



ESTUDO DO EFEITO DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS OZONIZADO COMPARADO AO PLASMA RICO EM PLAQUETAS EM CIRURGIAS ORIFICIAIS

RESUMO

Ana Paula de Lima tanaka¹, Maria Luíza Bazotte De Mello², Valdomiro Garbugio Filho³
Bárbara Pereira De Lara⁴ Aline Carin Costa Picolo ⁵ Jessi Elen Souza Maldonado⁶

¹Acadêmica do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Bolsista PIBIC/ICETI-UniCesumar. ra-20137677-2@alunos.unicesumar.edu.br

²Acadêmica do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. mariamello@alunos.unicesumar.edu.br

³Orientadora, Mestre, Docente no Curso de Medicina, UNICESUMAR. Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI. valdomiro.filho@unicesumar.edu.br

⁴Acadêmica do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. baplara@yahoo.com.br

⁵Acadêmica do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. a.carinpicolo@gmail.com

⁶Acadêmica do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar – UNICESUMAR. detimaldonado@gmail.com

RESUMO

Introdução: o tempo prolongado de recuperação devido à lenta cicatrização, a dor e o desconforto no pós-operatório são fatores que ao serem analisados em conjunto, geram desafios na área da coloproctologia pertinente ao pós-operatório de cirurgias orificiais. **Objetivo:** comparar a cicatrização e o quadro sintomático da melhora algica no pós-operatório de cirurgias orificiais dos pacientes que receberam a injeção de PRP ozonizado no pós-operatório imediato daqueles que receberam a injeção de PRP puro. **Metodologia:** Ensaio clínico randomizado com delineamento longitudinal. Os pacientes receberam o tratamento cirúrgico e foram alocados de forma randomizada em três grupos: A, B e C. O grupo A recebeu injeção de solução salina em torno da ferida operatória no pós-operatório imediato, constituindo o grupo controle. O grupo B recebeu a injeção de plasma rico em plaquetas (PRP). O grupo C recebeu a injeção de plasma rico em plaquetas ozonizado (PRP ozonizado). **Resultados:** evidenciou-se que, entre 7 a 15 dias, a média ponderada da dor referida pelos pacientes de cada grupo foi: 5,83 (grupo A), 3,83 (grupo B) e 3,16 (grupo C). Ademais, com 30 dias, observou-se a seguinte média ponderada da dor referida: 1,5 (grupo A), 1,6 (grupo B) e 1,0 (grupo C). **Conclusão:** A aplicação do plasma rico em plaquetas puro e do plasma rico em plaquetas ozonizado no pós-operatório imediato em cirurgias orificiais mostrou reduzir a dor pós-operatória. Observou-se que o plasma rico em plaquetas ozonizado mostrou eficácia superior na redução algica em relação ao plasma rico em plaquetas puro com 7 a 15 dias e com 30 dias de pós-operatório. Ainda, com 30 dias de pós-operatório não foi notada uma melhora algica entre o grupo que recebeu o plasma rico em plaquetas puro em comparação ao grupo controle. Já com 7 a 15 dias pós-operatório o PRP puro mostrou resultado na diminuição algica comparado ao grupo controle.

PALAVRAS-CHAVE: Cicatrização; Cirurgias orificiais; Plasma rico em plaquetas ozonizado.

1 INTRODUÇÃO

Na coloproctologia, as cirurgias orificiais são responsáveis por aproximadamente 50 a 80% do movimento cirúrgica da especialidade, salvo em ambulatórios especializados em outras patologias, como câncer colorretal e doença inflamatória intestinal ^{1, 2}. As patologias mais frequentes que requerem intervenção cirúrgica compreendem a doença hemorroidária (DH) e a fístula anorretal ³.

A doença hemorroidária é conhecida como uma das patologias mais comuns na população geral. No Brasil, foram registrados, entre 2009 e 2019, um valor total de 116.266.071,22 casos de DH. No mesmo período, foram registrados 4.876.283,07 de hemorroidectomias, sendo que 50% desses procedimentos foram realizados no setor privado de saúde ⁴. Embora o procedimento da hemorroidectomia apresente baixas taxas



de complicação, a dor pós-operatória permanece sendo um grande desafio para a especialidade ^{5, 6}.

Ainda, têm-se os desafios perante os procedimentos cirúrgicos das fístulas anorretais. Independentemente do método adotado, o tratamento cirúrgico das fístulas anorretais retrata um obstáculo para os cirurgiões, em virtude das altas taxas de recorrência ^{1, 2}. Em operações primárias, a incidência de recorrência varia de 30 a 65% ⁶.

Tais dados se dão perante a fisiopatologia da doença. A fibrose tecidual e a cicatriz operatória envolvendo a região do esfíncter anal representam dificuldades substanciais no tratamento das fístulas anorretais recorrentes. O tecido conjuntivo pouco vascularizado, denso e com predomínio de substância fundamental amorfa presente no canal fistuloso são alguns dos fatores impeditivos para a cicatrização das fístulas ^{7, 8}.

O plasma rico em plaquetas (PRP), é um hemocomponente obtido exclusivamente por métodos mecânicos, como a centrifugação. É um produto autólogo, orgânico, não imunorreativo e atóxico. É considerado um agente catalisador no processo de reparo, com resultados notavelmente positivos em diversas áreas da medicina. Os principais efeitos terapêuticos notados é a aceleração da regeneração tecidual e na cicatrização de feridas cirúrgicas ^{9, 10}.

O PRP é uma fração do plasma com altas concentrações de fatores de crescimento derivados de plaquetas. As plaquetas interagem com leucócitos e liberam aminas vasoativas, mitógenos, citocinas e fatores de crescimento específicos e quimiotáticos, como PDGF (fator de crescimento derivados de plaquetas), TGF- β (fator transformador do crescimento β), IGFs (fator de crescimento semelhante à insulina), VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), EGF (fator de crescimento epitelial), PF4 (fator plaquetário 4), possibilitando a migração e proliferação de células ativas no processo de cicatrização tissular ^{9, 10}.

A terapia com ozônio medicinal tem sido considerada um agente terapêutico clínico amplamente explorado na literatura médica. Um dos efeitos terapêuticos do ozônio está relacionado à indução de um leve estresse oxidativo, liberando espécies reativas de oxigênio (ROS) como o radical superóxido (O_2^-), radical hidroxila (HO), óxido nítrico (NO), que agem como mediadores fisiológicos para adaptação, atuando como vasodilatadores e estimulando a liberação de fatores de crescimento. Destaca-se também o efeito antimicrobiano, devido a lesões ao capsídeo viral, oxidação de fosfolípidios das paredes bacterianas e fúngicas. Deve-se, entretanto, estabelecer limites para que não haja toxicidade dessas moléculas ^{11, 12}.

Além disso, fatores como a oxigenação, propriedades anti-inflamatórias e modulação imune provocadas pelo ozônio são fatores relacionados com a melhora da patogênese da dor. Estudos evidenciam que a terapia com o ozônio inibe os mecanismos que promovem a dor crônica e inflamação ¹³.

O tempo prolongado de recuperação devido à lenta cicatrização, a dor e o desconforto no pós-operatório são fatores que ao serem analisados em conjunto, geram desafios na área da coloproctologia pertinente ao pós-operatório de cirurgias orificiais.

O objetivo do estudo foi comparar a cicatrização e o quadro sintomático da melhora algica no pós-operatório de cirurgias orificiais dos pacientes que receberam a injeção de PRP ozonizado no pós-operatório imediato daqueles que receberam injeção de PRP puro, além de verificar a segurança e ainda, se os resultados obtidos justificam a indicação do uso do PRP ozonizado em cirurgias orificiais.

Este estudo contribui com a produção de evidência científica, a qual poderá ser utilizada em futuras metanálises e no embasamento teórico para condutas pós-operatórias em procedimentos orificiais, permitindo confrontar os dados encontrados na pesquisa com os dados obtidos na literatura médica ampla.



2 MATERIAIS E MÉTODOS

A condução do estudo foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Instituição de Ensino Superior UniCesumar, com autorização do Hospital Municipal de Maringá Thelma Villanova Kasprowicz e da Comissão Permanente de Avaliação de Projetos da Secretaria Municipal de Saúde do município de Maringá, no estado do Paraná. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aplicado para todos os participantes.

As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão da literatura, revisão do prontuário eletrônico, entrevista médica, registro fotográfico do procedimento e do exame proctológico, aos quais o paciente foi submetido, respeitando-se o consentimento e a autonomia do participante.

Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo cego. Na coleta parcial de dados, foram selecionados 18 pacientes portadores de doença hemorroidária e/ou fístula anal com necessidade de tratamento cirúrgico, que compareceram ao ambulatório de coloproctologia do Hospital Municipal de Maringá Thelma Villanova Kasprowicz, no período compreendido entre abril de 2023 a julho de 2023.

Os pacientes receberam o tratamento cirúrgico e foram alocados de forma randomizada em três grupos: A, B e C. O grupo A recebeu injeção de solução salina em torno da ferida operatória no pós-operatório imediato, constituindo o grupo controle. O grupo B e recebeu a injeção de plasma rico em plaquetas (PRP). O grupo C recebeu a injeção de plasma rico em plaquetas ozonizado (PRP ozonizado). As cirurgias foram realizadas no Hospital Municipal de Maringá Thelma Villanova Kasprowicz. Todos os pacientes foram reavaliados no ambulatório de coloproctologia com periodicidade entre 7 a 14 dias e 30 dias, com o objetivo de avaliar a dor pós-operatória e a cicatrização da ferida operatória.

A dor pós-operatória foi avaliada pelo Escore Visual Analógico (EVA), representada na Figura 1. A Escala Visual Analógica- EVA consiste em score de aferição da intensidade de dor referida pelo paciente. Trata-se de uma linha reta, indicando em uma extremidade a marcação "sem dor" e, na outra, "pior dor possível". Para utilizar a EVA, o médico deve questionar o paciente quanto ao seu grau de dor, sendo que 0 significa ausência total e 10 o nível de dor máxima suportável pelo paciente.

Critérios de inclusão: pacientes com capacidade civil plena, maiores de 18 anos, de ambos os sexos masculino e feminino, com diagnóstico de doença hemorroidária ou fístula anal, submetidos a tratamento cirúrgico de hemorroidectomia e fistulectomia, respectivamente. O diagnóstico de doenças orificiais se deu através de anamnese, história clínica e do exame proctológico, bem como através de exames de imagem complementares, quando necessário.

Critérios de exclusão: foram excluídos os participantes que se recusaram a aceitar alguma das modalidades de tratamento, aqueles que apresentaram alguma lesão medular, pacientes com suspeita ou confirmação de neoplasia, pacientes com hipótese de doença inflamatória intestinal em atividade ou em remissão, aqueles com infecção local ativa aguda e/ou com abscesso, pacientes soropositivos, em uso de corticosteroides e imunossuprimidos.

O PRP autólogo foi preparado com 16 mL de sangue coletado em quatro recipientes estéreis e à vácuo de 4 mL cada, contendo citrato de sódio a 3,2% (Vacuplast®). Em seguida, o sangue total foi centrifugado a 2500 RPM por 10 minutos, com separação da fração plasmática do concentrado de hemácias. Na sequência, foi aspirado a porção plasmática e acondicionado em um recipiente estéril de 10 mL contendo ativador de coágulo (Vacuplast®), sendo posteriormente centrifugado à 3500 RPM por 15 minutos, obtendo o plasma rico em plaquetas (PRP). Os 2/3 superiores do produto obtidos foram descartados e o 1/3 inferior preservado. Para o processo de preparo foi utilizado uma



centrífuga 8x15 mL rotor de ângulo fixo 4000 RPM da marca (FIRSTLAB®). Assim, obteve-se o PRP puro para o estudo.

Para a obtenção do ozônio foi utilizada a máquina (PHILOZON-MEDPLUS MX®), com a qual se obteve 10 mL de ozônio na concentração de 30 ug/mL, em uma seringa de 20 mL. Com esta seringa de 20 mL contendo os 10 mL de ozônio, aspirou-se o PRP puro obtido anteriormente. Logo, houve o preparo do PRP ozonizado.

Durante o pós-operatório imediato, foi aplicada a injeção ao redor dos bordos da ferida operatória, respeitando-se a randomização e o cegamento do estudo.

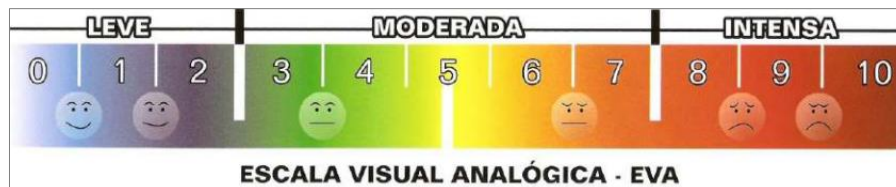


Figura 1: representação da Escala Visual Analógica.

Fonte: Secretaria Municipal de Saúde de Joinville.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com resultados e análise de dados parcial, foram pesquisados 18 pacientes, 9 eram do sexo feminino (50%) e os outros 9 do sexo masculino (50%) com média de idade de 46,7 anos. A hemorroidectomia foi responsável por 72,22% dos casos operados, seguidos por 27,77% de fistulectomia e 11,11% de hemorroidectomia e fistulectomia concomitantemente.

Conforme mostrado no Gráfico 1, ao analisar o escore de aferição da intensidade da dor referida pelos pacientes em cada um dos três grupos do estudo, evidenciou-se que o grupo A (controle) apresentou uma distribuição ao longo de todo o eixo da Escala visual analógica (EVA). Já o grupo B (PRP puro) apresentou uma distribuição centralizada e à esquerda do eixo da EVA, com melhora na dor referida se comparado ao grupo anterior. O grupo C (PRP ozonizado) também apresentou uma distribuição centralizada e à esquerda da EVA, com números totais localizados mais à esquerda da escala.

Diante disso, pode-se observar que a aplicação do PRP puro e do PRP ozonizado demonstraram melhora algica referida pelo paciente no retorno com 7 a 15 dias em detrimento do grupo controle. Bem como, a avaliação da melhora algica da aplicação do PRP ozonizado demonstrou melhores resultados quando comparado à aplicação do PRP puro no mesmo período (Gráfico 1).

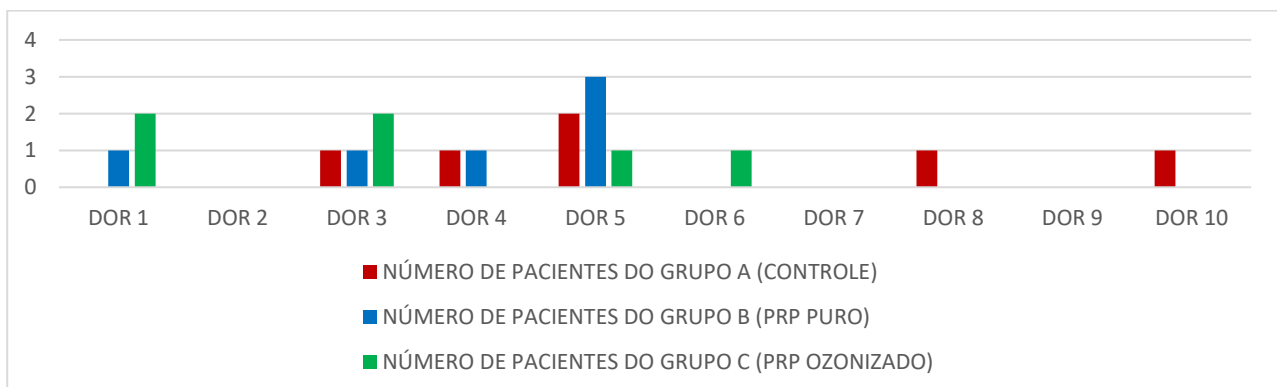


Gráfico 1: número absoluto de respostas na Escala EVA de dor por grupos de pacientes no retorno com 7-15 dias.

Fonte: dados da pesquisa.



Conforme mostrado no Gráfico 2, ao avaliar a intensidade da dor referida pelos pacientes com 30 dias pós-operatório em cada um dos três grupos do estudo, observou-se que 50% (3 pacientes) dos pacientes do grupo A (controle) referiram dor grau 1 e os outros 50% (3 pacientes) referiram dor grau 2. Já no grupo B (PRP puro), 66% (4 pacientes) dos pacientes referiram dor grau 1, outros 16,66% (1 paciente) referiram dor grau 2, e 16,66% (1 paciente) dor de intensidade 4. No grupo C, todos os pacientes referiram dor de intensidade 1.

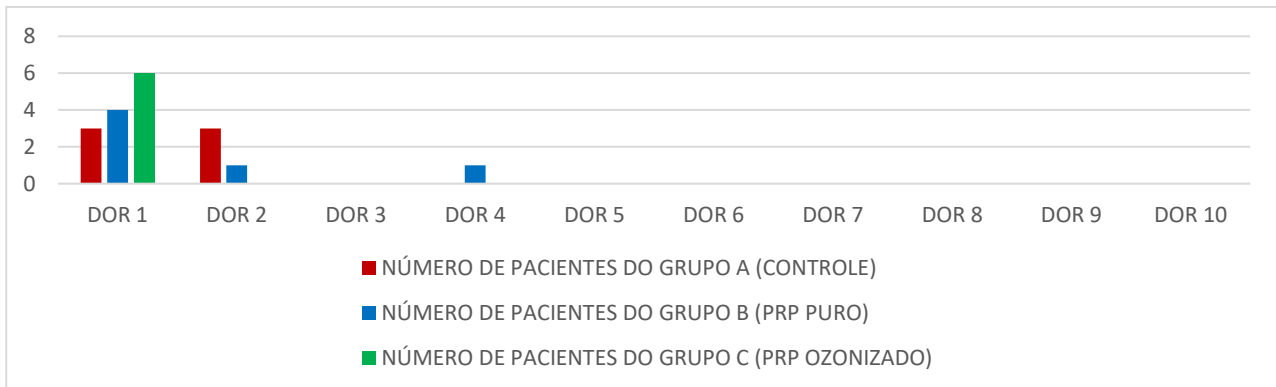


Gráfico 2: número absoluto de respostas na Escala EVA de dor por grupos de pacientes no retorno com 30 dias.

Fonte: dados da pesquisa.

Diante disso, evidenciou-se que, entre 7 a 15 dias, a média ponderada da dor referida pelos pacientes de cada grupo foi: 5,83 (grupo A), 3,83 (grupo B) e 3,16 (grupo C). Ademais, com 30 dias, observou-se a seguinte média ponderada da dor referida: 1,5 (grupo A), 1,6 (grupo B) e 1,0 (grupo C).

O PRP foi utilizado como coadjuvante no processo de reparo, uma vez que a capacidade das plaquetas de liberar fatores de crescimento implica na quimiotaxia, no recrutamento de macrófagos, na diferenciação da matriz extracelular e na regeneração^{14, 15}. Ao comparar o grupo que recebeu a injeção de PRP com o grupo controle, notou-se uma redução na média aritmética ponderal da dor de 5,83 (grupo A) para 3,83 (grupo B) no intervalo de 7 a 15 dias de pós-operatório.

Outro coadjuvante terapêutico utilizado foi o ozônio, que age como um supressor da cascata inflamatória, além de possuir propriedades antioxidantes capazes de reduzir a sintomatologia da dor¹⁶. Ao comparar o grupo que recebeu a injeção de PRP puro com o que recebeu a injeção de PRP ozonizado, notou-se uma redução na média aritmética ponderal da dor de 3,83 (grupo B) para 3,16 (grupo C) no intervalo de 7 a 15 dias de pós-operatório. Ainda, com 30 dias houve uma redução de 1,6 (grupo B) para 1,0 (grupo C). Não foi notada melhora algica entre o grupo A (1,5) e o grupo B (1,6) com 30 dias de pós-operatório.

4 CONCLUSÃO

A aplicação do plasma rico em plaquetas puro e do plasma rico em plaquetas ozonizado no pós-operatório imediato em cirurgias orificiais mostrou reduzir a dor pós-operatória. Observou-se que o plasma rico em plaquetas ozonizado mostrou eficácia superior na redução algica em relação ao plasma rico em plaquetas puro com 7 a 15 dias e com 30 dias de pós-operatório. Ainda, com 30 dias de pós-operatório não foi notada uma melhora algica entre o grupo que recebeu o plasma rico em plaquetas puro em comparação



ao grupo controle. Já com 7 a 15 dias pós-operatório o PRP puro mostrou resultado na diminuição algica comparado ao grupo controle.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Steckert J. S., et al. **Análise das complicações tardias em operações anorretais: experiência de um serviço de referência em coloproctologia.** Rev bras coloproctol [Internet]. 2010 Jul; 30(3):305-17. Disponível em: doi.org/10.1590/S0101-98802010000300006. Acesso em: 05 ago. 2023.
- (2) Prudente A. C. L., et al. **Cirurgias proctológicas em 3 anos de serviço de coloproctologia: série histórica.** Rev bras coloproctol [Internet]. 2009 Jan; 29(1):71-6. Disponível em: doi.org/10.1590/S0101-98802009000100010. Acesso em: 05 ago. 2023.
- (3) Marinho, A. L. D., et al. **LEVANTAMENTO DE CIRURGIAS PROCTOLÓGICAS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM JOÃO PESSOA-PB.** Journal of Coloproctology, 38, 65. Disponível em: doi.org/10.1016/J.JCOL.2018.08.138. Acesso em: 05 ago. 2023.
- (4) Souza, J. K. L., et al. **ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA SOBRE A DOENÇA HEMORROIDÁRIA E A HEMORROIDECTOMIA NO BRASIL.** I Congresso Internacional de Saúde Única. Recife, PE. 2020. Disponível em: researchgate.net/profile/Shalimar-Farias-Da-Silva/publication/353675420_INTERNACIONAL_SAUDE_UNICA_I_INTERFAC E_MUNDIAL/links/6109e8671e95fe241aac2558/INTERNACIONAL-SAUDE-UNICA-I-INTE RFACE-MUNDIAL.pdf#page=101. Acesso em: 05 ago. 2023.
- (5) Cerato, M. M., et al. **TRATAMENTO CIRÚRGICO DAS HEMORRÓIDAS: ANÁLISE CRÍTICA DAS ATUAIS OPÇÕES.** ABCD Arq Bras Cir Dig. 2014; 27(1):66-70. Disponível em: scielo.br/j/abcd/a/wFGZ54b5bdDNCBJnhMBL9Lw/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 05 ago. 2023.
- (6) Valle, B. A. N., Abreu, G. E. **O uso de antibioticoprofilaxia em intervenções cirúrgicas para doença hemorroidária: uma revisão sistemática.** Salvador, BA. 2022. Disponível em: repositorio.bahiana.edu.br:8443/jspui/handle/bahiana/6744. Acesso em: 05 ago. 2023.
- (7) Kontovounisios C., et al. **Adoption and success rates of perineal procedures for fistula-in-ano: a systematic review.** Colorectal Dis. 2016; 18:441-58. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26990602/. Acesso em: 05 ago. 2023.
- (8) Cwaliński, J., et al. **ASSESSMENT OF RECURRENT ANAL FISTULAS TREATMENT WITH PLATELET-RICH PLASMA.** Arq. Gastroenterol. 58 (02). Apr-Jun 2021 [Internet]. Disponível em: scielo.br/j/ag/a/GsB8RWZ56888vM4d9gqxZpb/. Acesso em: 05 ago. 2023.
- (9) Costa, P. A., Santos. P. **Plasma rico em plaquetas: uma revisão sobre seu uso terapêutico.** Universidade do Oeste de Santa Catarina, UNOESC. Campus Videira, SC, Brasil. RBAC. 2016; 48(4):311-9. Disponível em: rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/04/RBAC-vol-48-4-2016-ref.-177.pdf. Acesso em: 05 ago. 2023.
- (10) Vanni, I. S. R., Deffune, E. **Obtenção, indicadores de qualidade e propriedades dos hormônios derivados de plaquetas humanas pela técnica de Lisado**



Plaquetário. UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO. Botucatu, 2016. Disponível em: hdl.handle.net/11449/142841. Acesso em: 05 ago. 2023.

(11) Fitzpatrick E., Holland O. J., Vanderlelie J. J. **Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review.** Int Wound J. 2018 Ago; 15(4):633-644. Epub 2018 Mar 13. Disponível em: onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iwj.12907. Acesso em: 05 ago. 2023.

(12) Al-Jaziri A. A., Mahmoodi S. M. **Painkilling effect of ozone-oxygen injection on spine and joint osteoarthritis.** Saudi Med J. 2008 Abr; 29(4):553-7. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18382798/. Acesso em: 05 ago. 2023.

(13) Rowen R. J., Robins H. **Ozone Therapy for Complex Regional Pain Syndrome: Review and Case Report.** Curr Pain Headache Rep. 2019 May 6; 23(6):41. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31062104/. Acesso em: 05 ago. 2023.

(14) Strioga M., et al. **Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells.** Stem Cells Dev. 2012 Sep 20; 21(14):2724-52. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22468918/. Acesso em: 05 ago. 2023.

(15) Eppley B.L., Woodell G.E., Higgins J. **Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing.** Plast Reconstr Surg. 2004 Nov; 114(6):1502-8. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15509939/. Acesso em: 05 ago. 2023.

(16) Angelis L. G. D. D., Figueiredo Júnior H. S. **Ozonioterapia no manejo da dor: revisão de literatura.** Revista Eletrônica Acervo Saúde. 15(8), e10787. 2022. Disponível em: doi.org/10.25248/reas.e10787.2022. Acesso em: 05 ago. 2023.