

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

- Avaliação de Tecnologias em Saúde -

Sumário das Evidências e Recomendação sobre o uso de Selantes de Dura-máter.

Porto Alegre, maio de 2022.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências - Unimed Federação RS

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Título: Sumário das Evidências e Recomendação sobre o uso de Selantes de Dura-máter.

Revisores e Consultores: Dra. Mariana A. Fonseca, Dr. Vítor M. Martins, Dr. Fernando H. Wolff, Dr. Alexandre M. Pagnoncelli, Dr. Marco Stefani

Data da Revisão: Maio de 2022.

Síntese da Recomendação

Objetivo: Avaliar a segurança e eficácia dos selantes de dura-máter de fibrina (Tisseel®) comparado com selantes de dura-máter de hidrogel absorvível (Duraseal®; Adherus®).

Introdução: O vazamento de líquido cefalorraquidiano (LCR) pós-operatório após cirurgia ou uma ruptura dural não intencional é uma complicação grave devido à sua associação com complicações como o comprometimento de cicatrização de feridas e meningite.

A etapa fundamental na prevenção do vazamento do LCR é o fechamento estanque da dura-máter.

A técnica clássica de fechamento dural consiste em suturar os dois lados da incisão na dura juntos. O fechamento dural estanque é difícil devido às características biomecânicas da dura. A dura é frágil, tem pouca elasticidade e até a agulha da sutura cria furos que vazam. Além disso, a dura-máter é muito propensa a encolher devido à desidratação durante a cirurgia.

Essas limitações levaram à introdução de selantes com o objetivo de evitar o vazamento de LCR. A maioria dos primeiros selantes foi adaptada de cirurgias de trauma, gastrointestinal e torácica. No entanto, nas últimas décadas, foram desenvolvidos selantes específicos para uso dural. O Tisseel Lyo® é uma cola para tecidos com dois componentes principais: 1) solução de proteína selante composta por fibrinogênio humano, fator XIII e Aprotinina (sintética); 2) solução de Trombina composta por Trombina humana e cloreto de cálcio.

Adherus® é um selante dural composto de Hidrogel de polietilenoglicol e polietilenoimina. Conforme informações do fabricante o Adherus é indicado como adjuvante a métodos tradicionais de fechamento dural tais como suturas em intervenções neurológicas, propiciando um fechamento impermeável.

Duraseal® é um selante sintético absorvível para reparação dural em intervenções cirúrgicas. Atua também como uma barreira de adesão para inibição de fibrose peridural pós-operatória. Ele é composto por polietilenoglicol.

Sumário das evidências

- Duas revisões sistemáticas com metanálise não identificaram diferença estatística no uso de selantes em comparação com o tratamento padrão, o qual foi bastante diverso nos estudos incluídos.
- Um ensaio clínico randomizado mostrou não inferioridade entre os selantes de hidrogel Adherus e Duraseal.
- Um ensaio clínico randomizado que avaliou a segurança do selante de hidrogel Duraseal comparado com diferentes reparos, incluindo selante de fibrina, em cirurgia de crânio não identificou diferenças estatisticamente significativas na incidência de eventos adversos.
- Dois ensaios clínicos randomizados avaliaram selante de hidrogel comparado com terapia padrão (poderia ser sutura ou selante de fibrina) em cirurgia de coluna e mostraram superioridade do selante de hidrogel no fechamento estanque.

Recomendações:

- 1. As evidências sobre o uso de selantes de dura-máter são, em geral, escassas e de baixa qualidade.**
- 2. Não foram encontrados estudos adequadamente controlados comparando diretamente os selantes de hidrogel absorvível com os selantes de fibrina.**
- 3. Os selantes de hidrogel mostraram-se seguros quando comparados com os demais tratamentos em uso há mais tempo, incluindo selante de fibrina**

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação:

Dr. Mariana A. Fonseca

Dr. Vítor M. Martins

Consultor Metodológico:

Dr. Fernando H. Wolff

Consultor em Neurocirurgia:

Dr. Marco Stefani

Coordenador:

Dr. Alexandre M. Pagnoncelli

Cronograma de Elaboração da Avaliação

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.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

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.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

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

1. Busca de avaliações e recomendações elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)
 - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)
 - *Health Technology Assessment* (HTA - NHS)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PubMed, Cochrane e SUMSearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PubMed, Cochrane e SUMSearch). Havendo metanálises 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.
4. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro da UNIMED de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises 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:

Graus de Recomendação

- | | |
|----------|--|
| A | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises 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. Condição Clínica

O vazamento de líquido cefalorraquidiano (LCR) pós-operatório após cirurgia ou uma ruptura dural não intencional é uma complicação grave devido à sua associação com complicações como o comprometimento de cicatrização de feridas e meningite.

A etapa fundamental na prevenção do vazamento do LCR é o fechamento estanque da dura-máter.

A técnica clássica de fechamento dural consiste em suturar os dois lados da incisão na dura juntos. O fechamento dural estanque é difícil devido às características biomecânicas da dura. A dura é frágil, tem pouca elasticidade e até a agulha da sutura cria furos que vazam. Além disso, a dura-máter é muito propensa a encolher devido à desidratação durante a cirurgia.

Essas limitações levaram à introdução de selantes com o objetivo de evitar o vazamento de LCR. A maioria dos primeiros selantes foi adaptada de cirurgias de trauma, gastrointestinal e torácica. No entanto, nas últimas décadas, foram desenvolvidos selantes específicos para uso dural.

2. Descrição da Intervenção

O Tisseel Lyo[®] é uma cola para tecidos com dois componentes principais: 1) solução de proteína selante composta por fibrinogênio humano, fator XIII e Aprotinina (sintética); 2) solução de Trombina composta por Trombina humana e cloreto de cálcio.

Conforme informações do fabricante as indicações terapêuticas para o Tisseel Lyo são: Tratamento de apoio quando as técnicas cirúrgicas padrão se revelam insuficientes

- para melhoria da hemostasia
- como cola de tecidos para promover o fechamento de feridas ou para apoio sutural em cirurgia vascular, em anastomoses gastrointestinais, em neurocirurgia e em intervenções cirúrgicas onde pode ocorrer contato com o líquido cefalorraquidiano ou com a dura-máter (i.e., em ORL - cirurgia otológica, rinológica, oftálmica e da coluna vertebral)
- para colagem de tecidos, para promover a adesão de tecidos separados (i.e., retalhos (flaps) de tecido, enxertos, enxertos de pele parcial).

Adherus[®] é um selante dural composto de Hidrogel de polietilenoglicol e polietilenoimina.

Conforme informações do fabricante o Adherus é indicado como adjuvante a métodos tradicionais de fechamento dural tais como suturas em intervenções neurológicas, propiciando um fechamento impermeável.

Duraseal[®] é um selante sintético absorvível para reparação dural em intervenções cirúrgicas. Atua também como uma barreira de adesão para inibição de fibrose peridural pós-operatória. Ele é composto por polietilenoglicol.

3. Objetivo da Recomendação

Avaliar a segurança e eficácia dos selantes de dura-máter de fibrina (Tisseel[®]) comparado com selantes de dura-máter de hidrogel absorvível (Duraseal[®]; Adherus[®]).

4. Resultados

4.1 Avaliações de tecnologia em saúde e diretrizes nacionais e internacionais:

□NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Reino Unido):

Não foram encontradas revisões/recomendações sobre selantes de dura-máter.

□CADTH (Canadá-Governo Federal):

Não foram encontradas revisões/recomendações sobre selantes de dura-máter.

4.2 Resultados da busca da literatura:

Foram encontradas 2 revisões sistemáticas com metanálise e 4 ensaios clínicos randomizados sobre o tema que foram sintetizados abaixo.

Estudos em cirurgia de crânio:

Estudo	Produto analisado	Metodologia	Resultados	Comentário
Kinaci 2018 ¹	Selantes e substitutos de dura	Revisão sistemática com metanálise de uso de selante em craniotomia	Dos 20 estudos, apenas 3 eram ECRs Não houve diferenças no desfecho primário, apenas no desfecho secundário de infecção de sítio cirúrgico que foi menor no grupo com selante.	Selantes de hidrogel e cola de fibrina analisados em conjunto como grupo tratamento
Strong 2017 ²	Adherus Dural Sealant DuraSeal (controle)	ECR multicêntrico unicego de não inferioridade 124 pacientes- Adherus Dural Sealant 126 pacientes - DuraSeal Desfecho primário composto: proporção de pacientes que estavam livres de qualquer vazamento intraoperatório de líquido durante a manobra de Valsalva após o reparo dural, fístula liquórica/pseudomeningocele e retratamento não planejado do sítio cirúrgico.	O desfecho primário composto no seguimento de 120 dias foi alcançado em 91,2% do grupo do selante teste em comparação com 90,6% do controle, mostrando assim que o selante em teste foi estatisticamente não inferior ao DuraSeal (P = 0,0049).	Estudo de não inferioridade entre dois selantes de hidrogel

Osburn2012 ³	<p>Polyethylene Glycol Hydrogel (Duraseal Dural Sealant System)</p> <p>Controle: suturas adicionais, colocação de patches de músculo, fáscia, enxertos vascularizados e outros produtos biológicos incluindo cola de fibrina, esponjas de colágeno, substitutos durais.</p>	<p>ECR multicêntrico unicego</p> <p>237 pacientes submetidos a cirurgia craniana eletiva em 17 instituições foram randomizados para fechamento dural com hidrogel PEG ou uma técnica de selamento dural de controle após manobra de Valsalva demonstrar um fechamento dural não impermeável intraoperatório. Os dados foram coletados sobre complicações que resultaram em intervenções pós-operatórias não planejadas ou reoperações, infecções do sítio cirúrgico, vazamentos de LCR e outras complicações neurológicas dentro de 30 dias. Os cirurgiões também forneceram dados sobre a facilidade de uso das técnicas de selamento dural, bem como os tempos de preparação e aplicação.</p>	<p>A incidência de complicações neurocirúrgicas, infecções do sítio cirúrgico e fistula líquórica foram semelhantes entre os grupos de tratamento e controle, sem diferença estatisticamente significativa entre as medidas.</p> <p>O tempo de preparação do selante foi inferior a 5 minutos em 96,6% do grupo hidrogel PEG comparado com 66,4% dos controles (P < 0,001). O reforço dural foi aplicado em menos de 1 minuto em 85,7% do grupo hidrogel PEG em comparação com 66,4% do grupo controle (P < 0,001).</p>	<p>Estudo que avaliou a segurança, não mostrou aumento de complicações com o selante de hidrogel.</p>
-------------------------	---	---	---	---

Estudos em cirurgia de coluna:

Estudo	Produto analisado	Metodologia	Resultados	Comentário
Kinaci 2019 ⁴	Selantes para reparo de dura	Revisão sistemática com metanálise de uso de selante em cirurgia de coluna	41 estudos, 36 eram séries de casos 883 indivíduos incluídos na metanálise O número de vazamentos de LCR não diferiu entre o grupo selante (50 de 540, 9,1%) e o grupo tratado apenas com suturas (48 de 343, 13,8%) (RR, 0,58 [intervalo de confiança [IC], 0,18-1,82];	Sem comparação entre selante de fibrina e hidrogel, ambos foram incluídos no grupo selante e comparados a sutura apenas.
Wright 2015 ⁵	PEG hidrogel	ECR unicego P: Adultos com procedimento eletivo da coluna que requer incisão da dura C: até 2 tratamentos de incisão dural com algum fechamento perioperatórios (p. ex. sutura adicional, cola de fibrina...)	- 98 pacientes incluídos (74 PEG hidrogel selante espinal e 24 controles) foram randomizados em 14 locais nos Estados Unidos. Pacientes tratados com o selante de hidrogel estudado tiveram uma taxa significativamente maior de fechamento estanque do que o controle (98,6% vs. 79,2%, P = 0,003). - Os tratamentos do grupo controle incluíram suturas (25%) e selante de fibrina (75%)	O controle poderia ser sutura apenas ou cola de fibrina.

Kim2011 ⁶	PEG hydrogel (DuraSeal Spinal Sealant) Sutura ou cola de fibrina (controle)	ECR multicêntrico uni-cego 158 pacientes foram tratados em 24 centros após serem randomizados com base em uma proporção de aproximadamente 2:1 (selante:controle); 102 receberam o selante espinhal hidrogel PEG e 56 receberam atendimento padrão. Desfecho primário : fechamento intraoperatório Desfechos secundários incluíram avaliações de vazamento de LCR pós-operatório, infecção e cicatrização de feridas.	Os pacientes tratados com o DuraSeal tiveram uma taxa significativamente maior de fechamento estanque do que o controle (100% vs. 64,3%, P <0,001). Não foram observadas diferenças estatísticas no vazamento de LCR pós-operatório, infecção e cicatrização de feridas. Não foram observados déficits neurológicos atribuíveis ao selante.	Suturas em 25 pacientes (44,6%) e cola de fibrina em 29 pacientes (51,8%) foram selecionadas como tratamento controle na primeira tentativa
----------------------	--	--	---	---

5. Sumário de Evidências

- Duas revisões sistemáticas com metanálise não identificaram diferença estatística no uso de selantes em comparação com o tratamento padrão, o qual foi bastante diverso nos estudos incluídos.
- Um ensaio clínico randomizado mostrou não inferioridade entre os selantes de hidrogel Adherus e Duraseal.
- Um ensaio clínico randomizado que avaliou a segurança do selante de hidrogel Duraseal comparado com diferentes reparos, incluindo selante de fibrina, em cirurgia de crânio não identificou diferenças estatisticamente significativas na incidência de eventos adversos.
- Dois ensaios clínicos randomizados avaliaram selante de hidrogel comparado com terapia padrão (poderia ser sutura ou selante de fibrina) em cirurgia de coluna e mostraram superioridade do selante de hidrogel no desfecho primário de fechamento estanque.

6. Comentários do consultor:

Médico neurocirurgião:

A ocorrência de fistula líquórica no pós-operatório de neurocirurgias tem um grande impacto nos custos hospitalares e no resultado cirúrgico (7). Medidas para prevenção dessa complicação devem ser implementadas pela equipe cirúrgica e envolvem desde o planejamento da cirurgia (com escolha da melhor estratégia para cada tipo de doença - aberta/endoscópica, craniotomia/endonasal, etc) até o uso de medidas específicas como substitutos de dura mater, selantes ou drenos.

Na maioria das vezes, quando o fechamento primário é satisfatório e o débito de líquor pelo defeito é baixo, esse extravasamento acaba não dando repercussão clínica e resolve-se espontaneamente.

Existem situações especiais em que não é possível o fechamento hermético primário e o orifício de saída é muito grande e com alto débito de líquor. Nesses casos a fistula pode causar o extravasamento persistente pela incisão e com consequente contaminação da ferida operatória, causando infecções graves como meningite e ventriculite. Nesses casos, podem ser usados selantes de dura mater. As situações de maior risco para esse fato são;

- Cirurgia da Fossa posterior (a dura mater costuma a retrair-se e impossibilitar fechamento hermético).
- Cirurgias de Hipófise via transesfenoidal em que haja saída de líquor ao final da remoção do tumor (fistulas tipos 2 e 3).
- Craniotomias para lesões de base de crânio com comunicação com seios da face ou células mastoideas.
- Craniotomias para traumatismos cranianos com perda de tecidos moles e laceração dural.
- Pacientes idosos com dura mater muito friável e fina, em que ocorra laceração dural durante a retirada do retalho ósseo (na maioria das vezes pacientes jovens e de meia idade tem uma dura mater suficientemente espessa para reparo primário e a maioria dos neurocirurgiões opta por não usar técnica adicional).

Os resultados apresentados abaixo nesta análise são desanimadores em relação a evidências científicas e ao que parece existe equivalência de resultados entre eles. Atribuo isso em parte ao fato que dificilmente serão conduzidos ensaios clínicos

randomizados sobre o assunto, visto que uma vez testados na prática cirúrgica (ainda que em series de casos) esses produtos acabam sendo incorporados pela maioria dos neurocirurgiões. Da mesma forma existe uma dificuldade de interpretação dos estudos dada a heterogeneidade das situações, empregando os selantes em circunstâncias muito distintas, impossibilitando a generalização dos resultados para crânio/coluna/endonasal/etc. Cabe talvez em uma futura análise a delimitação dos casos em que exista maior benefício do uso, como cirurgias endonasais, defeitos grandes de dura máter, perda de substância de tecidos moles dos envoltórios cerebrais e espinhais e em cirurgias da base craniana com comunicação do espaço liquorico com compartimentos potencialmente contaminados do esplanocrânio.

7. Interpretações e Recomendação

- 1. As evidências sobre o uso de selantes de dura-máter são, em geral, escassas e de baixa qualidade.**
- 2. Não foram encontrados estudos adequadamente controlados comparando diretamente os selantes de hidrogel absorvível com os selantes de fibrina.**
- 3. Os selantes de hidrogel mostraram-se seguros quando comparados com os demais tratamentos em uso há mais tempo, incluindo selante de fibrina**

¹ Kinaci A, Algra A, Heuts S, O'Donnell D, van der Zwan A, van Doormaal T. Effectiveness of Dural Sealants in Prevention of Cerebrospinal Fluid Leakage After Craniotomy: A Systematic Review. *World Neurosurg.* 2018;118:368-376.e1. doi:10.1016/j.wneu.2018.06.196

² Strong MJ, West GA, Woo H, et al. A Pivotal Randomized Clinical Trial Evaluating the Safety and Effectiveness of a Novel Hydrogel Dural Sealant as an Adjunct to Dural Repair. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2017;13(2):204-212. doi:10.1093/ons/opw004

³ Osbun JW, Ellenbogen RG, Chesnut RM, et al. A multicenter, single-blind, prospective randomized trial to evaluate the safety of a polyethylene glycol hydrogel (Duraseal Dural Sealant System) as a dural sealant in cranial surgery. *World Neurosurg.* 2012;78(5):498-504. doi:10.1016/j.wneu.2011.12.011

⁴ Kinaci A, Moayeri N, van der Zwan A, van Doormaal TPC. Effectiveness of Sealants in Prevention of Cerebrospinal Fluid Leakage after Spine Surgery: A Systematic Review. *World Neurosurg.* 2019;127:567-575.e1. doi:10.1016/j.wneu.2019.02.236

⁵ Wright NM, Park J, Tew JM, et al. Spinal sealant system provides better intraoperative watertight closure than standard of care during spinal surgery: a prospective, multicenter, randomized controlled study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2015;40(8):505-513. doi:10.1097/BRS.0000000000000810

⁶ Kim KD, Wright NM. Polyethylene glycol hydrogel spinal sealant (DuraSeal Spinal Sealant) as an adjunct to sutured dural repair in the spine: results of a prospective, multicenter, randomized controlled study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011;36(23):1906-1912. doi:10.1097/BRS.0b013e3181fdb4db

van Lieshout C, Slot EMH, Kinaci A, Kollen MH, Hoving EW, Frederix GWJ, van Doormaal TPC. Cerebrospinal fluid leakage costs after craniotomy and health economic assessment of incidence reduction from a hospital perspective in the Netherlands. *BMJ Open.* 2021 Dec 16;11(12):e052553. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052553. PMID: 34916315; PMCID: PMC8679119.

Copy