



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 11, Issue, 07, pp. 48525-48529, July, 2021

<https://doi.org/10.37118/ijdr.22461.07.2021>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## MEMBRANA DE FIBRINA LEUCOPLAQUETÁRIA AUTÓLOGA: AVANÇOS NO TRATAMENTO DE FERIDAS CRÔNICAS DE MEMBROS INFERIORES

Marcela de Andrade Balsano<sup>1</sup>, Jeferson Luis de Oliveira Stroparo<sup>2</sup>, Roberto Teodoro Beck<sup>1</sup>, Leonel Alves de Oliveira<sup>3</sup>, João César Zielak<sup>2</sup> and Moira Pedroso Leão\*<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade da Região de Joinville-UNIVILLE; <sup>2</sup>Universidade Positivo- UP; <sup>3</sup>Universidade de Brasília-UnB; <sup>4</sup>Curityba Biotech

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 14<sup>th</sup> April, 2021  
Received in revised form  
20<sup>th</sup> May, 2021  
Accepted 29<sup>th</sup> June, 2021  
Published online 25<sup>th</sup> July, 2021

#### Key Words:

Fibrina Rica em Plaquetas; Pele; Dermatologia;  
Transfusão de Sangue Autólogo;  
Curativos Biológicos; Vascular.

#### \*Corresponding author:

Moira Pedroso Leão,

### RESUMO

**Objetivo:** avaliar a utilização da membrana de fibrina como indutor da cicatrização de feridas crônicas de membros inferiores. **Método:** Foram recrutados 16 voluntários com feridas crônicas em membros inferiores e separados de forma randomizada em dois grupos. O grupo A que recebeu a limpeza da ferida, debridamento dos bordos com gaze e solução salina eo grupo B que além da limpeza da ferida também recebeu membranas de fibrina obtidas conforme o Protocolo Fibrin®. **Resultados:** O acompanhamento morfométrico e fotográfico dos grupos foi realizado no 1<sup>o</sup>, 7<sup>o</sup>, 14<sup>o</sup>, 30<sup>o</sup> e 50<sup>o</sup> dias evidenciou diferença estatisticamente significativa, do tamanho das feridas apenas durante o período em que os pacientes receberam a aplicação das membranas de fibrina, ou seja, no 7<sup>o</sup> e 14<sup>o</sup> dias. Esta redução não se confirmou após a interrupção das aplicações das membranas. Os pacientes do grupo B apresentaram também aumento de sinais macroscópicos de reepitelização. Uma ferida do grupo B foi fechada. **Conclusão:** Apesar da melhora inicial do grupo B a interrupção das intervenções implicou na interrupção do fechamento das feridas, desta forma sugere-se a manutenção da intervenção até o fechamento completo das lesões.

Copyright © 2021, Marcela de Andrade Balsano et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Citation:** Marcela de Andrade Balsano, Jeferson Luis de Oliveira Stroparo, Roberto Teodoro Beck, Leonel Alves de Oliveira, João César Zielak and Moira Pedroso Leão 2021. "Membrana de fibrina leucoplaquetária autóloga: avanços no tratamento de feridas crônicas de membros inferiores", *International Journal of Development Research*, 11, (07), 48525-48529.

## INTRODUÇÃO

As discontinuidades de pele desencadeiam diversos eventos bioquímicos voltados ao restabelecimento das integridades vascular e celular (Santos *et al.*, 2014). No processo cicatricial, o tecido pode tornar-se vulnerável a vários fatores que podem interrompê-lo. Esta falha na sequência dos eventos de reparo pode retardar ou impedir a cicatrização, elevando a morbidade e o custo destes tratamentos (Yotsu *et al.*, 2015). A busca pela otimização do processo de cicatrização norteia diversos estudos que impulsionam e estimulam diversas áreas da medicina (Yotsu *et al.*, 2015). O conhecimento do processo de cicatrização das feridas e dos fatores que podem interferir e levar a alterações cicatriciais nos tecidos representam o futuro de muitas especialidades médicas (Yung *et al.*, 2017). Nesta perspectiva a Fibrina Rica em Plaquetas (*prp*) é uma nova abordagem terapêutica utilizando concentrados plaquetários obtidos por centrifugação do sangue do paciente que possibilitam tratamentos autólogos com potencial para ampliar a estimulação do processo fisiológico da cicatrização e auxiliar na regeneração de diversos tecidos (Choukroun *et al.*, 2006; Dohan *et al.*, 2012; Yung *et al.*, 2017). Esta técnica não requer o uso de anticoagulantes, trombina ou qualquer outro agente gelificante como necessário para a obtenção do Plasma Rico em

Plaquetas (*prp*) primeira geração destes biomateriais. Destaca-se que é a matriz de fibrina de suporte formada que constitui um papel decisivo no real potencial terapêutico do biomaterial em sua forma de membranas. Baseado nos bons resultados obtidos no fechamento primário das feridas cirúrgicas na cavidade oral, apresenta-se como uma alternativa possível na previsibilidade no fechamento das feridas dérmicas (Dohan *et al.*, 2006; Dohan *et al.*, 2012; Yung *et al.*, 2017). Este estudo clínico objetivou avaliar a utilização de membranas de fibrina leucoplaquetária autóloga como agente indutor do fechamento de feridas crônicas de pessoas com lesões tróficas em membros inferiores.

## MÉTODO

**Este é um estudo clínico experimental:** Um total de 16 pacientes atendidos no Instituto de Angiologia e Cirurgia Vascular da cidade de Joinville/SC, no período de junho a agosto de 2018, foram selecionados e divididos de forma randomizada, sem cegamento em 2 grupos. O número amostral selecionado para este estudo se deve a logística e material disponível para atendimento. Os pacientes foram alocados nos grupos conforme ordem de chegada no local de atendimento, o primeiro foi ao grupo A, o segundo ao grupo B e

assim sucessivamente. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos de qualquer sexo, etnia e com quaisquer comorbidades, que possuíam feridas de qualquer natureza com mais de 30 dias de evolução em de membros inferiores e que não estivessem sendo submetidos a tratamento com oxigenoterapia hiperbárica e que voluntariamente aceitaram participar do estudo. Pacientes que desistiram de participar de algum momento da pesquisa e que estivessem sendo submetidos a tratamento com oxigenoterapia hiperbárica foram excluídos desta pesquisa. Após a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi realizado o preenchimento da ficha de identificação do participante. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo A- controle; Grupo B-experimental. As lesões foram medidas usando-se como referência a maior distância entre pontos opostos das bordas da ferida (comprimento e largura). No grupo A, oito pacientes com feridas crônicas em membros inferiores tiveram as feridas limpas e seus bordos debridados mecanicamente com uso de gaze e solução salina em seguida foram cobertas com gaze embebida com solução salina, seguida de gaze estéril e coberta com uma atadura de rolo estéril. No grupo B, oito pacientes com feridas crônicas em membros inferiores, além da limpeza da ferida e debridamento mecânico dos seus bordos com gaze e solução salina receberam a aplicação de membranas de fibrina leucoplaquetária autóloga em toda a área da lesão. No grupo B, além da limpeza da lesão, foi realizada a coleta de sangue venoso periférico autólogo da fossa ântero-cubital de cada paciente em tubos à vácuo de vidro estéril e seco, sem anticoagulante e com capacidade de 9ml, em quantidade compatível com o limite da capacidade da centrífuga utilizada, totalizando o máximo de 8 tubos por paciente, ou seja, 72 mL de sangue. Os tubos foram centrifugados na centrífuga FibrinFuge® de acordo com o protocolo Fibrin® (Oliveira *et al.*, 2018), utilizando-se uma força de 200g por 10 minutos (Oliveira *et al.*, 2018). Após a finalização da centrifugação, os coágulos ficaram em repouso por 20 minutos. Em seguida, os tubos foram abertos e com o uso de pinças estéreis os coágulos formados foram retirados do tubo e depositados na grade metálica da FibrinBox® previamente autoclavada. O coágulo foi então prensado, drenando-se o excesso de soro e assim, conformado em membrana.

As membranas foram aplicadas sobre o leito da ferida (Figura 1) e em seguida as membranas e as feridas foram protegidas por um curativo estéril oclusivo (Tegaderm®) o qual permaneceu intacto por 7 dias. Os pacientes foram recomendados a não molhar os curativos. No sétimo dia, seguindo-se novamente o protocolo Fibrin®<sup>(7)</sup> foi realizada uma nova aplicação da membrana de fibrina leucoplaquetária autóloga cobrindo todo o leito da ferida. Devido a não existência de protocolos específicos para aplicação e seguimento dos pacientes com feridas crônicas, os autores deste estudo optaram por realizar apenas duas aplicações de membrana de fibrina leucoplaquetária autóloga sobre as feridas dos pacientes selecionados para o grupo B, no primeiro e no sétimo dia de acompanhamento do estudo. Destaca-se que as intervenções e os curativos realizados neste estudo foram executados pela equipe de pesquisadores. Todos os participantes foram reavaliados e suas feridas foram mensuradas novamente no 7º, 14º, 30º e 50º dias após a primeira intervenção realizada, seguindo o padrão de acompanhamento adotado. Foram analisadas as características das feridas, quanto à presença ou ausência de crosta, reepitelização e vascularização por método comparativo fotográfico e, por método macroscópico e morfométrico foi avaliada a contração das feridas no processo cicatricial no 7º, 14º, 30º e 50º dias. Esta pesquisa atendeu aos critérios da Resolução CNS nº196/1996 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde, sendo submetida a análise do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Região de Joinville-UNIVILLE e foi aprovada sob o parecer consubstanciado nº 2.570.952/2018.

## RESULTADOS

Foram selecionados 16 pacientes que atenderam os critérios de inclusão e exclusão deste estudo. O grupo caso (B) foi composto por 4 homens e 4 mulheres. Em relação a idade, a média foi 69,25 anos sendo o mínimo 55 e o máximo 88 anos. O tempo de ferida médio em meses neste grupo foi de 18,05 meses, sendo o mínimo 4 meses e o máximo 120 meses.

**Tabela 1. Pacientes tratados com a membrana de fibrina leucoplaquetária autóloga e as medidas da área de suas feridas durante o acompanhamento. Joinville-SC, Brasil, 2018**

GI <sup>†</sup>	Medida da Ferida T <sup>†</sup> 01 em cm <sup>2</sup>	Medida da Ferida T <sup>†</sup> 07 em cm <sup>2</sup>	Medida da Ferida T <sup>†</sup> 14 em cm <sup>2</sup>	Medida da Ferida T 30 <sup>†</sup> em cm <sup>2</sup>	Medida da Ferida T 50 <sup>†</sup> em cm <sup>2</sup>
1	104	84	91	60,5	55
2	18	10,5	10,5	7,5	5,6
3	52	45	42	40,71	35,75
4	1	0,6	0,02	0,01	0
5	16,5	15	13,5	11,25	7,5
6	40,5	24	28,5	16	12
7	45	38,25	36	31,5	29,2
8	30	27,5	14,1	12,6	9,9
8	20	17,1	13,5	10,4	8,05

<sup>†</sup>GI- Grupo Intervenção; <sup>†</sup>T- Tempo



**Figura 1. Aplicação da membranas de fibrina leucoplaquetária autólogas sobre a ferida**

Tabela 2: Pacientes tratados com solução salina e as medidas da área de suas feridas durante o acompanhamento. Joinville-SC, Brasil, 2018

GC*	Medida da Ferida T <sup>†</sup> 01 em cm <sup>2</sup>	Medida da Ferida T <sup>†</sup> 07 em cm <sup>2</sup>	Medida da Ferida T <sup>†</sup> 14 em cm <sup>2</sup>	Medida da Ferida T <sup>†</sup> 30 em cm <sup>2</sup>	Medida da Ferida T <sup>†</sup> 50 em cm <sup>2</sup>
1	6,4	6	5,97	5,95	5,9
2	4,8	4,4	4,29	4,1	3,9
3	20,79	43,89	43,32	42,75	41,44
3	3,45	2,76	2,7	2,7	2,7
4	10,15	10,15	9,52	9,5	9,48
5	11,34	11,3	12,97	12,95	12,7
6	4,29	4,29	3,85	4	4,1
7	2,4	1,8	1,35	1,04	0,5
8	13,6	13,6	13,2	12,87	12,16

\*GC- Grupo Controle; †T- Tempo

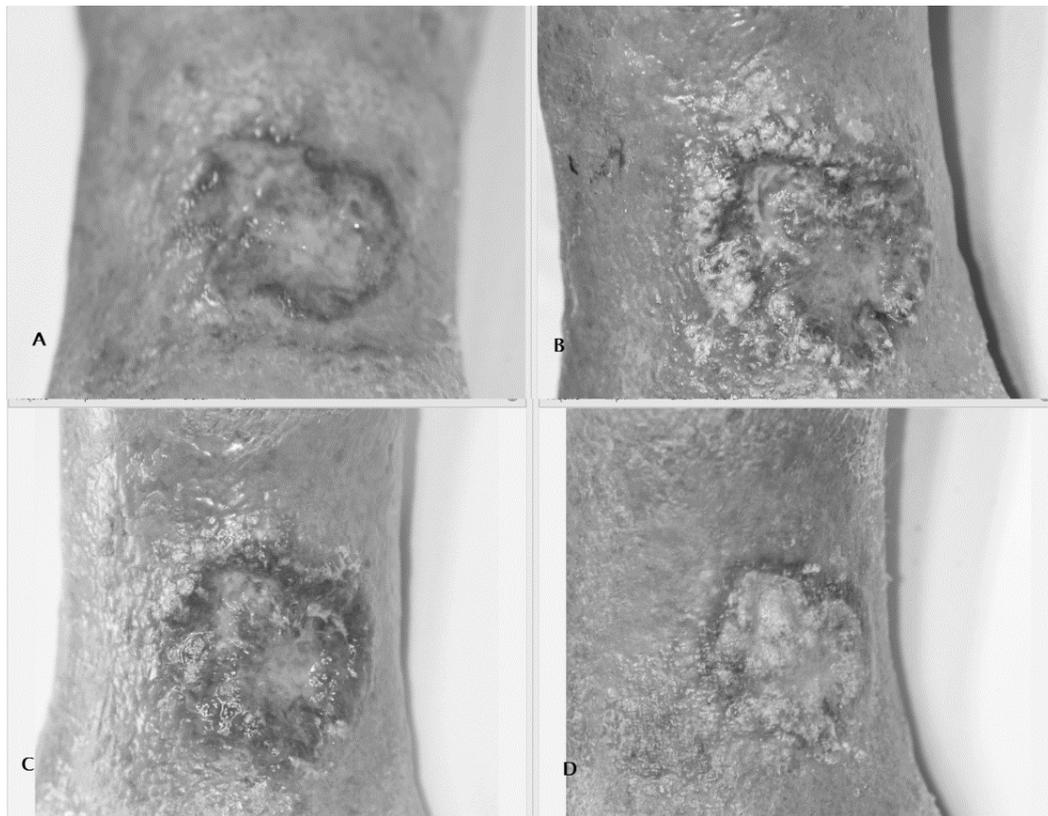


Figura 2. A: Ferida antes de receber a membrana fibrina leucoplaquetária autóloga. B: 7 dias após a aplicação; C: 30 dias após a aplicação com aumento de tecido de granulação no leito da ferida; D: 50 dias após a aplicação evidenciando presença de crosta na ferida

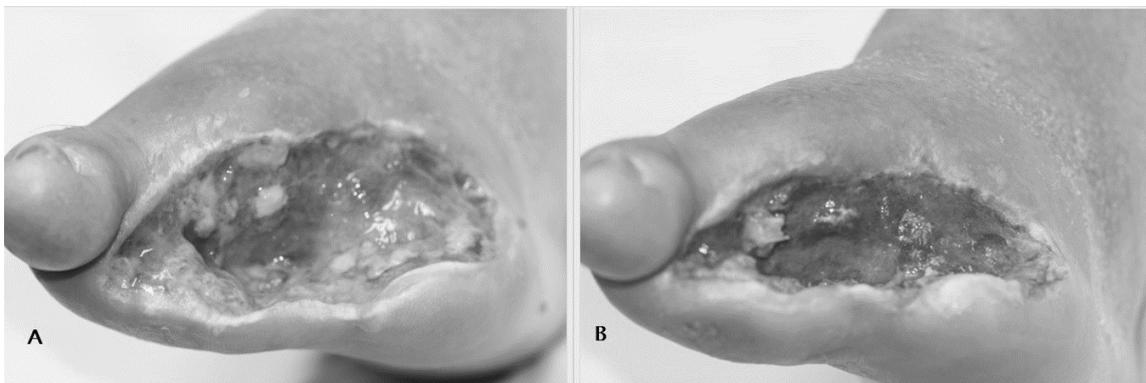


Figura 3. A: Ferida antes de receber a membrana de fibrina leucoplaquetária autóloga; B: Ferida após 50 dias da primeira aplicação

Neste grupo 5 participantes negaram comorbidades prévias, 1 possuía diabetes mellitus não insulino-dependente, 1 possuía hipertensão arterial sistêmica e 1 possuía diabetes mellitus não insulino-dependente e hipertensão arterial sistêmica. Já o grupo controle (A) foi composto por 6 homens e 2 mulheres. Em relação a idade, a média foi de 67 anos com mínimo de 37 anos e máximo de 79 anos. O tempo de ferida médio neste grupo foi de 10 meses, mínimo de 4 meses e máximo de 24 meses. Neste grupo 4 pacientes negaram comorbidades, 2 possuíam hipertensão arterial sistêmica e 2 possuíam

diabetes mellitus. Com relação a contração da área das feridas foram analisados o tempo 1, tempo 7, tempo 14, tempo 30 e tempo 50 dias conforme o seguimento proposto. Na tabelas 1 e 2 são apresentadas as áreas da feridas em cm<sup>2</sup> obtidas durante os tempos de acompanhamento. Para análise estatística dos dados obtidos foi utilizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk e o teste de *anova* de Friedman. Houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), nos tempos 7 e 14, entre os grupos, sugerindo redução do tamanho das feridas com a utilização da membrana de fibrina leucoplaquetária

autóloga e estimulação do processo cicatricial. Nos demais tempos, onde não foram aplicadas as membranas de fibrina, não ocorreram diferenças morfológicas estatisticamente significativas entre os grupos analisados. Destaca-se que os pacientes que possuíam mais de uma ferida cônica receberam as intervenções sobre todas as lesões. Com relação ao acompanhamento fotográfico comparativo realizado no mesmo período, os pacientes do grupo B apresentaram aumento de sinais macroscópicos de reepitelização, com aumento do tecido de granulação que sugere a proliferação de células endoteliais vasculares e fibroblastos, como no caso apresentado na figura 2. Observou-se macroscopicamente o preenchimento com tecido de granulação das feridas que apresentavam maior profundidade, conforme apresentado na figura 3. Uma ferida do grupo B foi fechada durante o acompanhamento deste estudo. Nenhuma ferida do grupo A foi fechada durante este acompanhamento.

## DISCUSSÃO

A fibrina rica em plaquetas (PRF) foi inicialmente utilizada na Odontologia como adjuvante cirúrgico de fácil utilização buscando otimizar o processo cicatricial e promover o fechamento primário da ferida cirúrgica como aglutinante de materiais enxertados particulados visando a regeneração tecidual, principalmente em cirurgias e colocação de implantes, sendo amplamente estudada e utilizada nesta área (Dohan *et al.*, 2006; Somani e Rai, 2017). Esta nova geração de concentrados plaquetários e imunológicos com processamento simplificado e sem manipulação bioquímica do sangue representa um importante avanço na medicina regenerativa (Castro *et al.*, 2017; Oliveira *et al.*, 2018). Como não é necessária adição de anticoagulante nas amostras, a membrana de fibrina leucoplaquetária autóloga obtida resulta de uma polimerização natural e progressiva que acontece durante a centrifugação e que proporciona uma organização equilateral da rede de fibrina, conferindo ao biomaterial maior resistência e potencialidade para promover uma migração celular eficiente (Castro *et al.*, 2017; Miron *et al.*, 2017). Outro importante aspecto relacionado a estas membranas é a considerável concentração de leucócitos, especialmente os mononucleares, além de promover a migração e fixação destas importantes células no sítio cirúrgico, as quais, juntamente com a liberação a longo prazo de fatores de crescimento plaquetários fixados nas fibrilas de fibrina durante a obtenção das membranas, conferem maior efeito de promoção do reparo local (Somani e Rai, 2017; Pinto *et al.*, 2018). De acordo com uma revisão sistemática realizada, foram analisados 31 ensaios clínicos e 18 estudos relataram resultados positivos na melhora da cicatrização associado ao uso de PRF, comparando-se com controles (Miron *et al.*, 2017). Além disso, 27 estudos clínicos dos 31 apoiam o uso de PRF para regeneração de tecidos moles e cicatrização de feridas em vários procedimentos odontológicos, esta revisão ressaltou ainda mais o valor positivo do uso do PRF na terapia regenerativa (Miron *et al.*, 2017).

Um estudo que incluiu 26,599 pacientes concluiu que o uso de derivados plaquetários facilitou o fechamento de feridas, comparando com o uso de solução salina (Margolis *et al.*, 2001). Outra pesquisa comparou o uso da membrana de fibrina leucoplaquetária autóloga versus o uso de solução salina para cicatrização de feridas crônicas em membros inferiores em 15 pacientes (Somani e Rai, 2017). Este estudo concluiu que o uso semanal da membrana de fibrina leucoplaquetária autóloga diminuiu em 85% a área das lesões dos seus pacientes em 4 semanas em comparação com o grupo controle e destacou a relevância da utilização adjuvante das membranas no tratamento das lesões (Somani e Rai, 2017). Apesar da estatisticamente significativa redução inicial do tamanho da ferida no grupo que recebeu a intervenção quando comparada ao grupo que utilizou somente a solução salina, o que corrobora com os achados na literatura, a interrupção das aplicações implicou na não manutenção do padrão de reparo cicatricial. Um estudo prospectivo do tipo coorte que realizou o seguimento de 44 pacientes que receberam aplicações semanais das membranas de fibrina leucoplaquetária autóloga no leito das feridas crônicas até o fechamento total das lesões (Pinto *et al.*, 2018).

Conforme aponta este estudo a interrupção das aplicações pareceu ser o único limitante para o não fechamento de 100% das feridas abordadas (Pinto *et al.*, 2018). Destaca-se que esta estratégia de tratamento pode favorecer os pacientes que sofrem destas afecções e que geram altos custos aos sistema de saúde e previdência social (Santos *et al.*, 2014). Esse material pode configurar uma opção terapêutica interessante, de fácil obtenção e aplicação e com baixo custo, adequando-se a realidade da população brasileira. Acredita-se que os tratamentos utilizando a Fibrina Rica em Plaquetas representam uma estratégia segura, conveniente e fácil de usar com potencial regenerativo significativo, se a terapia não for interrompida durante a estimulação do processo cicatricial (Somani e Rai, 2017; Pinto *et al.*, 2018). Apesar dos bons resultados nos relatos de casos publicados, este estudo é o primeiro ensaio clínico que aborda o tema de forma comparativa na saúde brasileira. A partir das observações deste estudo, os autores sugerem o desenvolvimento de um protocolo específico para o tratamento de feridas com mais de 30 dias de evolução utilizando a aplicação das membranas de fibrina leucoplaquetária autóloga até o fechamento completo das lesões.

## CONCLUSÃO

A aplicação clínica das membranas de fibrina leucoplaquetária autóloga mostrou-se ser uma técnica de baixa complexidade operacional e baixo custo quando comparado com outras técnicas disponíveis. Novos estudos, com um número maior de pacientes, poderão ajudar a elucidar se tal técnica é adequada para uso em larga escala.

## REFERÊNCIAS

- Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, et al. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. Vol. 44, Journal of Clinical Periodontology. 2017 Feb; 44(2):225–34. doi: 10.1111/jcpe.12658
- Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology. 2006 Mar;101(3):299–303. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.07.012
- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology. 2006 Mar;101(3): e37-44. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.07.008
- Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbé G, Del Corso M, Inchingolo F, et al. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). Curr Pharm Biotechnol [Internet]. 2012 Jun; 13(7):1145–52.
- Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, Strom BL, Berlin JA. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. Diabetes Care. 2001 Mar;24(3):483–8. doi:10.2337/diacare.24.3.483
6. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. Tissue Eng Part B Rev [Internet]. 2017 Feb 23(1):83–99.
- Oliveira LA, Buzzi M, Leão MP, Kuckelhaus SAS, Andrade PCAR. Caracterização morfológica ultraestrutural da matriz de fibrina leucoplaquetária autóloga em associação com biomateriais xenógeno e aloplástico para enxertia óssea. Protocolo Fibrin®, Revista Catarinense de Implantodontia [Internet]. 2018 Jan [cited Out 22,2018]; 18(1):24-33. Available from: <https://docero.com.br/doc/1nncen>

- Pinto NR, Ubilla M, Zamora Y, Del Rio V, Dohan Ehrenfest DM, Quirynen M. Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study. *Platelets*. 2018 Jul 4;29(5):468–75. doi:10.1080/09537104.2017.1327654
- Santos ICRV, Souza MADO, Andrade LNV de, Lopes MP, Barros e Silva MFA de, Santiago RT. Characterization of care for patients with wounds in Primary Care. *Rev da Rede Enferm do Nord*. 2014 Oct 13;15(4): 613-20. doi: 10.15253/2175-6783.2014000400008
- Somani A, Rai R. Comparison of Efficacy of Autologous Platelet-rich Fibrin versus Saline Dressing in Chronic Venous Leg Ulcers: A Randomised Controlled Trial. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2017 Jan-Mar; 10(1):8-12. doi:10.4103/JCAS.JCAS\_137\_16.
- Yotsu RR, Hagiwara S, Okochi H, Tamaki T. Case series of patients with chronic foot ulcers treated with autologous platelet-rich plasma. *J Dermatol*. 2015 Mar 1;42(3):288–95. doi:10.1111/1346-8138.12777
- Yung Y-L, Fu S-C, Cheuk Y-C, Qin L, Ong MT-Y, Chan K-M, et al. Optimisation of platelet concentrates therapy: Composition, localisation, and duration of action. *Asia-Pacific J Sport Med Arthrosc Rehabil Technol [Internet]*. 2017 Jan 7 30(7):27–36.

\*\*\*\*\*