<sup>49</sup>. Foi realizada pelo Prof. Carlos Padovani do Departamento de Bioestatística desta Instituição.

### 3.12 Casuística

Participaram do estudo 17 pacientes, perfazendo um total de 22 feridas, sendo que todos apresentaram ITB acima de 0,9, provenientes do ambulatório de Dermatologia e do ambulatório de Biocurativo da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

#### 3.12.1 Características clínicas dos pacientes

◆ **Sexo**

Dos 17 pacientes incluídos no estudo, 10 eram do sexo feminino e 07 do sexo masculino.

◆ **Etnia**

Quanto à etnia, os pacientes da amostra foram classificados como 13 brancas, 03 negras e 01 parda. O Quadro 2 mostra o percentual quanto a etnia.

População avaliada	Etnia (%)				
	Branca	Negra	Parda	Amarela	Índio
Grupo estudo	76,47	17,64	5,88	00	00

**Quadro 2** - Distribuição dos pacientes do estudo segundo a etnia

Como pode ser observada, a distribuição segundo a cor prevalente dos indivíduos é a branca com 76,47% no grupo estudo.

◆ **Faixa etária**

Em relação à faixa etária, os pacientes foram divididos em sete grupos, conforme Quadro 3.

<b>Faixa etária</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
20 a 29 anos completos	02	11,76
30 a 39 anos completos	00	00
40 a 49 anos completos	01	5,88
50 a 59 anos completos	02	11,76
60 a 69 anos completos	06	35,29
70 a 79 anos completos	05	29,41
80 anos ou mais	01	5,88
<b>TOTAL</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

**Quadro 3** – Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária

Os grupos de maior frequência foram os de 60-69 anos (35,29%), seguido de 70-79 anos (29,41%).

◆ **História pregressa**

Os pacientes foram abordados quanto à história pregressa, englobando: recidiva de úlcera, evento Trombose Venosa Profunda (TVP) e Tromboflebite Superficial, conforme o Quadro 4.

<b>História pregressa</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
Recorrência de úlcera	11	73,33
Trombose Venosa Profunda	03	20,00
Tromboflebite superficial	01	6,66
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

**Quadro 4** – Distribuição dos pacientes segundo história pregressa

Dos quinze pacientes que relataram história progressiva, a maioria (73,33%) referiu ter úlceras recorrentes.

• **Índice de massa corpórea**

O índice de massa corpórea (IMC) foi realizado para a classificação do estado nutricional dos pacientes, utilizando a seguinte fórmula:  $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m)}^2$ . O Quadro 5 mostra a distribuição dos pacientes segundo o IMC.

IMC	Estado nutricional	Frequência	%
< 18,5	Magreza	00	00
18,5 – 24,9	Eutrófico	05	29,41
25 a 29,9	Obesidade leve	08	47,05
30 a 39,9	Obesidade moderada	04	23,52
>40	Obesidade grave	00	00
TOTAL		17	100

**Quadro 5** – Distribuição dos pacientes segundo o IMC

Observa-se que 47,05% dos pacientes se encontram em *obesidade leve*.

◆ **Antecedentes pessoais**

Os pacientes relataram sobre seus antecedentes pessoais. O Quadro 6 mostra as patologias de maior incidência na amostra.

Antecedentes pessoais	Frequência	%
Hipertensão Arterial Sistêmica	08	40
Diabetes <i>Mellitus</i>	05	25
Lúpus Eritematoso Sistêmico	02	10
Outras	05	25
TOTAL	20	100

**Quadro 6** - Distribuição dos pacientes segundo os antecedentes pessoais

Conforme descrito, a patologia de maior frequência foi a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), acometendo 40% das patologias citadas.

◆ **Medicações em uso**

O Quadro 7 traz a classe de medicamentos relatados pelos pacientes como uso contínuo.

Medicamento	Freq.	Medicamento	Freq.	Medicamento	Freq.
Anti-hipertensivo	08	Anti-diabético	04	Antimalárico	02
Diurético	06	Anticoagulante	03	Antidiarreico	02
Analgésico	06	Anti-depressivo	02	Comp. Vit.	01
Antiinflamatório	05	Corticóide	02	Insulina	01
Anti-úlceras péptica	05	Recalcificante	02	Analgésico entorpecente	01

**Quadro 7** – Distribuição dos medicamentos de uso contínuo

Os medicamentos mais citados foram os anti-hipertensivos, concordando com os dados de que a HAS é a patologia de maior prevalência no grupo estudo.

◆ **Tempo de evolução da úlcera**

Quanto ao tempo de evolução, as lesões foram divididas em 5 grupos, conforme Quadro 8.

Tempo (em anos)	Frequência	%
Menos que 1	09	40,90
1 menos que 5	05	22,72
5 a menos que 10	07	31,81
10 a menos que 20	01	4,54
20 ou mais	00	00
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>100</b>

**Quadro 8** - Distribuição das lesões conforme o tempo de evolução

As úlceras com evolução com menos de 1 ano tiveram maior prevalência na amostra com 40,90%.

◆ **Localização da úlcera da(s) úlcera (s)**

Quanto a localização das úlceras, o Quadro 9 mostra sua distribuição.

Região acometida	Frequência	%
Face medial da perna	05	22,72
Face lateral da perna	13	59,09
Face anterior e posterior da perna	01	4,54
Dorso do pé	03	13,63
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>100</b>

**Quadro 9** - Distribuição das lesões segundo a localização

A localização das úlceras de maior incidência foi na face lateral da perna (59,09%), seguido pela região medial (22,72%).

◆ **Características das lesões**

As feridas se encontravam em fase proliferativa e de maturação do processo de cicatrização, com perda tecidual parcial. O Quadro 10 descreve as características das lesões.

<b>T – tecido</b>	Todas UV apresentavam bom tecido de granulação
<b>I – infecção</b>	Todas feridas eram colonizadas
<b>M – exsudato</b>	Aspecto: seroso
	Quantidade: pequena – 19                      média – 03
<b>E – bordas</b>	Finas - 07                      Espessas – 15
	Todas apresentaram formato irregular

**Quadro 10** – Características da lesões de acordo com o acrônimo TIME.

◆ **Características perilesionais**

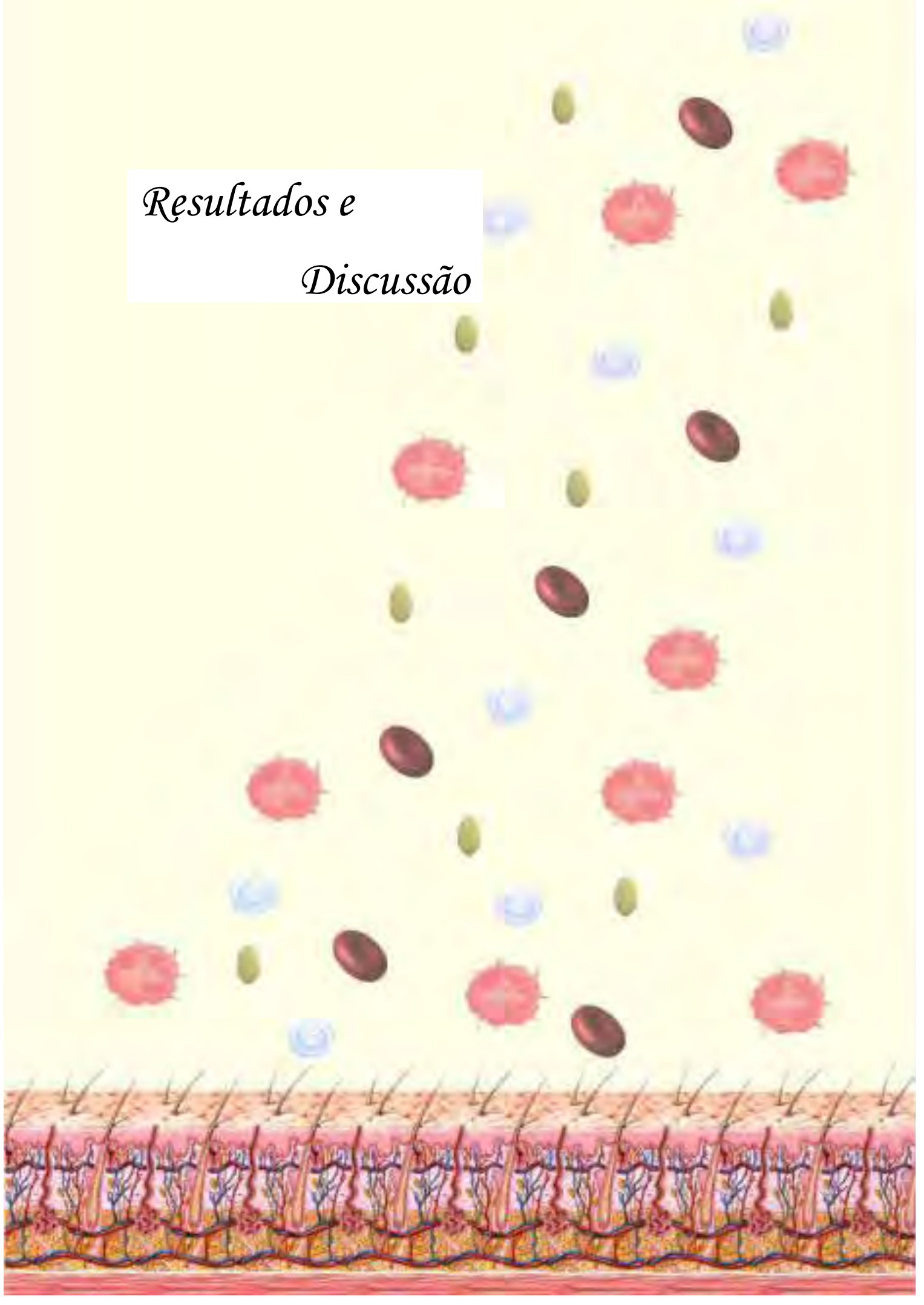
As características perilesionais foram observadas e apresentadas no Quadro 11 de acordo com a frequência.

<b>Características perilesionais</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
Hiperpigmentação	18	28,57
Edema	14	22,22
Lipodermosclerose	11	17,46
Varizes	10	15,87
Prurido	03	4,76
Úlcera sobre cicatriz	03	4,76
Descoloração	03	4,76
Eczema	01	1,58
<b>TOTAL</b>	<b>63</b>	<b>100</b>

**Quadro 11** – Características perilesionais das lesões

As características perilesionais mais encontradas foram hiperpigmentação (28,57%), edema (22,22%), lipodermosclerose (17,46%) e varizes (15,87%).

*Resultados e  
Discussão*





#### 4. Resultados e Discussão

No *design* inicial do projeto definiu-se com GAP-FMB-UNESP o acompanhamento de 72 lesões, no entanto, só foi possível dentro do prazo do projeto, o acompanhamento de 22 (30,55% do projetado). Esta grande diferença entre o estimado para o projeto e o alcançado fica por conta de várias dificuldades que envolvem o desenvolvimento de pesquisa clínica: 1) recrutamento de pacientes; 2) adesão ao protocolo de estudo sendo que alguns pacientes abordados se tornavam receosos de serem incluídos em protocolos de produtos ainda não chancelados pelos órgãos reguladores; 3) identificação de bom tecido de granulação. Para efeitos científicos e de validação do produto, a randomização deverá ser completada fora dos prazos legais da dissertação.

Foram acompanhados neste estudo 17 pacientes portadores de úlceras venosas, sendo 10 (59%) mulheres e 07 (41%) homens. Em estudo realizado no Brasil por Maffei *e cols*<sup>40</sup>, verificou-se que as mulheres são as mais acometidas pelas úlceras venosas (4% em mulheres e 2,3% em homens). Alguns autores referem essa diferença devido à longevidade, pois abaixo dos 40 anos a prevalência é a mesma em ambos os sexos; outros referem incidência maior de varizes na mulher devido a trombozes venosas obstétricas e ao período pré e pós menopausa, que leva ao aumento de peso e, conseqüentemente, do risco de doenças cardiovasculares como a doença venosa periférica<sup>50,18,51</sup>.

Quanto à distribuição dos pacientes segundo a **etnia**, observa-se no quadro abaixo que a cor branca é prevalente. No entanto, o percentual de pacientes negros está acima das estatísticas do IBGE para a região e para o país<sup>52</sup>. Este dado pode estar distorcido pelo pequeno número de participantes, além do fato do serviço de Dermatologia ser referência para o tratamento de feridas crônicas sofrendo “efeito imã” para pacientes de outras regiões do país. Destacamos que exceto para os casos de anemia falciforme, onde a prevalência de feridas em negros e pardos é maior, não há na literatura associação entre etnia e UV.

População avaliada	Etnia (%)				
	Branca	Negra	Parda	Amarela	Índio
Grupo estudo	76,47	17,64	5,88	00	00
Brasil	53,70	6,2	38,50	0,4	0,4
Região Sudeste	62,40	6,6	29,50	0,7	0,2

FONTES: IBGE, Censo demográfico 2000

**Quadro 12** - Distribuição dos pacientes do estudo segundo a etnia comparado com outras populações

Analisando o indicador **idade**, os grupos de maior frequência foram os de 60-69 anos (35,29%), seguido de 70-79 anos (29,41%). Devido ao envelhecimento, a pele torna-se mais frágil e aumentam os riscos das doenças crônico-degenerativas, elevando a prevalência de úlceras crônicas para 4% em pessoas acima de 65 anos<sup>50,18</sup>.

Quanto à **história progressa**, os dados confirmam a característica relevante das UV que é a recidiva. Inúmeros estudos epidemiológicos indicam que 60% das UV que foram tratadas serão recorrentes<sup>53</sup>.

A avaliação do **IMC** indicou que a maioria se encontra classificada dentro de obesidade leve. Cervi e cols<sup>54</sup> relatam que dos 50 aos 65 anos o maior problema nutricional é o sobrepeso, devido a sua associação com as doenças crônico-degenerativas, mais comuns nessa faixa etária, sendo a de maior incidência neste estudo. Silva<sup>55</sup> relata que a obesidade constitui condição agravante da IVC, devido à tendência do obeso ao sedentarismo, sendo também o mais importante fator causal das varizes, características da IVC.

Na avaliação dos **antecedentes pessoais** a HAS teve o maior destaque, conforme descrito na casuística. As alterações próprias do envelhecimento tornam o indivíduo mais propenso ao desenvolvimento de doenças crônicas, sendo a HAS a principal, além disso, está associada a etiologia das úlceras venosas. No Brasil, elas são responsáveis por mais de 250.000 mortes por ano, sendo que a HAS participa de quase metade delas. Estudo epidemiológico com idosos residentes na cidade de São Paulo encontrou prevalência de HAS de 62%<sup>46,56</sup>.

O indicador **tempo de evolução da úlcera**, mostrou que apenas 40% dos pacientes tinham a ferida com menos de 12 meses. Shiman e cols<sup>12</sup> relatam que 50% dos

pacientes com UV tiveram suas lesões abertas por mais de um ano. Diversos estudos descrevem o comportamento comum encontrado nos portadores de UV de não usar meias de compressão, não realizar exercícios físicos e não elevar as pernas; porém essa tríade é essencial, pois diminui o tempo de cicatrização e prolonga o intervalo entre os episódios de recorrência<sup>57</sup>.

Quanto à **localização das úlceras**, a maioria se encontrava na face lateral da perna. Os dados da literatura indicam que, quando espontâneas, as UV tendem a localizar-se acima dos maléolos, principalmente internos, sobre veia perfurante insuficiente onde existe grande hipertensão; quando causada devido a traumatismos pode aparecer na face anterior e lateral das pernas e também no pé<sup>11</sup>, mostrando que a amostra se encontra dentro dos achados da literatura.

Avaliando as **características das lesões** todas as feridas tinham bom tecido de granulação, que visualmente possui aspecto “vermelho vivo”. O tecido de granulação é uma mistura de pequenos vasos sanguíneos e tecidos conjuntivo que formam uma matriz rica em nutrientes importantes para o crescimento celular no leito. A característica vermelho vivo é secundária ao processo de neoangiogênese<sup>58</sup>.

Abordando ainda as características das lesões, destaca-se que seu microambiente contém mais de uma espécie de fungos e bactérias que podem formar biofilmes, sendo melhor protegidos e resistentes. Os biofilmes são comunidades de microorganismos envoltos por matriz de polissacarídeos. Assim, colonização refere-se à presença de bactérias replicantes no tecido, mas com patogenicidade e número insuficiente para inibir o processo de cicatrização. Sua presença no leito não significa que irão prejudicar a cicatrização<sup>59</sup>.

O exsudato nas UV comumente é elevado, porém com a diminuição do edema, tende a diminuir<sup>50</sup>. Os dois produtos utilizados agiram controlando o exsudato pois na maioria das feridas (n=19) foi identificado em pequena quantidade.

Quanto às bordas, a maior frequência foi a de espessas (n=15). Essa característica se deve a cronicidade, porém quando coladas e no mesmo nível do leito da ferida, indicam boa evolução<sup>59</sup>. Não se identificou correlação entre o tipo da borda da ferida e a porcentagem de redução de área.

Quanto às **características perilesionais**, as mais encontradas foram hiperpigmentação (28,57%), edema (22,22%), lipodermosclerose (17,46%) e varizes (15,87%), achados estes que corroboram com Yamada<sup>50</sup> que relata estas alterações físicas como edema, hiperpigmentação, eczema, erisipela, lipodermosclerose e veias varicosas que ocorrem na pele, características decorrentes da hipertensão venosa. A hiperpigmentação ou dermatite ocre é o escurecimento pigmentar acastanhado da pele que usualmente ocorre na região do tornozelo devido à hemossiderina, produto de degradação das hemácias extravasadas através de poros interendoteliais ou rupturas de vênulas e capilares. O edema de origem venosa ocorre devido o desbalanço das pressões hidrostática e oncótica no interior dos capilares e tecidos. Lipodermosclerose é induração crônica localizada, às vezes associada ao tecido cicatricial e/ou contratura do tendão de Aquiles. Já as varizes são veias subcutâneas dilatadas com diâmetro igual ou superior a 3 mm na posição em pé. Podem envolver as veias safenas, suas tributárias ou veias superficiais não-safenas da perna. São usualmente dilatadas e pode ser classificadas como veia varicosa<sup>11</sup>.

A **dor referida** foi avaliada no momento pré e em cada consulta. O Quadro 13 mostra que 58,82% referiram dor no início do estudo (D0), de fraca intensidade e 41,17% a referiram como de moderada intensidade.

<b>Dor</b>	<b>Frequência(D0)</b>	<b>%</b>	<b>Frequência(D90)</b>
1 a 3 – Fraca	10	58,82	2
4 a 6 – Moderada	07	41,17	0
7 a 9 – Forte	00	00	0
10 - Insuportável	00	00	0
<b>TOTAL</b>	<b>17</b>	<b>100</b>	<b>2</b>

**Quadro 13** – Distribuição dos pacientes quanto à dor referida

Estes dados corroboram com a literatura onde a dor nas UV, de modo geral, não interfere nas atividades diárias<sup>59</sup>. A dor não é só decisiva na qualidade de vida dos pacientes, mas também pode afetar o processo de cicatrização através de vários mecanismos. Em UV é normalmente descrita pelos pacientes como “maçante” ou peso nas pernas, devido ao edema e varizes proeminentes. Pode também estar relacionada com aderência das coberturas, manutenção do leito seco ou presença de infecção<sup>15,60,50</sup>. No D90, 2 pacientes ainda referiam

algum tipo de dor, 1 lesão tratada com HC e outra com GP. Em uma das lesões, houve colonização crítica que provavelmente está relacionada com a dor, na outra lesão, houve aumento de área lesionada sem a identificação de colonização crítica.

A variável quantitativa envolve a evolução da área da ferida. As lesões variaram de 3 a 146 cm<sup>2</sup>. O Quadro 14 mostra a evolução de área de todas as lesões, de acordo com o produto de randomização. Como se observa, as lesões diferem muito na área a ser abordada, no entanto, levando-se em consideração os critérios de inclusão e exclusão, que não delimitaram áreas semelhantes, os pacientes foram incluídos no protocolo de estudo.

Nº	Randomização	D0	D15	D30	D45	D60	D90
01	Hidrocolóide	4,423	**--	--	--	--	--
02	Hidrocolóide	3,937	2,054	1,783	1,512	0,396	0,353
03	Hidrocolóide	5,847	5,810	5,433	4,092	3,978	2,320
04	Hidrocolóide	15,009	11,174	9,598	5,542	4,287	0,643
05	Gel de PQT	6,216	5,273	4,056	4,622	2,955	2,719
06	Hidrocolóide	15,754	17,267	Colonização	----	----	----
07	Gel de PQT	3,392	2,235	1,615	1,341	1,011	0,286
08	Gel de PQT	97,885	99,795	95,538	103,309	91,111	99,344
09	Gel de PQT	7,787	13,623	Colonização	----	----	----
10	Hidrocolóide	42,418	43,611	44,803	35,650	33,456	21,292
11	Gel de PQT	5,054	7,110	7,068	6,969	6,954	Colonização
12	Gel de PQT	5,518	6,531	5,761	5,399	4,746	Colonização
13	Gel de PQT	7,430	5,759	4,595	2,806	2,043	1,487
14	Hidrocolóide	146,335	138,027	128,738	Internação	----	----
15	Hidrocolóide	6,647	6,423	4,159	3,968	4,161	5,052
16	Hidrocolóide	53,361	42,212	37,174	35,044	33,962	31,664
17	Hidrocolóide	16,501	10,321	7,478	6,949	6,562	4,880
18	Hidrocolóide	5,707	5,836	5,055	4,018	3,174	2,501
19	Gel de PQT	10,279	8,888	Colonização	----	----	----
20	Hidrocolóide	66,178	53,881	47,362	40,842	22,797	23,803
21	Hidrocolóide	17,985	13,656	11,061	8,465	5,135	Colonização
22	Gel de PQT	10,825	9,664	8,849	8,076	5,918	3,741

**Quadro 14** – Total de lesões acompanhadas, randomização e mensuração periódica (D0, D15, D30, D45, D60 e D90) da área durante 90 dias.

Como observado nem todos os pacientes puderam ser acompanhados até o final do estudo em D90. Esta intercorrência é inerente ao fato de ser estudo clínico. Nos 17 pacientes estudados não se registrou nenhuma desistência, o que mostra a solidez da abordagem inicial feita, fidelizando o paciente ao protocolo de estudo. Identificou-se para o paciente nº 01, após randomização a suspeita de comprometimento arterial através do ITB, tendo sido excluído deste protocolo. O mesmo foi encaminhado para avaliação da Cirurgia Vascular. O paciente nº 14 permaneceu internado durante 28 dias por outras patologias, não sendo possível o acompanhamento nesse período por negativa da equipe de enfermagem assistencial do setor em que se encontrava, apesar de todos os esclarecimentos sobre protocolo de pesquisa autorizado pelo Comitê de Ética e pelos gestores das unidades envolvidas (Hemocentro e HC). Como não houve continuidade de tratamento, a exclusão foi necessária.

As lesões 06, 09, 11, 12, 19 e 21 (27,27%) apresentaram colonização crítica durante o estudo e como os produtos não são indicados para esta finalidade, foram excluídos e encaminhados ao ambulatório de origem. Destas 6 feridas que colonizaram de forma crítica, 2 estavam em uso de HC e 4 de GP. Este fato era esperado tendo em vista que o GP contém grande quantidade de proteínas e fatores de crescimento tissulares que também se tornam excelentes meios de cultivo de bactérias e no seu preparo não existe a incorporação de antibióticos. O fato de que as feridas inicialmente se encontram em estado constante de colonização, em contato com curativo oclusivo com meio favorecedor de crescimento, a colonização crítica era esperada. Colonização crítica refere-se a um aumento da carga bacteriana capazes de inibir o processo de cicatrização, pois competem por nutrientes e oxigênio e estimulam a produção de citocinas inflamatórias e proteases, além da liberação de toxinas pelas bactérias. Geralmente não possuem bom tecido de granulação, podem ser friáveis, apresentar fundo com coloração amarelada, esverdeada ou vinho; excesso de exsudação e odor fétido e não responder ao tratamento convencional, porém o paciente não apresenta quadro clínico de infecção. Sua abordagem deve ser intensificada com desbridamentos e curativos oclusivos com prata<sup>8,59</sup>.

A apresentação dos elementos que constituem o GP propiciou 2 X mais a colonização crítica, o que implica em melhora do produto com a incorporação futura de produtos inibidores do crescimento bacteriano, como os que possuem prata, ou melhoramento através de incorporação de polímeros que conhecidamente inibem este crescimento bacteriano

sem concorrer negativamente com o processo cicatricial. Neste caso, cita-se a quitosana como provável agente melhorador do GP. No âmbito das colonizações críticas com uso de HC, Borges *e cols*<sup>61</sup> relatam estudo realizado por Mertz, Marshall e Eagestein onde avaliaram microbiota de feridas colonizadas e afirmaram que a origem dos microrganismos é da própria microbiota normal da pele circunvizinha. As figuras abaixo mostram lesões com colonização crítica tratadas com HC e GP.



**Figura 8** – Lesão nº 21 com colonização crítica, em uso de HC.



**Figura 9** – Lesão nº 12 com colonização crítica, em uso de GP.

O Quadro 15 registra a distribuição dos pacientes segundo sexo, idade e das lesões segundo tempo de ferida aberta, randomização, área inicial e final e porcentagem de redução de área.

Nº	Pcte	Sexo	Idade	Tempo de ferida (em meses)	Rand	Área inicial (cm <sup>2</sup> )	Área final (cm <sup>2</sup> )	% de Redução de área
01	LAS	M	52	24	HD	4,423	—	—
02	MIM	F	62	18	HD	3,937	0,353	91,03
03	AG	M	79	24	HD	5,847	2,320	60,32
04	AG	M	79	04	HD	15,009	0,643	95,71
05	MIM	F	62	03	GP	6,216	2,719	56,25
06	LFO	M	72	04	HD	15,754	17,267	—
07	ABP	F	57	36	GP	3,392	0,286	91,56
08	FHS	M	28	108	GP	97,885	99,344	—
09	MMB	F	41	204	GP	7,787	13,623	—
10	TRO	F	62	120	HD	42,418	21,292	49,80
11	AT	M	63	08	GP	5,054	6,954	—
12	AT	M	63	08	GP	5,518	4,746	13,99
13	LPR	F	82	07	GP	7,430	2,806	79,98
14	APR	F	68	24	HD	146,335	128,738	12,02
15	JSM	F	76	02	HD	6,647	5,052	23,99
16	EGC	F	77	108	HD	53,361	31,664	40,66
17	EGC	F	77	108	HD	16,501	4,880	70,42
18	JNA	M	72	120	HD	5,707	2,501	56,17
19	MDC	F	29	72	GP	10,279	8,888	13,53
20	SLS	F	60	120	HD	66,178	23,803	64,03
21	SLS	F	60	12	HD	17,985	5,135	71,44
22	VBL	M	69	24	GP	10,825	3,741	65,44

**Quadro 15** - Distribuição dos pacientes/ lesões, sexo, idade em anos, tempo de ferida em meses, tipo de randomização, tamanho da área inicial e final em cm<sup>2</sup> e porcentagem de redução da área.

Conforme descrito, o número de feridas acompanhadas no protocolo foi de 13 para hidrocolóide e 9 para gel de plaquetas. O tempo médio de lesão aberta para pacientes randomizados para HC foi de 58,56 meses enquanto que para pacientes em uso de GP foi de 49,55 meses. Quanto ao tamanho das lesões, a menor área daqueles que receberam HC foi de 3,937 cm<sup>2</sup> e a maior área de 146,335 cm<sup>2</sup> enquanto que para lesões abordadas com GP a área mínima foi de 3,392 cm<sup>2</sup> e a maior de 97,885cm<sup>2</sup>. Para lesões acompanhadas por 90 dias, a menor redução de área para HC em termos percentuais foi de 23,99% para a lesão 15, e a maior foi de 95,71% para lesão nº4. Quanto aos pacientes cujas feridas foram abordadas com



GP o menor percentual de fechamento foi para a lesão nº5 que fechou 56,25% da área e a maior área fechada foi de 91,56% para a lesão nº 7, mostrando superioridade do GP sobre o HC. As lesões nº 06, 08, 09, 11 apresentaram aumento das áreas. Três das lesões envolvem a colonização crítica, 1 em uso de HC e 2 em uso de GP. A lesão número 8 envolve dificuldade técnica de abordagem da área pelo software Image J® pelo fato das lesões serem semi-circunferencial e necessitarem de um conjunto de fotos para medi-las.

Usando critérios da bioestatística, padronizaram-se com escore 1, todas as lesões iniciais (100%). Os percentuais da área medida em cada momento ( D15, 30, 45, 60 e 90) foram tabulados e descontados da área inicial. As lesões que apresentam valor positivo tiveram redução de área e aquelas com valores negativos, tiveram aumento da lesão. Na Tabela 1 estão representadas em linhas azuis as 4 lesões que tiveram aumento de área.

**Tabela 1** – Distribuição das lesões a partir de escore 1

Nº	Rand	D15	D30	D45	D60	D90	Redução
02	HD	0,52	0,45	0,38	0,10	0,08	+
03	HD	0,99	0,92	0,69	0,68	0,39	+
04	HD	0,74	0,63	0,36	0,28	0,04	+
05	GP	0,84	0,65	0,74	0,47	0,43	+
06	HD	1,09	Colonização				-
07	GP	0,65	0,47	0,39	0,29	0,08	+
08	GP	1,01	0,97	1,05	0,93	1,01	-
09	GP	1,74	Colonização				-
10	HD	1,02	1,05	0,84	0,78	0,50	+
11	GP	1,40	1,39	1,37	1,37	Colonização	-
12	GP	1,18	1,04	0,97	0,86	Colonização	+
13	GP	0,77	0,61	0,37	0,27	0,20	+
14	HD	0,94	0,87	Internação			+
15	HD	0,96	0,62	0,59	0,62	0,76	+
16	HD	0,79	0,69	0,65	0,63	0,59	+
17	HD	0,62	0,45	0,42	0,39	0,29	+
18	HD	1,02	0,88	0,70	0,55	0,43	+
19	GP	0,86	Colonização				+
20	HD	0,81	0,71	0,61	0,34	0,35	+
21	HD	0,75	0,61	0,45	0,28	Colonização	+
22	GP	0,89	0,81	0,74	0,54	0,34	+

Tendo em vista que foi possível acompanhar apenas 30,55% das lesões estimadas pelo Grupo de Apoio à Pesquisa, analisaremos o percentual de redução das lesões acompanhadas em cada uma das medições realizadas, levando em consideração o teste exato de Fisher. Considerando o valor  $p$  significativo  $\leq 0,05$ , podemos observar que em todos os acompanhamentos  $p \geq 0,05$ , portanto não significativo. Observa-se que os resultados com HC são sempre superiores ao GP apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, mas destaca-se que o número de lesões randomizadas para HC foi maior, Tabelas 2, 3, 4, 5, 6 e 7.

**Tabela 2** – Distribuição da redução, segundo o grupo, aos 15 dias de acompanhamento

<b>Grupo</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>Total</b>
HD	9 (75%)	3 (25%)	12
GP	5 (55,6%)	4 (44,4%)	9
Total	14	7	21

N(%); (p= 0,40)

**Tabela 3** – Distribuição da redução, segundo o grupo, aos 30 dias de acompanhamento

<b>Grupo</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>Total</b>
HD	10 (90,9%)	1 (9,1%)	11
GP	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7
Total	15	3	18

N(%); (p= 0,66)

**Tabela 4** – Distribuição da redução, segundo o grupo, aos 45 dias de acompanhamento

<b>Grupo</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>Total</b>
HD	10 (90,9%)	0	10
GP	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7
Total	15	2	17

N(%); (p= 0,30)

**Tabela 5** – Distribuição da redução, segundo o grupo, aos 60 dias de acompanhamento

<b>Grupo</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>Total</b>
HD	10 (100%)	0	10
GP	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7
Total	16	1	17

N(%); (p= 0,41)

**Tabela 6** – Distribuição da redução, segundo o grupo, aos 90 dias de acompanhamento

<b>Grupo</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>Total</b>
HD	9 (100%)	0	9
GP	4 (80%)	1 (20%)	5
Total	13	1	14

N(%); (p= 0,36)

**Tabela 7**– Distribuição da redução total, segundo os grupos randomizados

Grupo	+	-	Total
HD	11 (91,7%)	1 (8,3%)	12
GP	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9
Total	17	4	21

N(%); (p= 0,27)

Os resultados obtidos com HC corroboram com os dados encontrados na literatura, que serão discutidos abaixo.

Neste estudo, puderam ser observadas algumas características clínicas importantes sobre a qualidade do tecido em formação e outros critérios relevantes como a adesão do paciente, o tempo de troca dos curativos, a facilidade da manipulação tanto na aplicação como na remoção do curativo, o aspecto das bordas da lesão, do leito e do exsudato e o acondicionamento do produto. Estas características estão representadas no Quadro 16, para cada um dos produtos utilizados.

Critérios de observação		Hidrocolóide	Gel de plaquetas
Adesão do paciente		Mais fácil por ser conhecido nas diferentes UBS e de fácil auto-aplicação	Resistência prevista para novos produtos. Na consistência do gel in natura o paciente tem dificuldade de auto-aplicação
Tempo de troca		4 dias	4 dias
Facilidade de Manipulação (aplicação e remoção)		Maior. A remoção é fácil no entanto exige uma tração discreta.	Menor, mais frágil e escorregadio na aplicação, no entanto não existe remoção pois o curativo é totalmente absorvido.
Dor referida		Fraca	Fraca
Aspecto	Bordas	Provoca maceração	Em boas condições
	Leito	Granulado e úmido, sem o crescimento da profundidade para a superfície	Granulado e menos úmido, apresentando vinda de tecido da profundidade para a superfície
	Epitelização	Cria membrana fina e friável de epitelização, com aspecto frágil.	Apresenta a aproximação de bordas com tecido mais resistente.
	Exsudato	Com odor <i>sui generis</i> , desagradável, referido pelo paciente, que observa acentuado odor de proteína degradada.	O exsudato do curativo primário toma aspecto vermelho amarronzado, com odor muito mais discreto e não referido pelo paciente.
Armazenamento		Temperatura ambiente	Geladeira 4°C

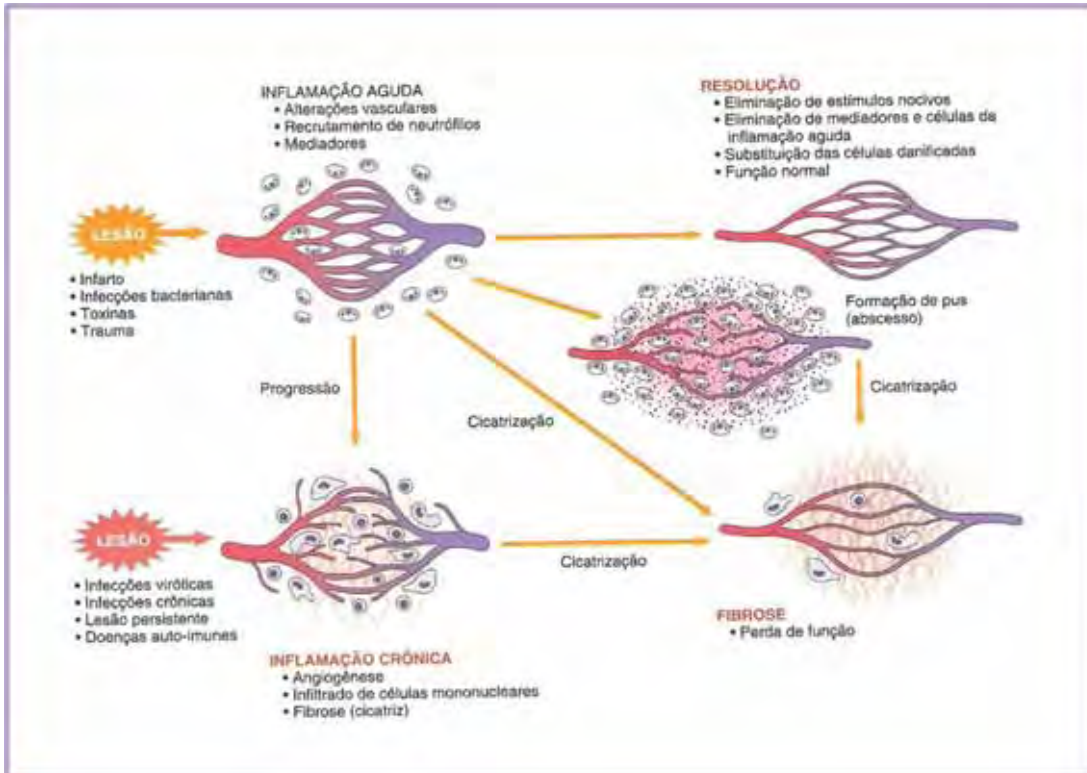
**Quadro 16** – Observações clínicas dos produtos utilizados

No critério adesão, como já foi mencionado anteriormente, o uso de GP apresentou certo grau de resistência dos pacientes, mas em especial, pela dificuldade apresentada não só como produto novo, mas devido à consistência do gel, mais amolecido, cuja aplicação como auto-curativo é mais delicada.

Quanto ao tempo de troca, o HC tem indicação de 5-7 dias, porém optou-se pela padronização em função de que o GP tem a limitação de troca a cada 4 dias. Este fato é relevante, pois apesar do HC ter sido usado em menor tempo do que o indicado pelo fabricante, uma queixa persistente entre os pacientes em uso deste tipo de curativo, foi o mau odor, já relatado na literatura, assim como a maceração das bordas<sup>21,39</sup>.

Quanto à dor, apenas dois pacientes (lesão nº 11 e nº15) relataram dor fraca, um com uso HC e outro com GP.

A epitelização apresentou-se como característica de grande relevância, pois entre os dois produtos houve significativa diferença. As lesões com uso do HC, apresentaram tecido de epitelização com aspecto frágil, superficial, constituído visualmente por uma fina camada de epitélio, enquanto que a epitelização do grupo em uso de GP apresentou aspecto consistente, com um processo facilmente evidenciado como cicatrização vinda do fundo para as bordas da ferida (em profundidade) tornando progressivamente o tecido com um aspecto vermelho mais vivo. O aspecto externo no final do processo cicatricial foi de robustez, mais espesso, sem retrações ou alterações de cor. Em nenhum dos pacientes incluídos na randomização ou outros pacientes de outros protocolos em uso de GP houve a observação de retração, cicatrização hipertrófica, inestética ou discrômica. Estes dados são extremamente relevantes, pois supõe-se que a interação dos hormônios de crescimento existentes no produto devam interagir com múltiplas populações celulares, mediando a produção e secreção de melanina, ordenando as células para a regeneração dos tecidos. Lembrando que histologicamente os processos de regeneração e reparo são distintos. Na regeneração existe uma organização orquestrada das células pelas citocinas secretadas no microambiente da área lesionada, determinando uma disposição celular próxima ao estado fisiológico. A Figura 10 mostra os mecanismos da inflamação crônica, englobando resolução, cicatrização por fibrose ou inflamação crônica.



**Figura 10** – Inflamação crônica – FONTE: Kumar *e cols*, 2005.

As observações clínicas sobre o resultado da área cicatrizada nos pacientes em uso de GP nos fazem formular a hipótese de que este curativo biológico age promovendo a regeneração. Nas situações de reparo celular o processo cicatricial é mais desordenado e a disposição das células ao acaso, levando a fibrose e deformidades cicatriciais<sup>31</sup>. A Figura 11 representa essa diferença.

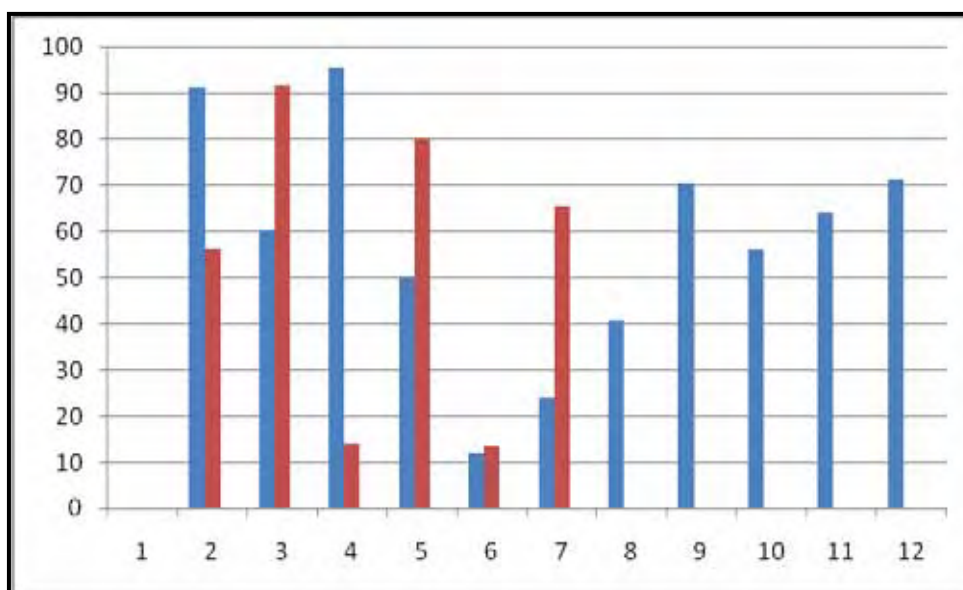


**Figura 11** – Comparação do tecido de epitelização. A – lesão tratada com GP; B – lesão tratada com HC.

No uso do GP podem ser customizadas para o tipo de lesão do paciente na forma mais apropriada: retangular, quadrado ou circular. A maior dificuldade observada relaciona-se a fragilidade da membrana, consistência mais amolecida levando a resistência dos trabalhadores das UBS por ser um curativo desconhecido, apesar da documentação enviada com o paciente para a equipe de saúde e por não terem familiaridade na manipulação do mesmo. Em função das queixas e ou problemas apresentados, oportunidades de melhoria do curativo foram identificadas, levando a modificações no processo de produção dos mesmos com a incorporação do princípio ativo em nanopartículas de liberação controlada e adição de quitosana à preparação no sentido de aumentar a espessura e a resistência das placas. No entanto, estas modificações não foram testadas neste trabalho, que foi delineado para a comparação do gel de plaquetas *in natura*.

Outro aspecto observado no uso de GP é o exsudato que se apresentava “vermelho-amarronzado”. Isto se deve em parte ao fato de que o hemocomponente utilizado para a produção do GP é o concentrado de plaquetas. No modo de produção, apesar das melhores condições, há sempre resquícios de hemácias que são rompidas pela técnica de rompimento plaquetário. Quando isto ocorre, a hemoglobina do interior das hemácias ficam livres e ativam o sistema de óxido-redução interagindo com o óxido nítrico, sendo que a hemoglobina oxidada terá este aspecto amarronzado. Outra explicação é que o produto aumentando a neoangiogênese, pode promover mais pontos de sangramento, que uma vez em presença de curativo oclusivo, o mecanismo de lesão das hemácias será semelhante ao já descrito para aquelas presentes no hemocomponente. Métodos sofisticados de purificação da hemoglobina humana, passando o líquido da matéria prima após lise, por coluna de cromatografia de afinidade em uso de anticorpo monoclonal.

O Gráfico 2 traz, independentemente do fim do acompanhamento, a porcentagem de redução de área de todas as lesões. Os histogramas em vermelho representam o uso de GP e os em azul o uso de HC.



**Gráfico 2** – Porcentagem da redução de área.

Como pode ser observado, a média da porcentagem de redução de área foi de 57,78% para HC e de 53,45% para GP, não apresentando diferença estatisticamente significativa.

Koksal *e cols*<sup>62</sup> realizou estudo com 60 pacientes com acompanhamento por 4 meses: 3 foram excluídos por infecção, 1 por internação, 1 por eritema, 2 não tiveram segmento, comparando uso HC em associação com compressão elástica com Bota de Unna; o HC apresentou cicatrização em 80,76%. Palfreyman *e cols*<sup>63</sup> em meta análise com 28 pacientes, encontrou redução de área de 51% no grupo HC em comparação com o grupo utilizando gaze.

Com a utilização do GP, estudo realizado por Croveti *e cols*<sup>64</sup> com 24 feridas, sendo 6 úlceras venosas, utilizando em 3 pacientes GP autólogo e os demais utilizaram homólogo, tendo acompanhamento por 4 meses: 2 foram excluídos por infecção e teve cicatrização total em 40,9%, sendo que 31,8% tiveram redução da área em mais de 50%. Estudo mais recente com 65 feridas crônicas, sendo 16 venosas com uso de gel de PRP autólogo, durante 2,8 semanas, apresentou redução média da área: 39,5%<sup>65</sup>. Destaca-se que o produto utilizado neste trabalho não foi autólogo para facilitar e ampliar as indicações do GP, e os resultados encontrados são superiores. Isto pode estar relacionado a matéria-prima que gerou o GP. Há que se considerar que o paciente portador de ferida crônica tenha um

desbalanço na produção de citocinas quando comparados com indivíduos normais. A restrição da indicação dos produtos alogênicos ficariam na ordem dos riscos infecciosos e inerentes ao um produto hemoterápico e à aloimunização. Destaca-se que na produção do GP a maioria das unidades selecionadas como matéria-prima são de doadores fidelizados o que aumenta a segurança na aplicação do produto, lembrando qe este risco não seria igual ou maior do que o risco transfusional. Quanto à aloimunização, este tópico já foi abordado em dissertação de mestrado não tendo sido identificado aloimunização eritrocitária, plaquetária ou leucocitária<sup>66</sup>.

Além disso, os produtos autólogos podem ter a limitação, em especial no Brasil, de que os pacientes portadores de UV tem sua saúde comprometida globalmente, fato este que limitaria o número de pacientes beneficiados com a auto-coleta. O GP autólogo deve estar reservado para pacientes que possuam contra-indicação do material alogênico, como por exemplo os pacientes alérgicos, com deficiência comprovada de proteínas em especial de imunoglobulinas.

Quanto a descrição da vascularização, foram analisadas as biópsias de 9 pacientes, sendo 6 tratados com HC e 3 com GP, que permaneceram no estudo até D90 sem apresentar cicatrização total ou exulceração, através da caracterização histomorfológica por imunohistoquímica e coloração de Hematoxilina-Eosina. As amostras dos pacientes D0 e D90 foram avaliadas quanto aos critérios vascularização, sendo observados a proliferação, distribuição e arranjo dos vasos; e quanto à celularidade, verificando a presença de infiltrado inflamatório, predominância celular e estroma. O Quadro 17 mostra controle pré-tratamento em D0 quanto à vascularização e celularidade.

Lesão	Vascularização em D0			Celularidade em D0		
	Proliferação	Distribuição	Arranjo	II	Predominância	Estroma
Pré-tratamento	++	Derme papilar	Não-coeso	+	Linfócito	++

**Quadro 17** – Controle pré-tratamento de vascularização e celularidade em D0

Os Quadros 18, 19, 20 e 21 referem-se aos resultados obtidos pelos critérios acima mencionados nos grupos de pacientes que foram tratados com HC e GP, respectivamente.



Lesão	Vascularização em D0			Vascularização em D90		
	Escore	Distribuição	Arranjo	Escore	Distribuição	Arranjo
03	++	Derme papilar	Não-coeso	+	Difusa	Não-coeso
10	+++	Difusa	Não-coeso	++++	Difusa	Coeso
15	+++	Derme papilar	Não-coeso	++	Difusa	Não-coeso
17	++	Derme papilar	Não-coeso	+	Difusa	Não-coeso
18	++	Derme papilar	Não-coeso	+	Difusa	Não-coeso
20	++	Derme papilar	Não-coeso	+	Difusa	Nao-coeso

**Quadro 18** – Distribuição dos pacientes quanto a vascularização em D0 e D90 randomizados com HC

Lesão	Celularidade em D0			Celularidade em D90		
	Inf. Inflam	Predominância	Estroma	Inf. Inflam	Predominância	Estroma
03	+	Linfócitos	++	++	Linfócitos	++
10	+	Linfócitos	++	+++	Plasmócitos	++
15	—	—	++	++	Linfócitos	++
17	+++	Linfócitos	+++	++	PMN	+++
18	+	Linfócitos	++	+	Linfócitos	++
20	++	Linfócitos	++	+	Plasmócitos	++

**Quadro 19** – Distribuição dos pacientes quanto a celularidade em D0 e D90 randomizados com HC

Lesão	Vascularização em D0			Vascularização em D90		
	Escore	Distribuição	Arranjo	Escore	Distribuição	Arranjo
05	++	Derme papilar	Não-coeso	+++	Difusa	Coeso
08	++++	Difusa	Não-coeso	+++	Difusa	Coeso
22	+	Derme papilar	Não-coeso	++	Difusa	Coeso

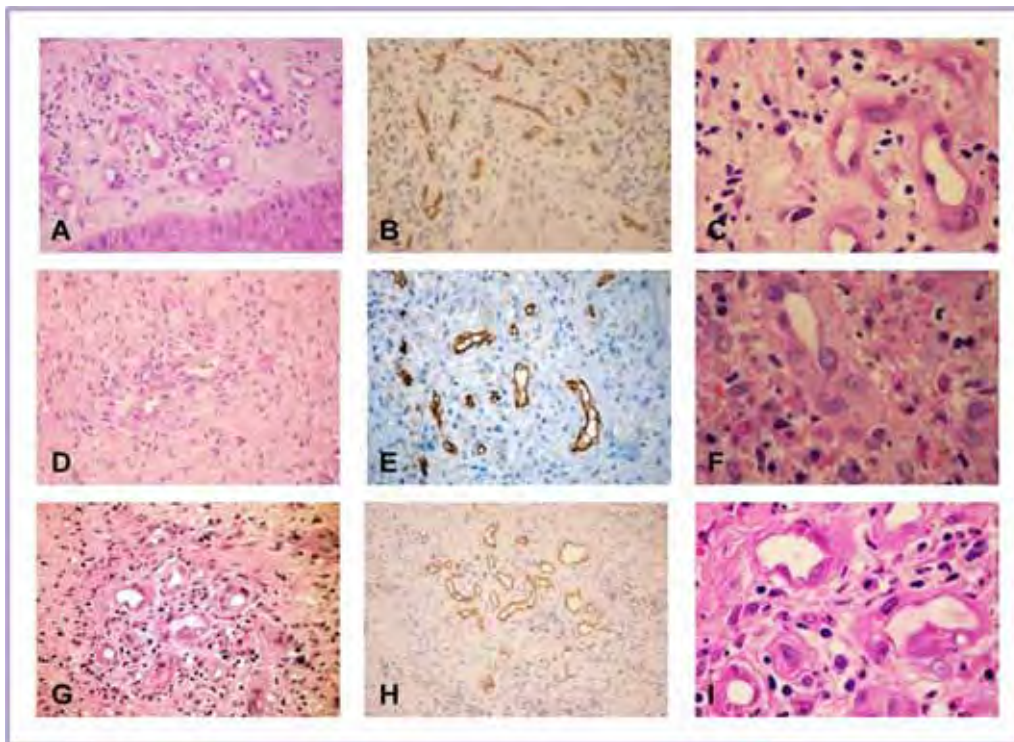
**Quadro 20** – Distribuição dos pacientes quanto a vascularização em D0 e D90 randomizados com GP

Lesão	Celularidade em D0			Celularidade em D90		
	Inf. Inflam	Predominância	Estroma	Inf. Inflam	Predominância	Estroma
05	++	Linfócitos	++	++	Plasmócitos	++
08	++++	Plasmócitos	+	++	PMN	++
22	++	Linfócitos	++	++	Linfócitos	++

**Quadro 21** – Distribuição dos pacientes quanto a celularidade em D0 e D90 randomizados com GP

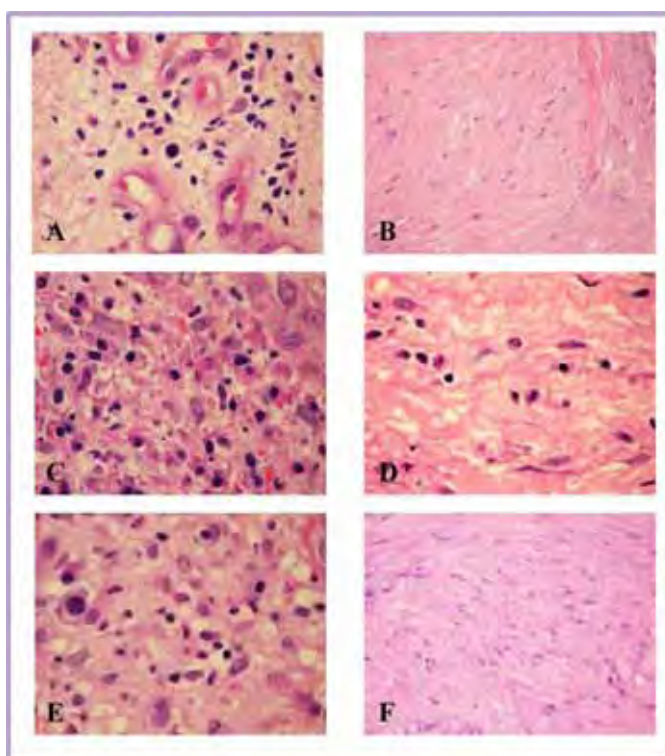
Como pode ser observado no Quadros 20 e 21, uma das lesões (nº08) apresenta-se diferenciada. A análise da vascularização mostra que houve uma diminuição entre D0 e D90 além de se registrar infiltrados plasmocitários e pequenas áreas hemorrágicas. Este paciente é portador de uma doença auto-imune (LES), que não constava dos critérios de exclusão deste estudo.

A Figura 12 representa, através de fotomicrografia, os cortes analisados foram corados por HE e avaliados por IHQ. As observações do tecido representadas nas fotos foram esquematicamente organizadas nos Quadros acima descritos. Em A, B e C estão representados as análises histológicas denominadas “controle” obtidas no pré-tratamento de cada um dos pacientes.



**Figura 12** - Morfologia dos vasos. A: proliferação vascular, intensidade ++/++++, na derme papilar, arranjo tendendo a não-coeso. 200x HE; B: Marcação pelo CD34 evidenciando vaso na derme papilar. 200x IHQ. C: Vasos em detalhe com luzes irregulares, tendendo a se dispor a 90° na epiderme, com poucas células endoteliais. 400x HE. D, E, F: morfologia dos vasos na ferida do grupo tratado com HC. 200x HE, 200x IHQ, 400x HE; G,H,I: morfologia dos vasos na ferida do grupo tratado com GP. 200x H, 200x IHQ, 400x HE.

Quanto à celularidade, a Figura 13 mostra em A e B o controle, C e D biópsias de lesões tratadas com HC com evidente infiltrado linfocitário e neutrofilico em C e em D a diminuição da celularidade e o estroma menos coeso. Em E e F, lesões tratadas com GP cujo aspecto tanto da celularidade quanto da coesão do estroma são muito diferentes.



**Figura 13** – Morfologia das células. A: Infiltrado inflamatório em D0 no controle normal 400x HE; B: Estroma em D0 no controle normal 200x HE C: Infiltrado inflamatório em D90 no grupo HC 400x HE; D: Estroma em D90 no grupo HC 200x HE; E: Infiltrado inflamatório em D90 no grupo GP 400x HE; F: Estroma em D90 no grupo GP 200x HE.

A angiogênese é um processo fundamental que afeta as reações fisiológicas, em especial, o processo de regeneração das feridas. O processo de formação de vasos no indivíduo adulto é conhecido como angiogênese ou neoangiogênese e envolve o brotamento e a elongação dos vasos pré existentes lesados. O processo de neoangiogênese a partir de vasos pré existentes lesados, inclui etapas sequenciais que acontecem regidos por uma plêiade de citocinas. Essas etapas são:

- Vaso dilatação;

- Degradação proteolítica da membrana basal (ruptura da matriz célula-célula);
- Migração, proliferação e maturação das células endoteliais;
- Recrutamento das células periendothelias como os pericitos e as células musculares lisas para finalmente formarem o novo vaso.

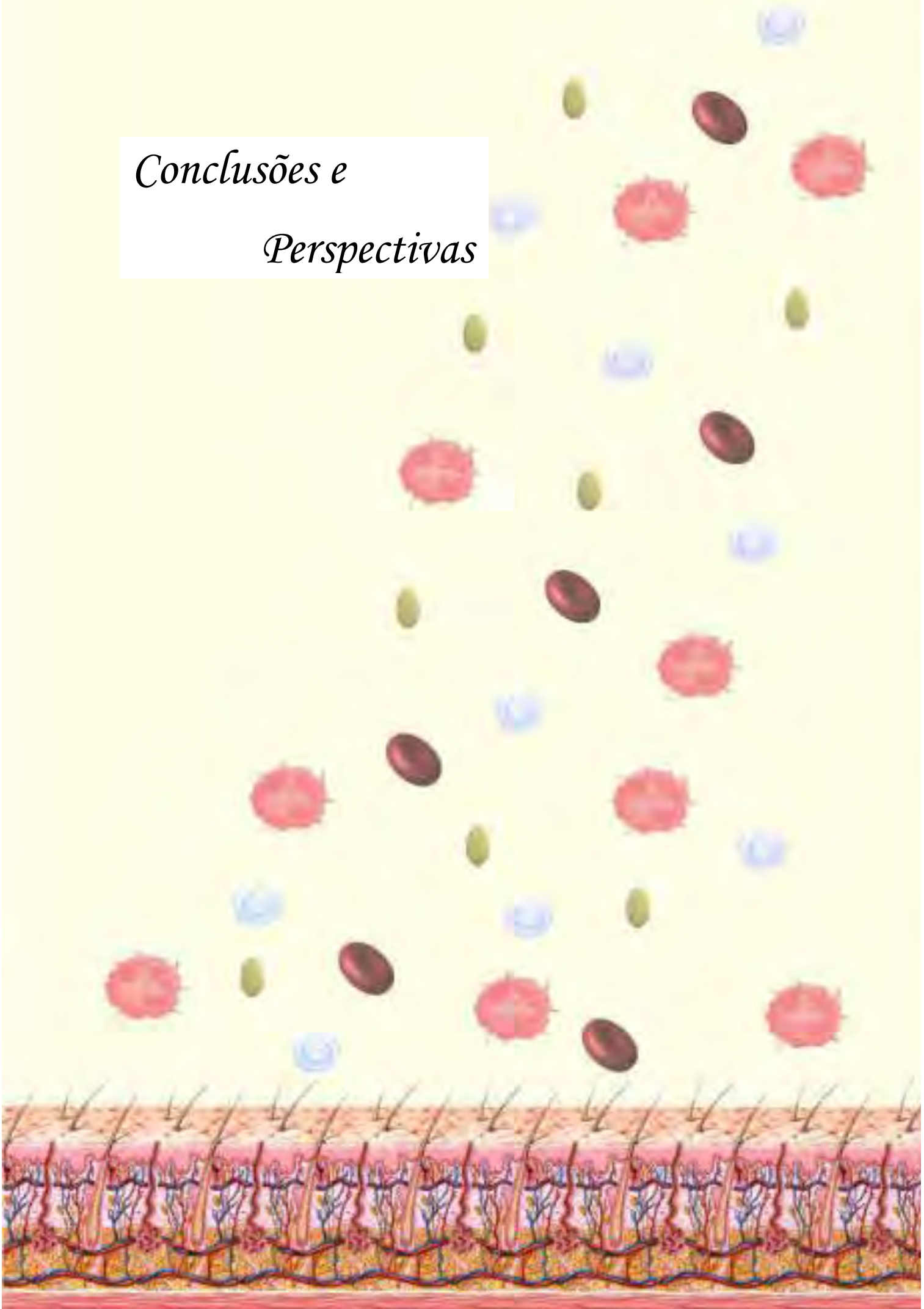
A indução da angiogênese foi inicialmente atribuída ao FGF básico ou ácido e outras moléculas foram identificadas como angiogênicas, incluindo VEGF e TGF- $\beta$ . A etapa da angiogênese é imprescindível para que se instale a proliferação da cicatrização, e, de fato se obtenha o tecido de granulação. Este termo foi usado por John Hunter em 1787, para descrever a aparência dos vasos sanguíneos proeminentes do tecido conjuntivo inicial formados na área lesionada. Sem a angiogênese, o fechamento da lesão é comprometido e lentificado, podendo inclusive não ocorrer<sup>10</sup>. A Figura 14 mostra o processo de angiogênese.



**Figura 14** – Representação do processo de angiogênese – FONTE: Gentile, C. Generation of three dimensional vascular micro-tissues as modules for the assembly of blood vessels.

A matriz extracelular é importante para o crescimento e manutenção dos vasos, pois também age como reservatório e modulador da liberação dos fatores de crescimento e a sua formação é estimulada pelo uso de GP como pode ser observado na coesão do estroma analisados pelos cortes histológico<sup>10</sup>.

*Conclusões e  
Perspectivas*



## 5. Conclusões e Perspectivas

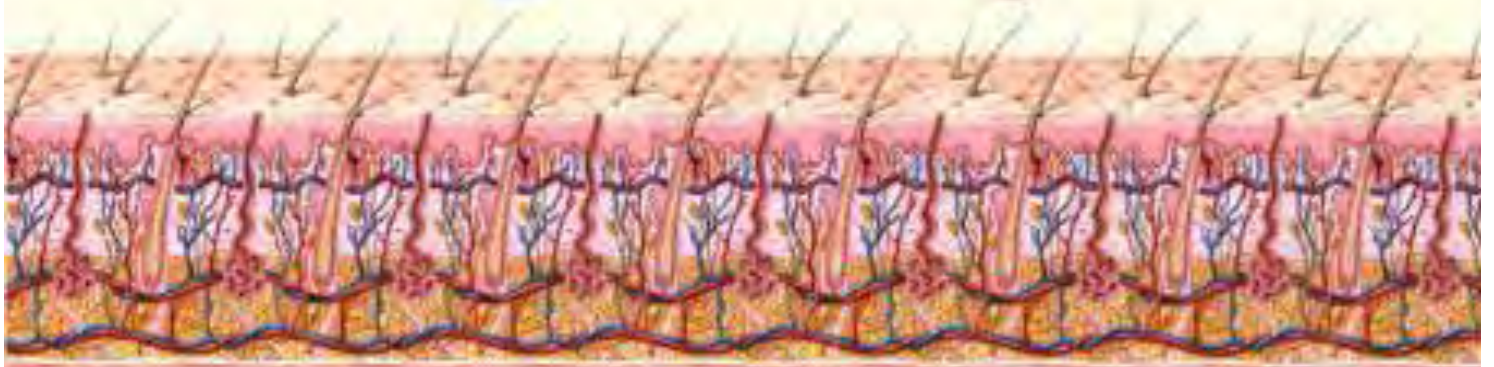
### **Conclusões**

- ◆ O desempenho dos produtos estudados apresentou grande similaridade no percentual de redução de área, contudo não apresentou diferença estatisticamente significativa, o que indica que é preciso um estudo amostral maior para evidenciar superioridade de um produto sobre o outro. Porém quando comparados quanto ao menor tempo de acompanhamento (D15), o gel de plaquetas apresentou melhor desempenho, com redução maior do que o hidrocolóide em tempo reduzido semelhante.
- ◆ A análise histológica no momento pré e pós tratamento sugere que o GP atua de forma a estimular a regeneração dos tecidos (estroma coeso) e de forma mais definitiva (distribuição dos vasos difusa na derme reticular). O aspecto do fechamento da lesão é mais consistente quando comparado com os pacientes que usaram HC onde se observou a formação de uma fina epiderme frágil, observados nos cortes histológicos que mostraram uma distribuição dos vasos na derme papilar.
- ◆ Os cortes histológicos comprovaram a distribuição dos vasos topograficamente em áreas diferentes. Para as lesões tratadas com HC a vascularização permaneceu na derme papilar crescendo por alongação, não havendo registros, com o uso do marcador CD34, de neoangiogênese., já as lesões tratadas com GP a distribuição da vascularização foi na derme reticular e hipoderme de forma difusa com arranjo coeso com múltiplas formações de vasos com 3 a 4 células endoteliais.
- ◆ Quanto as queixas referidas, no uso de hidrocolóide a mais importante foi e a de mau odor e apenas um paciente referiu dor fraca; no uso com gel de plaquetas a queixa mais importante foi a dificuldade de manipulação e também apenas 1 paciente referiu dor fraca.

## Perspectivas

- ◆ Tendo em vista a diferença estatística não significativa para o acompanhamento de um terço das lesões projetadas, este estudo deve ser continuado até completar o N projetado de 72 lesões.
- ◆ Implementação da análise histológica incluindo marcadores mais específicos de neovascularização como CD105, marcador para avaliação de filetes nervosos, anti-S100 (marcador de células de Schwann) e anti-colágeno IV.
- ◆ Melhoria do produto GP estabilizando e aumentando o tempo de vida de prateleira, atualmente em 15 dias conservado a +4°C , incorporando o princípio ativo em membrana de quitosana.
- ◆ Diversificar a apresentação farmacotécnica incorporando no produto o princípio da cobertura com prata, tendo portanto o Biogel *natura* (GP sem prata) e o Biogel Ag (GP com prata).

*Referências  
bibliográficas*





## 6. Referências Bibliográficas

1. Hess CT. *Tratamento de feridas e úlceras*. 4.ed. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, 2002. 226 p.
2. Abreu, ES; Marques, MEA. Histologia da pele normal. In: JORGE, Sílvia Angélica; DANTAS, Sônia Pérez Evangelista. *Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas*. São Paulo: Atheneu, 2005. 378 p.
3. Irion, G. *Feridas: novas abordagens, manejo clínico e atlas em cores*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 390p.
4. Jorge, SA; Dantas, SPE. *Tratamento de feridas*. 2.ed Hospital das Clínicas/UNICAMP, Campinas, 2002. 85 p.
5. Smeltzer, SC.; Bare, BG. *Brunner & Suddarth: Tratado de enfermagem médico-cirúrgica*. 9.ed. v.3. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
6. Dealey, C. *Cuidando de feridas: um guia para as enfermeiras*. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2001. 216 p.
7. Dantas SRPE; Jorge, SA. *Feridas e Estomias*. Campinas: ed do autor, 2005.
8. Schultz, GS, *et al.* Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Rep Reg* 2003;11:1–28.
9. Meneghin P; Vattimo, MFF. Fisiopatologia do processo cicatricial. In: Jorge, SA; Dantas, SPE. *Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas*. São Paulo: Atheneu, 2005. 378 p.
10. Mendonça RJ; Coutinho-Netto J. Aspectos celulares da cicatrização. *An Bras Dermatol*. 2009; 84 (3): 257-62.
11. Maffei FHA. *et al.* *Doenças vasculares periféricas*. 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
12. Shiman, MI; *et al.* Venous ulcers: A reappraisal analyzing the effects of neuropathy, muscle involvement, and range of motion upon gait and calf muscle function. *Wound Rep Reg* (2009) **17** 147–152.
13. Carmo SS, Castro CD, Rios VS, Sarquis MGA. Atualidades na assistência de enfermagem a portadores de úlcera venosa. *Revista Eletrônica de Enfermagem* [serial on line] 2007 Mai-Ago; 9(2): 506-517. Available from: URL: <http://www.fen.ufg.br/revista/v9/n2/v9n2a17.htm>.
14. Gamba MA; Yamada BFA. Úlceras Vasculogênicas. In: Jorge SA; Dantas, SPE. *Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas*. São Paulo: Atheneu, 2005. 378 p.

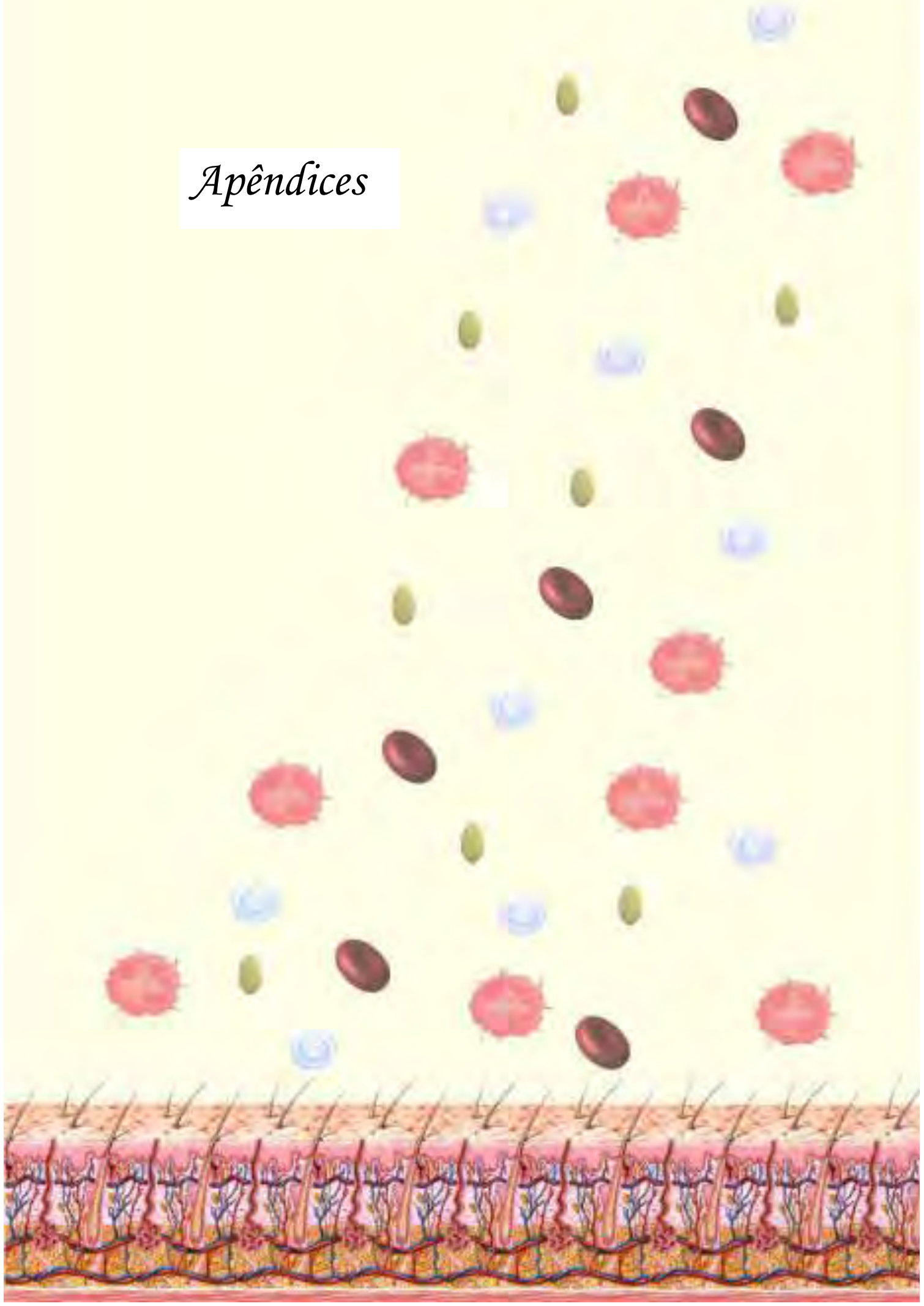
15. Takahashi, P. A predictive model for venous ulceration in older adults: results of a retrospective cohort study. *Ostomy Wound Manage.* 2010; 56(4), 60-66.
16. Abbade LPF; Lastória S; Rollo HA; Stolf HO. A sociodemographic, clinical study of patients with venous ulcer. *Int J Dermatology* 2005; 44, 989-992.
17. Robson MC. *et al.* Guidelines for the treatment of venous ulcers. *Wound Rep Reg.* 2006; 14. 649-662.
18. Abbade, LPF; Lastória, S. Abordagem de pacientes com úlceras de perna de etiologia venosa. *An Bras Dermatol.* 2006;81(6):509-22.
19. Borges EL.; Caliri MHL.; Haas VJ. Revisão sistemática do tratamento tópico da úlcera venosa. *Rev Latino-am Enfermagem* 2007 novembro-dezembro; 15(6).
20. Saar SRC. Considerações sobre infecção de ferida. In: Borges, EL. Saar SRC. Magalhães, MBB. Lima, VLAN. *Feridas: como tratar.* 2 ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2008.
21. Blanes, L. Tratamento de feridas. Baptista-Silva JCC, editor. *Cirurgia vascular: guia ilustrado.* São Paulo: 2004. Disponível em: URL: <http://www.bapbaptista.com>. Acesso: 05 jan 2011.
22. Yamada BFA. O processo de limpeza de feridas. In: Jorge, SA; Dantas, SPE. *Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas.* São Paulo: Atheneu, 2005. 378 p.
23. Schultz GS. *et al.* Wound bed preparation and a brief history of TIME. *Int Wound J.* 2004; 1(1), 19-32.
24. Dadalti, P; et al. Substitutos biológicos da pele. *Rev Bras de Medicina* :64 (7). Jul 2007. Disponível em : [http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?id\\_materia=3603&fase=imprime](http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?id_materia=3603&fase=imprime). Acesso em: 19 nov. 2010.
25. Webster, A. Innovation and technology in health: science ceiling? KITE Seminar Series in February 4 2009. Disponível em: [www.ncl.ac.uk/kite/assets/download/ADW040209.ppt](http://www.ncl.ac.uk/kite/assets/download/ADW040209.ppt). Acesso em: 15 nov. 2010.
26. Sasseron MGM. Atualidades em curativos oclusivos e semioclusivos. In: Malagutti W; Kakihara, CT. *Curativos, Estomias e Dermatologia: uma abordagem multiprofissional.* São Paulo: Martinari, 2010.
27. Boateng JS; et al. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *Journal of pharmaceutical sciences*, 2008; 97 (8).

28. European Medicines Agency. *Relatório europeu de avaliação público: Regranex*, 2006. disponível em: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Regranex/028799pt1.pdf>. Acesso em: 06. out. 2008.
29. D'Amico, EA. Fisiologia Plaquetária. In: Maffei FHA. *et al. Doenças vasculares periféricas*. 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
30. Abrams, CS; Plow, EF. The molecular basis of platelet function. In: Hoffman, R. et al. *Hematology: basic principles and practice*. 5 ed. 2008.
31. Kumar V.; Abbas AK., Fausto N. *Robbins e Cotran. Patologia – bases patológicas das doenças*. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
32. Barbieri CMO; Costa PI. *Fatores de crescimento derivado das plaquetas humanas (PDGF) – obtenção e perspectiva de aplicação clínica*. In: Pontual, MAB; Magini, RS. *Plasma rico em plaqueta – PRP e fatores de crescimento*. São Paulo: Livraria Santos, 2004.
33. Lenharo A; Cosso F; Magalhães D; Menezes, HHM. *Plasma rico em plaquetas*. In: Pontual, MAB; Magini, RS. *Plasma rico em plaqueta – PRP e fatores de crescimento*. São Paulo: Livraria Santos, 2004.
34. Araújo, ICF. Tratamento de feridas crônicas de membros inferiores com biocurativos. *Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Pesquisa e desenvolvimento: Biotecnologia Médica, curso de Mestrado Profissionalizante do Hemocentro de Botucatu, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Biotecnologia Médica. Botucatu – SP, 2007*.
35. Borzini, P; Mazzucco, I. Platelet-rich plasma (PRP) and platelet derivatives for topical therapy. What is true from the biologic view point? *ISBT Science Series* (2007)2 , 272–281.
36. Vendramin, F.S. et al. Plasma rico em plaquetas e fatores de crescimento: técnica de preparo e utilização em cirurgia plástica. *Rev. Col. Bras de Cirurgia*; 33 (1): 24-28, 2006.
37. Roback J.D.; *et al.* Technical Manual. 16<sup>th</sup>. AABB, 2008.
38. Bajay HM. Curativos e Coberturas para o tratamento de feridas. In: Jorge SA; Dantas SPE. *Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas*. São Paulo: Atheneu, 2005. 378 p.
39. Mandelbaum, SH; Di Santis, EP; Mandelbaum, MHS. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – Parte II. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. v.78 (5), 2003.

40. Maffei FHA, Magaldi C, Pinho SZ. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brasil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. *J Epidemiol* 1986; 15:207-10.
41. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Brasil). *Censo 2010*. Disponível em: [www.ibge.com.br](http://www.ibge.com.br). Acesso em: 10 jan 2011.
42. Orçamento Municipal (Botucatu). Disponível em: [www.reol.com.br/noticias/2396](http://www.reol.com.br/noticias/2396). Acesso em: 20 jan 2011.
43. Cabral (2000) *apud* Maffei, FHA. et al. *Doenças vasculares periféricas*. 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
44. Bergonse FN; Rivitti EA. Avaliação da circulação arterial pela medida do índice tornozelo/braço em doentes de úlcera venosa crônica. *An Bras Dermatol*. 2006; 81 (2): 131-5.
45. Andrade FA, Pereira LV, Sousa FAEF. Mensuração da dor no idoso: uma revisão. *Rev Latino-am Enfermagem* 2006 março-abril; 14(2):271-6
46. Miot HA. *et al*. Úlceras crônicas dos membros inferiores: avaliação pela fotografia digital. *Rev Assoc Med Bras*. 2009; 55(2): 145-8.
47. Abbas AK, Lichtman AH. *Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
48. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia básica*. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.
49. Callegari-Jacques SM. *Bioestatística: princípios e aplicações*. Artmed, 2003.
50. Yamada BFA. Úlceras Venosas. In: Jorge, SA; Dantas, SPE. *Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas*. São Paulo: Atheneu, 2005. 378 p.
51. Silva D.K., Nahas, M.V. Atividade física habitual qualidade de vida relacionada à saúde em mulheres com doença vascular periférica. *R. bras. Ci. e Mov*. 2004 12(4): 63-68.
52. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Brasil). *Censo 2000*. Disponível em: [www.ibge.com.br](http://www.ibge.com.br). Acesso em: 10 jan 2011.
53. Vowden KR, Vowden P. Preventing venous ulcers recurrence: a review. *Int Wound J*. 2006; 3: 11-21.
54. Cervi A, Franceschini SCC; Priore SE. Análise crítica do uso do índice de massa corporal em idosos. *Rev Nutr*, Campinas 18(6), 2005.

55. Silva, MC. Insuficiência venosa crônica: diagnóstico e tratamento clínico. In: Maffei, FHA. et al. *Doenças vasculares periféricas*. 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
56. Perrotti MRD, et al. Hipertensão arterial no idoso: peculiaridades na fisiopatologia, no diagnóstico e no tratamento. *Rev Bras Hipertens* 9: 293-300, 2002.
57. Hecke AV; Grypdonck M; Defloor T. A review of why patients with leg ulcers do not adhere to treatment. *Journal of Clinical Nursing*,2009 18, 337–349.
58. Kamamoto F; Carvalho V. Utilização de terapia por pressão negativa tópica em feridas complexas. In: Malagutti W; Kakihara, CT. *Curativos, Estomias e Dermatologia: uma abordagem multiprofissional*. São Paulo: Martinari, 2010.
59. Abbade, LPF. Preparação do leito da ferida. In: Malagutti W; Kakihara, CT. *Curativos, Estomias e Dermatologia: uma abordagem multiprofissional*. São Paulo: Martinari, 2010.
60. Woo, KY; Sibbald, RG. Chronic wound pain. *Adv Skin Wound Care* 2008;21:175–88.
61. Borges EL. *et al. Feridas: como tratar*. 2 ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2008.
62. Koksál C, Bozkurt K. Combination of hydrocolloid dressing and medical compression stocking versus Unna’s boot for the treatment of venous leg ulcers. *Swiss Med Wkly*: 133, 2003. Disponível em: [www.smw.ch](http://www.smw.ch). Disponível: 05 dez 2010.
63. Palfreyman S, *et al.* Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis. *BMJ*: 335 (7617), 2007
64. Crovetti G.; *et al.* Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfusion and apheresis science*, v. 30, 2004.
65. Frykberg RG, *et al.* Chronic wounds treated with a physiologically relevant concentration of platelet-rich plasma gel: a prospective case series. *Ostomy Wound Manage*, 2010.
66. FELIX, MC. *Potencial imunogênico dos curativos bioativos: aspectos imuno-hematológicos e leucoplaquetários*. Dissertação apresentada junto ao programa Pesquisa e Desenvolvimento: Biotecnologia Médica, 2009.

*Apêndices*



## APÊNDICE A

### Orientações - Estudo Clínico

#### *Cuidados gerais da pele*

O cuidado da pele envolve a limpeza e aplicação correta da pomada, atentando para a pele ao redor da ferida. A pele ao redor da ferida deve ser mantida limpa, seca, dando preferência a sabonetes neutros, água morna, toalhas macias, cremes específicos para hidratar, cuidados entre os dedos, mantendo-os secos. O corte das unhas deve ser em ângulo reto sem machucar a cutícula. Nunca utilizar calor local com bolsas de água quente. Dar preferência a meias de algodão ou pura lã. A bandagem elástica deve ser usada durante todo o dia, retirando apenas a noite. Deve ser colocada por cima da faixa.

#### **Suporte Nutricional**

A cicatrização depende de ingerirmos todos os nutrientes. É necessário uma dieta balanceada, composta por todos os tipos de nutrientes:

- Carboidratos: arroz, macarrão, pães, mandioca, batata
- Proteínas: carne de boi magra, de frango, de porco, peixes, ovos
- Leguminosas: feijão, soja, ervilha, grão bico
- Vitaminas e Minerais: frutas (laranja, abacaxi, maçã, mamão...) verduras (alface, rúcula, repolho...) legumes (cenoura, beterraba, vagem...).

Todos os alimentos se consumidos em equilíbrio, evitando a gordura, auxiliam na preservação da pele e na cicatrização das feridas. Por isso não tenha medo de ingerir esses alimentos, eles são essenciais para que sua ferida feche.

#### *Cuidados na hora do banho*

Água, sabonete, sabão, etc, são bons para pele boa. Na ferida, prejudicam demais! A maior causa de contaminação e infecção é o escorrimento de água de banho e torneira na ferida. Isto causará dor, mau cheiro, secreção e aumento da ferida.

Ao organizar seu banho coloque uma proteção de plástico para que a água do banho, sabonete e demais produtos não afetem o curativo da ferida. Depois do banho, remova o plástico e faça o curativo.

#### **Curativo**

O curativo que você está usando deve permanecer por 4 dias. Durante esses dias:

- Retire a faixa e as gazes de cima, deixando a gaze que contém o curativo;
- Umedeça a gaze que está em contato com a ferida com Soro Fisiológico;
- Coloque gazes secas e limpas por cima e enfaixe a perna.

**Lembre-se:** o curativo deve primeiramente servir como uma barreira, uma proteção contra insetos, sujeiras e previne que se machuque mais. Portanto, mantenha-o fechado durante todo o dia e a noite, não é necessário deixar aberto para a ferida “respirar”...

**Nunca usar água para lavar o local da ferida.**

Proteja o local da ferida durante o banho, impedindo que a água escorra e umedeça o curativo;

APÊNDICE B



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS - DIVISÃO HEMOCENTRO - HEMOCENTRO DE BOTUCATU  
DISTRITO DE RUBIÃO JÚNIOR S/Nº - BOTUCATU – SP - CEP: 18.618-000 -  
☎ (14) 3811-6041/6453 – 3814-8004 – FAX (14) 3811-6234

Home page: <http://www.hemocentro.fmb.unesp.br>

e-mail: [hemocentro@fmb.unesp.br](mailto:hemocentro@fmb.unesp.br)

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
telefone \_\_\_\_\_, endereço: \_\_\_\_\_

concordo em participar do Projeto de Pesquisa intitulado como “Estudo comparativo de Gel de Plaquetas *home made* versus Hidrocolóide no processo de cicatrização de úlceras crônicas de etiologia venosa”. O projeto será desenvolvido pela Enfermeira Mariele Gobo, mestranda do Programa de Pesquisa e desenvolvimento: Biotecnologia Médica, sob orientação da Médica Elenice Deffune. Fui informado de que se trata de uma PROPOSTA DE CARÁTER EXPERIMENTAL, com produto chamado gel de plaquetas, feito no laboratório de Engenharia Celular do Hemocentro, não disponível para compra. Este curativo usa a chamada parte branca e a da coagulação de do sangue de doadores voluntários. O sangue destes doadores é testado rotineiramente para várias doenças, no sentido de proteger sua saúde. Durante a aplicação serão realizadas consultas de rotina a cada 4 dias, momento de troca do curativo. Havendo necessidade, estou ciente que posso recorrer ao ambulatório a qualquer momento. Como estamos analisando riscos que possam ocorrer, uma amostra de sangue e outra de pele deverá ser retirada em dois momentos para estudo. Em caso de alergias ou qualquer decisão minha, sei que posso parar de usar o curativo e serei re-encaminhado para setor de origem (dermatologia ou vascular) sem prejuízo ao meu tratamento.

Concordo em receber o tratamento de feridas proposto e as orientações para o cuidado das mesmas. Estou ciente que as responsáveis por este trabalho estarão disponíveis para responder a quaisquer perguntas ou dúvidas, de minha parte, e que manterão em sigilo minha identidade e as informações coletadas com a aplicação do questionário. Fui informado (a), ainda, que posso retirar este meu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo do meu atendimento em qualquer âmbito deste Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Estou ciente, de que após o estudo, havendo melhora da ferida sem fechamento ou mesmo recaída da mesma, o Hemocentro dispõe de um ambulatório com atendimento médico e de enfermagem para dar continuidade a meu tratamento.

Sei que a participação é de livre escolha, havendo riscos que serão analisados tais como alergias, desconforto como aumento temporário da dor, problemas estes que ao informar a equipe deverão ser resolvidos. Fui informado de que não terei gastos de qualquer natureza, como também não receberei pagamento pela participação no estudo. Os resultados destinar-se-ão à elaboração de trabalho científico e possível publicação. Por isso, autorizo a divulgação dos resultados.

*Este documento após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa será elaborado em 2 vias, sendo que uma será entregue ao participante da pesquisa e a outra será arquivada pela pesquisadora.*

\_\_\_\_\_  
*Paciente*

\_\_\_\_\_  
*Pesquisadora*

Botucatu, \_\_\_\_\_

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Elenice Deffune.

Pesquisadora: Mariele Gobo

Hemocentro – FMB – UNESP

R: Ivete Camargo Neiva, 334

Rubião Junior, s/n

(14) 8146-9868



APÊNDICE C

**INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO**

**Dados do paciente:**

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
 Pront.: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
 Sexo: ( ) Feminino ( ) Masculino Raça: \_\_\_\_\_

**Avaliação geral: MID ( ) MIE ( )**

- PA braquial: \_\_\_\_\_ PA pedial: \_\_\_\_\_ ITB: \_\_\_\_\_
  - Pulso Pedioso ( ) Pulso poplíteo posterior ( )
  - Recorrência de úlceras ( ) Osteomielite ( )
  - História pregressa: TVP ( ) Tromboflebite Superficial ( )
  - Doenças associadas: ( ) HAS ( ) DM ( ) Outras: \_\_\_\_\_
- 
- Estado Nutricional: Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_
  - Escore de dor: ( ) 1 a 3 fraca ( ) 4 a 6 moderada ( ) 7 a 9 forte ( ) 10 insuportável

**Exame da ferida:**

- Tempo de evolução: \_\_\_\_\_ Localização: \_\_\_\_\_
- Fase de cicatrização: ( ) inflamatória ( ) proliferativa ( ) maturação
- Tipo de cicatrização: ( ) 1ª intenção ( ) 2ª intenção ( ) 3ª intenção
- Conteúdo microbiano: ( ) limpa ( ) limpa- contaminada  
( ) contaminada ( ) infectada
- Perda de tecido: ( ) superficial ( ) parcial ( ) total
- Bordas: ( ) regular ( ) irregular  
( ) fina ( ) espessa
- Pele ao redor: ( ) edema ( ) descoloração ( ) hiperpigmentação  
( ) eczema microbiano ( ) lipodermatosclerose ( ) prurido ( ) úlcera sobre cicatriz  
( ) dermatite de contato ( ) varizes
- Leito da ferida: Tecido viável (%): granulação: \_\_\_\_\_ fibrina: \_\_\_\_\_ epitelização: \_\_\_\_\_  
Tecido inviável (%): esfacelo: \_\_\_\_\_ escara: \_\_\_\_\_
- Exsudato:  
Odor: \_\_\_\_\_ Aspecto: \_\_\_\_\_ Quantidade: \_\_\_\_\_
- Sinais de infecção: ( ) inapetência ( ) calor ( ) rubor ( ) edema  
( ) exsudato purulento ( ) dor ( ) taquicardia
- Presença de: ( ) Túneis: \_\_\_\_\_  
( ) corpos estranhos: \_\_\_\_\_

**Randomização – nº \_\_\_\_\_**

- Gel de Plaquetas ( ) Hidrocolóide ( )

**Biópsia**

- D<sub>0</sub>: \_\_\_\_\_
  - D<sub>60</sub>: \_\_\_\_\_
- Extensão da Ferida

Dias	D0	D15	D30	D45	D60	D90
Mensuração						

**Queixas referidas** \_\_\_\_\_

**Observações e orientações:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Assinatura e COREn

## APÊNDICE D

### Evolução de algumas das lesões acompanhadas com uso de Hidrocolóide



Lesão nº 2



Lesão nº 18



Lesão nº 10

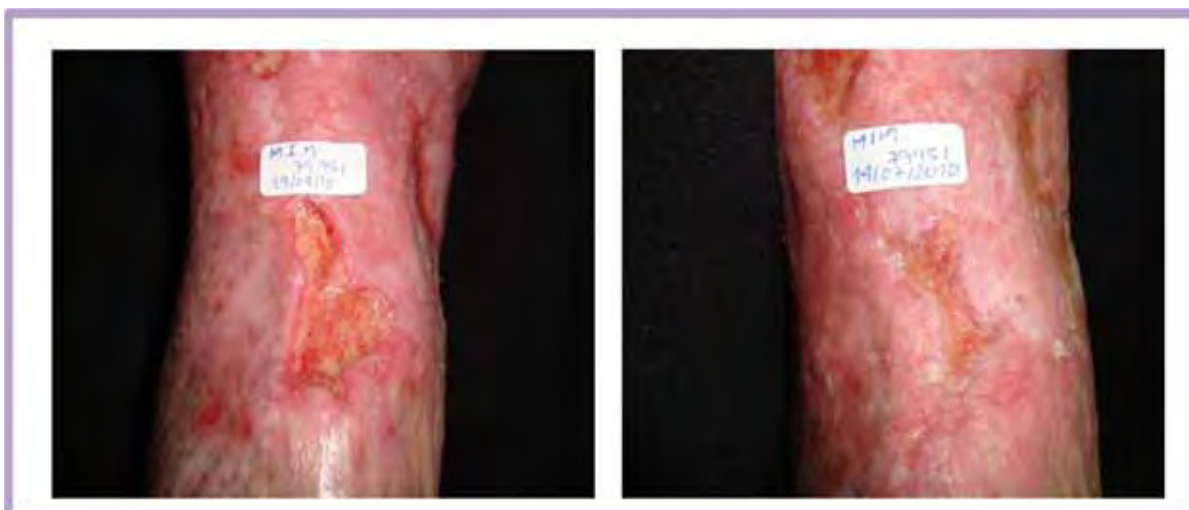


Lesão nº 15

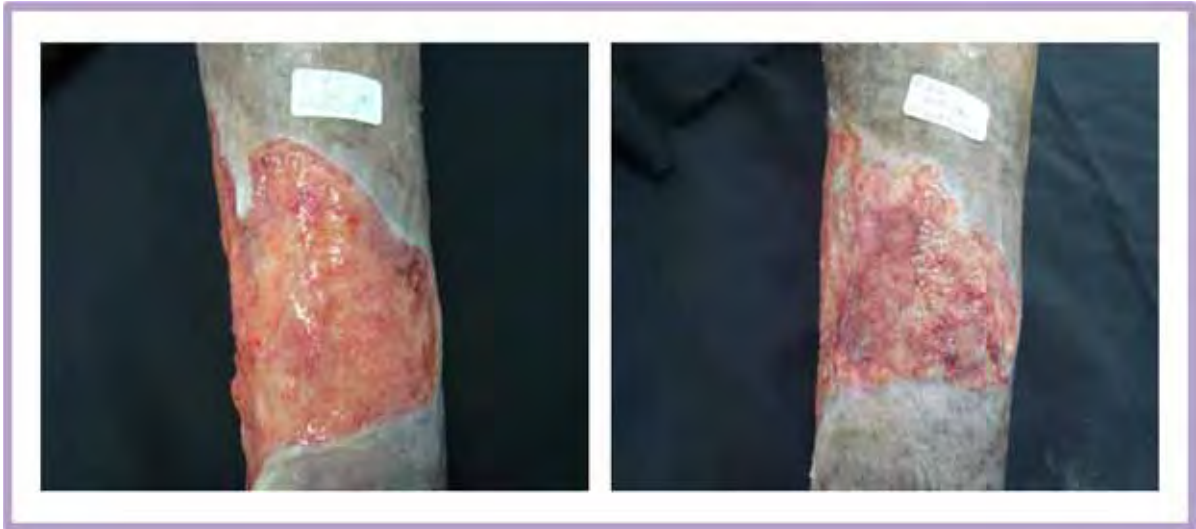
**Evolução de alguns pacientes acompanhados com o uso de Gel de plaquetas**



Lesão n° 07



Lesão n° 05

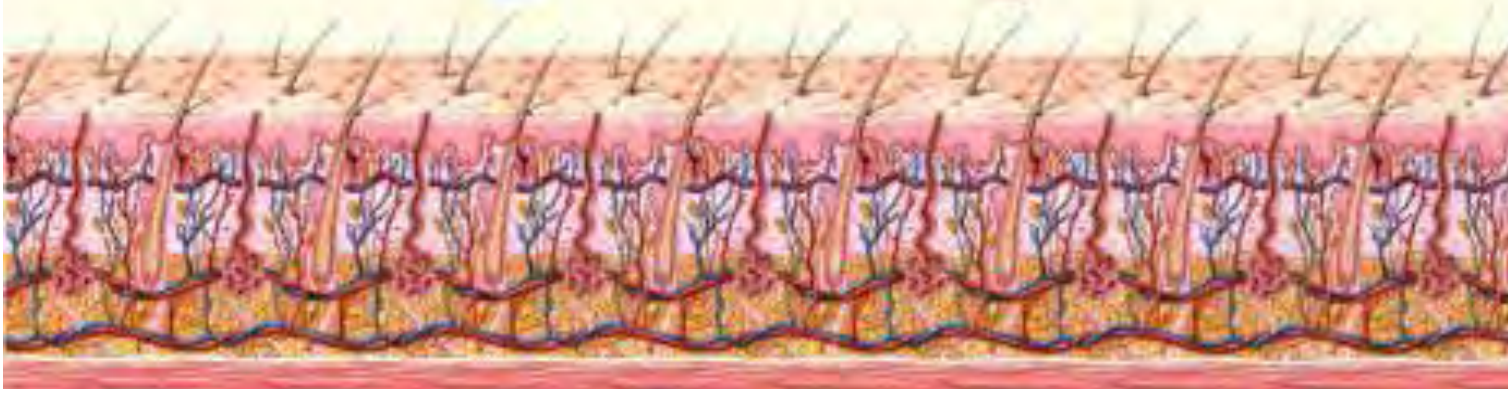


Lesão nº 08



Lesão nº 22

*Anexos*





Botucatu, 01 de dezembro de 2008

Of. 538/08-CEP

Ilustríssima Senhora  
Profª Drª Elenice Deffune  
Divisão de Hemocentro da  
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Profª Elenice,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "Estudo comparativo do gel de plaquetas versus hidrocoloide no processo de cicatrização de úlceras crônicas de etiologia venosa", a ser conduzido por Mariele Gobo, orientada por Vossa Senhoria, Co-orientada pela Profª Drª Rosana Rossi Ferreira, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 01/12/2008.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Apresentar Relatório Final de Atividades ao final da execução deste projeto.

Atenciosamente,



Alberto Santos Capelluppi  
Secretária do CEP.

0001: Hidrocolóide	0013: Plaqueta	0025: Hidrocolóide	0037: Hidrocolóide	0049: Plaqueta	0061: Plaqueta
0002: Hidrocolóide	0014: Hidrocolóide	0026: Hidrocolóide	0038: Plaqueta	0050: Plaqueta	0062: Hidrocolóide
0003: Hidrocolóide	0015: Hidrocolóide	0027: Plaqueta	0039: Plaqueta	0051: Plaqueta	0063: Plaqueta
0004: Hidrocolóide	0016: Hidrocolóide	0028: Hidrocolóide	0040: Hidrocolóide	0052: Plaqueta	0064: Plaqueta
0005: Plaqueta	0017: Hidrocolóide	0029: Hidrocolóide	0041: Hidrocolóide	0053: Hidrocolóide	0065: Hidrocolóide
0006: Hidrocolóide	0018: Hidrocolóide	0030: Plaqueta	0042: Plaqueta	0054: Plaqueta	0066: Hidrocolóide
0007: Plaqueta	0019: Plaqueta	0031: Plaqueta	0043: Hidrocolóide	0055: Plaqueta	0067: Hidrocolóide
0008: Plaqueta	0020: Hidrocolóide	0032: Plaqueta	0044: Plaqueta	0056: Hidrocolóide	0068: Hidrocolóide
0009: Plaqueta	0021: Hidrocolóide	0033: Hidrocolóide	0045: Plaqueta	0057: Plaqueta	0069: Plaqueta
0010: Hidrocolóide	0022: Plaqueta	0034: Hidrocolóide	0046: Plaqueta	0058: Plaqueta	0070: Plaqueta
0011: Plaqueta	0023: Hidrocolóide	0035: Hidrocolóide	0047: Plaqueta	0059: Hidrocolóide	0071: Plaqueta
0012: Plaqueta	0024: Plaqueta	0036: Hidrocolóide	0048: Hidrocolóide	0060: Hidrocolóide	0072: Plaqueta

