



Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Sumário das Evidências e Recomendações para o uso
de Gel de Plaquetas Autólogo**

Porto Alegre, Abril de 2006

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Michelle Lavinsky (mlavinsky@terra.com.br)

Dr. Fernando Herz Wolff (fhwolff@terra.com.br)

Joel Lavinsky – Acadêmico Estagiário da Câmara CT-MBE

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carisi Anne Polanczyk

Médico Especialista – Consultor em Ortopedia

Dr. Danilo Coelho

Coordenador

Dr. Alexandre Miranda Pagnoncelli (pagnon@terra.com.br)

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Fevereiro-06

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Março-06

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Abril-06

Apresentação da Recomendação na reunião do Colégio de Auditores.

Consulta pública através do site da UNIMED (unimed.com.br)

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

ESTRATÉGIA DE BUSCA DA LITERATURA E RESULTADOS

Busca de avaliações e recomendações referentes ao produto do sistema concentrador de plaquetas (plasma rico em plaquetas ou gel de plaquetas ou fatores de crescimento autólogos obtidos mediante concentração de plaquetas) elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:

- National Institute for Clinical Excellence (NICE)
- Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Health Technology Assessment – (HTA – NHS)

Busca de revisões sistemáticas e meta-análises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).

Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou meta-análises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo meta-análises e ensaios clínicos, apenas estes estudos serão contemplados.

Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.

Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação

Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou meta-análises não serão posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação, conforme a tabela abaixo:

<u>GRAUS DE RECOMENDAÇÃO</u>	
A	Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de meta-análises ou revisões sistemáticas
B	Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados
C	Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.

1. Descrição da Tecnologia: Gel de Plaquetas Autólogo

O Gel de Plaquetas Autólogo (GPA) , também conhecido como plasma rico em plaquetas ou gel de plaquetas ou fatores de crescimento autólogos obtidos mediante concentração de plaquetas, é obtido através da combinação de concentrado de plaquetas com trombina e cálcio formando rapidamente um coágulo viscoso (gel). É produzido a partir de sistemas concentradores de plaquetas que utiliza uma pequena quantidade de sangue autólogo para o seu preparo. O GPA é tido como uma fonte autóloga de plaquetas e fatores de crescimento, incluindo TGF- β , PDGF, VEGF e EGF. Esses fatores de crescimento estimulariam funções celulares como migração, proliferação, diferenciação e angiogênese, facilitando a cicatrização e regeneração de tecidos.

2. Usos e Aplicações

Em função das propriedades citadas acima, o uso do GPA vindo sendo proposto em diferentes áreas da medicina e odontologia. Dentre as aplicações estudadas para o GPA estão o uso em:

- Cirurgia oftalmológica, como adjuvante nas cirurgias para buraco macular;
- Regeneração e cicatrização óssea em cirurgias ortopédicas;
- Aceleração na cicatrização de feridas;
- Função de vedador ou cola biológica;
- Cirurgias de regeneração óssea em pacientes com atrofia severa de mandíbula ou maxila.

3. Objetivo da Recomendação

Determinar se há evidências científicas na literatura de benefício associado ao uso do GPA na prática clínica.

Obs 1 : O uso do GPA em odontologia não será abordado nessa recomendação.

Obs 2: Não está incluído nessa revisão o uso de gel de plaquetas industrializado (comercialmente disponível como Becaplermina), por não tratar-se de gel autólogo.

4. Resultados da busca na literatura

4.1 Avaliações de tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais:

- NICE, CCOTHA, NGC e HTA: não foram encontradas avaliações específicas.
- Diretrizes internacionais: não foram encontradas diretrizes internacionais em pesquisa *on line*.
- Diretrizes nacionais: não foram encontradas diretrizes nacionais ou do sistema UNIMED para esta condição em pesquisa *on line*.

4.2 Meta-análises e Revisão sistemática: 1 revisão sistemática sobre tratamento cirúrgico do buraco macular.

5. Síntese dos Estudos Encontrados

5.1 Revisão Sistemática

- Em revisão sistemática¹ sobre o tratamento cirúrgico do buraco macular, o tratamento adjuvante à cirurgia foi abordado. Foram encontrados três ensaios clínicos randomizados, sendo que apenas um estudou o uso do concentrado de plaquetas autólogo como tratamento adjuvante a cirurgia, não demonstrando diferença na acuidade visual entre os grupos estudados². Os autores concluem que não há evidências sólidas demonstrando que o uso de tratamentos adjuvantes no transoperatório possa melhorar os desfechos cirúrgicos.

5.2 Ensaio clínico randomizado (ECR):

- Paques M et al² conduziram um ECR duplo-cego e multicêntrico avaliando o papel do tratamento adjuvante (injeção local de concentrado de plaquetas autólogo) na cirurgia para buraco macular em 110 pacientes com esse diagnóstico há menos de 3 anos. Os pacientes foram randomizados a submeter-se a cirurgia tradicional versus a cirurgia acrescida da injeção de concentrado de plaquetas autólogo. Aqueles que receberam o tratamento adjuvante apresentaram taxa de sucesso anatômico significativamente maior. Entretanto, não houve diferença clínica em termos de melhora da acuidade visual entre os dois grupos no escore ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). Não houve complicações associadas ao uso do tratamento adjuvante.
- Raghoebar GM¹³ et al conduziram um estudo envolvendo 5 pacientes para avaliar o uso do plasma rico em plaquetas no remodelamento de enxertos autólogos usados para aumento do assoalho do seio maxilar. Os pacientes apresentavam retenção insuficiente da prótese dentária superior em função de reabsorção importante da maxila. O assoalho do seio maxilar foi aumentado com enxerto autólogo de osso ilíaco associado ou não, de forma aleatória, ao plasma rico em plaquetas. A randomização foi realizada entre os lados da face a serem tratados (direito e esquerdo). Três meses após a reconstrução foram realizadas biópsias nos locais implantados (n=30) e parâmetros clínicos foram medidos. A cicatrização da ferida ocorreu sem intercorrências, não sendo observadas diferenças entre os lados tratados com ou sem plasma rico em plaquetas. Os achados microradiográficos e histomorfológicos também não revelaram diferença. Os autores concluem que não houve benefício associado ao uso do plasma rico em plaquetas na cicatrização e remodelamento ósseo com fins de aumento do assoalho do seio maxilar.
- Powell DM et al.³ conduziram um estudo piloto com 8 pacientes submetidas a ritidectomia (estética facial) que, durante o transoperatório, receberam aplicação de GPA em um dos lados da face. As pacientes foram avaliadas no pós-operatório quanto a equimose e edema através de fotografias por 3 cirurgiões plásticos cegados. Caso os avaliadores considerassem melhora dos parâmetros estudados no

lado que usou GPA em relação ao que não usou, a avaliação era dita positiva, podendo ainda ser considerada igual ou negativa quando o lado não tratado era considerado melhor do que o tratado. Foram encontradas 21 respostas positivas, 21 iguais e 8 negativas. Não foi apresentada análise estatística dessa diferença. Segundo os autores, o resultado das avaliações sugere que o uso de GPA no trans-operatório de ritidectomia pode prevenir ou melhorar o edema pós-operatório.

- Em ECR⁴ não-cego, 90 pacientes com cirurgia de revascularização miocárdica prévia que seriam submetidos a nova cirurgia foram randomizados a receber plaquetofereze e GPA nas áreas cruentas, extremidades esternais e linhas de sutura (n=40) ou formar um grupo controle (n=44). O estudo objetivou comparar o efeito da plaquetofereze (e subentende-se que também do GPA) na drenagem do dreno de tórax e nas transfusões autólogas no pós-operatório. O estudo não demonstrou diferença significativa nesses parâmetros nos dois grupos.

5.3 Estudos não randomizados

- Minihan M et al⁵ estudaram 75 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para buraco macular comparando diferentes tratamentos adjuvantes (tamponamento gasoso apenas ou em combinação com concentrado autólogo de plaquetas ou TGFβ₂). A taxa de sucesso anatômico e visual foi significativamente maior no grupo que usou concentrado autólogo de plaquetas.

Comentário: Este artigo apresenta importantes limitações metodológicas, já que não foi randomizado, a avaliação não foi cega e as intervenções diferiram entre os grupos em outros aspectos além do fator em estudo.

- Savarino L et al.⁶, em um *quasi-experimento*, publicaram resultados preliminares de 10 pacientes (5 no grupo intervenção e 5 no grupo controle) de um estudo avaliando o uso de GPA em osteotomia de tibia para pacientes com *genu varum*. Após 45 dias da cirurgia os pacientes foram submetidos a biópsia guiada por tomografia computadorizada e o material foi submetido a avaliação histomorfométrica. O uso do GPA pareceu acelerar histologicamente o processo de cicatrização demonstrando neoformação vascular e deposição de osso neoformado.
- Em estudo de coorte retrospectivo Carreon et al⁷, compararam 76 pacientes submetidos a fusão posterolateral de coluna com enxerto de osso ilíaco autólogo acrescido de GPA com um grupo de igual número de pacientes submetidos ao mesmo tratamento, porém sem o GPA. Os autores não encontraram diferença nas taxas de fusão entre os dois grupos após um mínimo de 2 anos de seguimento.

5.4 Série de Casos

- Trinta pacientes consecutivos⁸ com buraco macular foram submetidos a vitrectomia, injeção de concentrado de plaquetas autólogo sobre o buraco e tamponamento

gasoso. Após 3 meses esses pacientes foram avaliados: 83% apresentou fechamento anatômico do buraco, 50% apresentou melhora visual, 27% apresentou visão igual ou melhor do que 6/12. Nesse estudo 53%, 70%, 57% e 67% dos pacientes se mostraram satisfeitos com sua função visual para perto, intermediário, longe e em um aspecto geral, respectivamente.

- Weiner B et al⁹, em estudo comparando 2 séries de casos retrospectivas de pacientes submetidos a fusão intertransversa de coluna com enxerto autólogo de osso ilíaco, avaliaram o papel do GPA na taxa de fusão radiológica pós-operatória. Trinta e dois pacientes consecutivos operados durante o ano 2000 pelo mesmo cirurgião receberam enxerto autólogo acrescido de GPA. Um grupo de 27 pacientes submetidos a mesma cirurgia durante o ano de 1999 foi considerado como grupo controle, recebendo apenas o enxerto autólogo de osso ilíaco. Os autores encontraram menor taxa de fusão radiológica entre o grupo que usou GPA quando comparado ao grupo controle, concluindo que o uso do GPA poderia estar agindo de forma contra produtiva nessas situações.
- Castro FP¹⁰ comparou 2 séries de casos retrospectivas submetidos a fusão de corpos vertebrais lombares transforaminal entre 1996 e 1999. Uma série de 22 pacientes consecutivos recebeu o GPA, enquanto outra de 62 controles não recebeu. O autor não encontrou diferença na taxa de fusão entre os dois grupos.
- Mazzuco L. et al¹¹ estudaram o uso de GPA em pacientes com dois tipos de feridas consideradas de difícil cicatrização: deiscência esternal em pós-operatório de cirurgia cardíaca e úlcera cutânea necrótica. Uma série de pacientes foi tratada com GPA (10 pacientes com deiscência esternal e 17 pacientes com úlcera necrótica) e comparada com uma série retrospectiva de pacientes tratados com tratamento convencional (limpeza do curativo com soro fisiológico). Para os pacientes com deiscência esternal o tempo de internação (31,5 vs. 52,5 dias, $p < 0,0001$) e o de cicatrização (3,5 vs. 6,0 semanas, $p = 0,0002$) foi significativamente menor no grupo que usou GPA. Os pacientes com úlceras cutâneas que usaram GPA puderam ser submetidos a tratamento cirúrgico mais rapidamente (15,0 vs. 35,5 semanas, $p < 0,0001$) do que os pacientes que receberam tratamento padrão.
Comentário: o fato de este estudo ter comparado duas séries de casos independentes e não contemporâneas limita a capacidade de comparação entre os grupos, tornando as análises estatísticas destas comparações inadequadas e as conclusões questionáveis.
- A partir do sangue de 25 voluntários¹² confeccionou-se GPA e comparou-se sua composição com uma cola de fibrina comercialmente disponível. A cola autóloga apresentou *in vitro* menor resistência a ruptura do que a cola padrão. Os autores concluem que, com base em seus resultados, o GPA não deve ser usado com objetivo de cola.
- Man, D et al¹³ apresentaram sua experiência usando cola de fibrina e GPA em uma amostra por conveniência de 20 casos submetidos a cirurgia estética com confecção

de retalhos. Os autores aplicaram ambas as substâncias na superfície do retalho que apresentava sangramento no leito capilar e observaram hemostasia local 3 minutos após a aplicação do GPA e cola de fibrina.

- Robiony et al¹⁴ descrevem os resultados do uso do plasma rico em plaquetas associado a enxerto de osso ilíaco no tratamento da atrofia severa de mandíbula em 5 pacientes. Os autores relatam que o tratamento pareceu efetivo na restauração da atrofia severa de mandíbula.
- Graziani et al¹⁵ em estudo piloto com seis pacientes avaliaram a eficácia do plasma rico em plaquetas, enxerto ósseo autólogo e fibrinogênio autólogo como crioprecipitado em cirurgias para aumento de seio maxilar. A regeneração óssea foi avaliada por tomografia pré-operatória e seis meses após a intervenção observando-se um ganho ósseo médio de 6,27mm. Radiologicamente a recuperação morfológica do maxilar foi considerada satisfatória.

6 Benefícios esperados

Desfechos primordiais

- Ausência de evidências relativas a benefício em mortalidade ou desfechos clínicos.

Desfechos secundários

Benefícios baseados em achados anatomo-patológicos, dados laboratoriais e/ou desfechos substitutos provenientes de um pequeno número de estudos com problemas metodológicos. Os resultados abaixo podem ser considerados de embasamento fraco e sem consistência científica até o presente:

- Aumento na taxa de sucesso **anatômico** na cirurgia de buraco macular. (1 ECR)
- Melhora **histológica** em procedimentos ortopédicos de reconstrução óssea (Série de casos e resultados preliminares de um *quasi-experimento*)
- Prevenção e melhora de **edema** pós-operatório de ritidectomia (Estudo piloto com 8 pacientes)
- **Hemostasia** satisfatória em retalho de cirurgia estética quando associado a cola de fibrina (uma série de 20 casos).
- Menor **tempo de cicatrização** de deiscência esternal em cirurgia cardíaca e redução do **tempo de internação**. O uso do GPA teria também reduzido o tempo de tratamento clínico até a cirurgia em pacientes com úlceras cutâneas necróticas (1 série de casos com importantes limitações metodológicas).
- A melhora do remodelamento ósseo em atrofia severa de mandíbula ou maxila foi observada em duas séries de casos (total de 11 pacientes), porém não foi confirmada em ensaio clínico com 5 pacientes.

7 Interpretação e Recomendações

1. Não há evidências científicas até o momento que embasem o uso clínico do Gel de Plaquetas Autólogo.

Essa recomendação baseia-se na ausência de estudos metodologicamente consistentes que demonstrem o benefício clínico do uso do GPA, e, portanto, do concentrador de plaquetas usado para sua confecção.

- Não está incluído nessa recomendação o uso de gel de plaquetas comercialmente disponível (Becaplermina®), por não tratar-se de gel autólogo.
- O uso do GPA em odontologia (periodontia) não foi abordado nessa recomendação.

Referências:

1. Benson W et al .Surgical Management of Macular Holes *A Report by the American Academy of Ophthalmology*. Ophthalmology Volume 108, Number 7, July 2001.
2. Paques M et al. Effect of Autologous Platelet Concentrate in Surgery for Idiopathic Macular Hole *Results of a Multicenter, Double-masked, Randomized Trial* . Ophthalmology Volume 106, Number 5, May 1999.
3. Powell DM. Recovery from deep-plane rhytidectomy following unilateral wound treatment with autologous platelet gel: a pilot study. Arch Facial Plast Surg. 2001 Oct-Dec;3(4):245-50.
4. Wajon P et al. Intraoperative Plateletpheresis and Autologous Platelet Gel Do Not Reduce Chest Tube Drainage or Allogeneic Blood Transfusion After Reoperative Coronary Artery Bypass Graft. Anesth Analg 2001;93:536–42.
5. Savarino L et al. Evaluation of bone healing enhancement by lyophilized bone grafts supplemented with platelet gel: A standardized methodology in patients with tibial osteotomy for genu varus. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2006 Feb;76(2):364-72.
6. Carreon L et al. Platelet Gel (AGF) Fails to Increase Fusion Rates in Instrumented Posterolateral Fusions. Spine 30(9): E243–E246, 2005.
7. Pearce IA et al. Visual function and patient satisfaction after macular hole surgery. Eye. 1998;12 (Pt 4):651-8.
8. Weiner BK. Efficacy of Autologous Growth Factors in Lumbar Intertransverse Fusions Spine 28(17):1968–1971,2003.
9. Castro FP Jr. Role of activated growth factors in lumbar spinal fusions. J Spinal Disord Tech. Oct;17(5):380-4, 2004.
10. Mazzucco L .The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds:a pilot study Transfusion 2004; Jul(44): 1013-18.
11. Altmeppen, J et al Composition and Characteristics of an Autologous Thrombocyte Gel Journal of Surgical Research 117, 202–207 (2004)
12. Man, D. et al. The Use of Autologous Platelet-Rich Plasma (Platelet Gel) and Autologous Platelet-Poor Plasma (Fibrin Glue) in Cosmetic Surgery.

13. Raghoobar GM. Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? Clin Oral Implants Res. 2005 Jun;16(3):349-56.

14. Robiony M et al. Osteogenesis Distraction and Platelet-Rich Plasma for Bone Restoration of the Severely Atrophic Mandible: Preliminary Results J Oral Maxillofac Surg 60:630-635, 2002.

Formatado: Cor da fonte: Preto

Formatado: Inglês (EUA)

Formatado: Recuo: À esquerda: 1,9 cm

Código de campo alterado

Formatado: Fonte: Não Negrito, Sem sublinhado, Inglês (EUA)

Formatado: Inglês (EUA)

Formatado: Fonte: 12 pt, Não Negrito

Formatado: Inglês (EUA)

Código de campo alterado

Formatado: Sem sublinhado, Inglês (EUA)

Formatado: Inglês (EUA)

Formatado: Fonte: Não

Formatado: Fonte: (Padrão) Times New Roman, 12 pt, Não Itálico

Formatado: Fonte: Não

Formatado: Fonte: (Padrão) Times New Roman, 12 pt, Não Negrito, Inglês (EUA)

Formatado: Fonte: Não Negrito

Formatado: Fonte: (Padrão) Times New Roman, 12 pt, Não Negrito, Inglês (EUA)

Formatado: Fonte: Não Negrito

Formatado: Fonte: (Padrão) Times New Roman, 12 pt, Não Negrito, Inglês (EUA)

Formatado: Fonte: Não Negrito

Formatado: Fonte: (Padrão) Times New Roman, 12 pt, Não Negrito, Inglês (EUA)

Formatado: Inglês (EUA)

15. Graziani, F. Maxillary Sinus Augmentation with Platelet-Rich Plasma and Fibrinogen Cryoprecipitate: A Tomographic Pilot Study. Implant Dent. 2005 Mar;14(1):63-9.

Formatado: Fonte: Times New Roman

Formatado: À esquerda, Recuo: À esquerda: 1,9 cm

Formatado: Fonte: Times New Roman, 12 pt, Não

Formatado: Fonte: Times New Roman, 12 pt, Não Negrito, Inglês (EUA)

Formatado: Fonte: 12 pt

Formatado: Fonte: Times New Roman, 12 pt, Não Negrito, Inglês (EUA)