UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESCOLA DE ENFERMAGEM

DIANA LIMA VILLELA

**TERAPIA TÓPICA DE ÚLCERAS CRÔNICAS DE PERNA COM
PLASMA RICO EM PLAQUETAS - PRP:
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

SÃO PAULO

2007

DIANA LIMA VILLELA

**TERAPIA TÓPICA DE ÚLCERAS CRÔNICAS DE PERNA COM
PLASMA RICO EM PLAQUETAS - PRP:
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.**

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em Enfermagem.

Área: Saúde do Adulto

Orientadora: Profª Drª Vera Lúcia Conceição de Gouveia Santos.

SÃO PAULO

2007

DEDICATÓRIA

*À minha mãe pela educação, paciência, apoio,
confiança, amizade, dedicação, ... Amor!*

*Às minhas irmãs Daniela e Débora, e aos meus cunhados
Alessandre e Fábio pelo carinho e incentivo.*

*Aos meus sobrinhos Ana Carolina, Lucas, Maria Eduarda e Ana Paula
pela inocência e alegria. . . , por colorirem a minha vida.*

*Obrigada por me ensinarem a acreditar no futuro e a lutar por ele,
por compartilharem os meus sonhos
e me ajudarem a transformá-los em realidade.*

AGRADECIMENTOS

Ao Senhor Nosso Deus pelo que sou e pelo o que serei.

À Prof^ª Dr^a Vera Lúcia Conceição de Gouveia Santos, pela orientação, pela paciência, pelos valiosos ensinamentos e por acreditar no meu projeto tornando um sonho em realidade.

Ao Dr Luis César pela idéia, carinho e incentivo na realização deste trabalho.

Ao Dr Nelson pelo esclarecimento de minhas dúvidas e pela disponibilidade.

À Prof^ª Dr^a Kazuko pelo apoio constante, e às colegas do grupo de pesquisa pelas sugestões dadas para a melhoria deste trabalho.

À Juliana Burgatti pela ajuda e apoio constante.

Às minhas amigas / irmãs Gercina e Adriana... minhas grandes incentivadoras a trilhar este caminho.

À Marli... pelas palavras.

Às enfermeiras do Centro Cirúrgico do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas- FMUSP, do Centro Cirúrgico do Hospital Bandeirantes e do Centro Cirúrgico do Hospital A. C. Camargo pela compreensão.

À minha equipe de enfermagem do Hospital Bandeirantes... Anderson, Sandro, Eliane, Hudson, Vera e Lucimar pelas noites descontraídas e bem humoradas.

À Eutália pela análise estatística. Muito obrigada!

Aos meus familiares e amigos pela convivência e por compartilharem este projeto comigo.

Aos pesquisadores que permitiram que este trabalho fosse realizado.

*“Sou calma como o mar das baías...
mas também tenho ressacas.
Misteriosa como seu fundo
E estranha como quem não o conhece.
Quem tem a oportunidade vê a viva vontade
como nos cardumes.*

*Pensamentos- tubarões rondam meu mar,
Mas também há golfinhos- soluções para eles.
Pessoas tentam me poluir, mas
Reajo com a força das marés.
Qual o prazer de alguém em destruir o mar
que também sabe ser bom,
apesar dos dias de maremotos?*

*Sempre a calmaria vem a seguir.
De mais importante tenho minha sereia,
que comanda os mares como
o maestro a sinfonia.*

(Anônimo – “Autobiografia”)

RESUMO

O tratamento tópico de feridas visa favorecer um processo de cicatrização eficaz, rápido e seguro. Como uma das opções, o Plasma Rico em Plaquetas – PRP - um concentrado de plaquetas obtido por meio de centrifugação sanguínea ou aférese, vem sendo também utilizado no tratamento de feridas por conter os fatores de crescimento plaquetários. Visto que se trata de uma terapia inovadora, este estudo objetivou buscar as evidências sobre o seu uso na terapia tópica de feridas crônicas de perna. Para tanto, realizou-se revisão sistemática de literatura, seguindo-se as etapas preconizadas pela *Colaboração Cochrane*. Os estudos foram levantados até 2006, por meio dos descritores *platelet rich plasma, platelet derived growth factor, platelet gel, platelet releasate, platelet lysate, CT-102 activated supernatant, wound healing, chronic wound, foot ulcer, diabetic foot, e varicose ulcer*, utilizando diferentes combinações, conforme a base de dados consultada (Cochrane, PubMed, Lilacs, Embase e Cinahal). Para a análise da validade interna dos estudos, empregaram-se: a Escala de Jadad, Escala de Avaliação do Grau de Recomendação e Evidência e Escala de Avaliação do Controle das Variáveis. De 56 estudos pré-selecionados, chegou-se à amostra de 18 ensaios clínicos, indexados, principalmente, no PubMed/ Medline (17 / 94,5%), originários dos EUA (12 / 66,6%) e publicados em língua inglesa. Desses, sete (39%) eram ensaios clínicos randomizados, que obtiveram forte recomendação (A) e nível de evidência alto. A partir das metanálises desses ensaios randomizados, em diferentes combinações, os resultados mostraram que o PRP favorece o processo de cicatrização (IC95% 1,84 - 7,41), principalmente em úlceras diabéticas (IC95% 2,94 - 20,31), e quando utilizado como CT-102 (IC95% 2,70-41,40). Concluindo, esta revisão sistemática e metanálise mostram que há evidências científicas sobre os resultados favoráveis do uso do PRP em feridas crônicas de perna, principalmente as de etiologia diabética.

ABSTRACT

The wound topical treatment stimulates an effective, fast and safe wound healing. The platelet rich plasma (PRP) – a concentrated of platelets obtained from centrifugation or single apheresis, has been used as the treatment of wounds because it contains platelet derived growth factor. Being a new therapy, the aim of this study is to show some evidence about the effectiveness of PRP on the healing of chronic wound leg. To this test, a systematic review was conducted, as the recommendation of the Cochrane Library. The studies were screened until 2006 using some key words: platelet rich plasma, platelet derived growth factor, platelet gel, platelet releasate, platelet lysate, CT-102 activated supernatant, wound healing, chronic wound, foot ulcer, diabetic foot, and varicose ulcer; with different combinations, according to data base (Cochrane, PubMed, Lilacs, Embase e Cinahal). From 56 studies, 18 were clinical trials, specially found in PubMed (17 / 94,5%), originated in USA (12 / 66,6%) and published in English. Seven (39%) were clinical trials randomized , classified as a strong recommendation (A) with high evidence level. The meta-analysis of these randomized trials, shows the PRP promotion in wound healing (CI 95% 1,84-7,41), mainly in diabetic ulcer (CI 95% 2,70-41,40). To sum up, this study provides a scientific evidence on repair of chronic wound leg, mainly diabetic ulcer, using PRP.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Uma lesão de pele após três dias do trauma. Os fatores de crescimento mostram-se necessários para a regeneração tecidual. TGF- β 1, TGF- β 2, e TGF- β 3 denotam os fatores de crescimento transformadores β 1, β 2 e β 3 respectivamente; TGF- α fator de crescimento transformador α ; FGF- fator de crescimento fibroblástico; VEGF- fator de crescimento do endotélio vascular; PDGF, PDGF AB e PDGF BB – fatores de crescimento derivados de plaquetas; IGF- fator de crescimento similar a insulina e KGF- fator de crescimento de queratinócitos	21
Figura 2- Plaquetas no sangue periférico – setas.....	40
Figura 3- . Núcleo de megacariócito no sangue periférico de indivíduo sadio; o tamanho e a lobulação núcleo indicam que se originou de megapoliplóide.....	40
Figura 4- Gráfico de floresta.....	85
Figura 5- Gráfico de floresta.....	86
Figura 6- Estudos com grau de recomendação A segundo a taxa de cicatrização assumindo homogeneidade entre os grupos.....	106
Figura 7- Estudos com grau de recomendação A segundo a taxa de cicatrização assumindo heterogeneidade entre os grupos.....	108
Figura 8- Estudos em úlceras diabéticas tratadas com PRP versus placebo, segundo a taxa de cicatrização assumindo heterogeneidade entre os grupos.....	110
Figura 9- Estudos em úlceras diabéticas tratadas com CT-102 versus placebo, segundo a taxa de cicatrização assumindo heterogeneidade entre os grupos.....	112

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Sinais inflamatórios.....	20
Quadro 2- Citoquinas que influenciam na cicatrização de feridas.....	24
Quadro 3- Graus de recomendações e níveis de evidência dos estudos terapêuticos em função do desenho de pesquisa.....	58
Quadro 4- Estratégia de busca de artigos nas bases eletrônicas – PICO.....	77
Quadro 5- Escala de Avaliação de Controle das Variáveis (EACV) para os estudos incluídos na RS sobre o uso tópico de PRP em úlceras crônicas de perna.....	83
Quadro 6- Estudos incluídos para a revisão sistemática, segundo dados de publicação.....	93
Quadro 7- Estudos segundo o tamanho da amostra total e por grupo experimental e controle.....	95
Quadro 8- Estudos segundo o método de obtenção do PRP e sua concentração.....	97
Quadro 9- Estudos segundo a técnica de curativo usadas nos pacientes do grupo experimental e controle	99
Quadro 10- Estudos segundo ao grau de recomendação e o nível de evidência (EAGRE).....	100
Quadro 11- Pontuação dos estudos do tipo ensaio clínico randomizado segundo a Escala da Jadad.....	101
Quadro 12- Escala de Avaliação de Controle das Variáveis (EACV).....	102
Quadro 13- Classificação dos estudos segundo a EAGRE, EAVC, Escala de Jadad e o desfecho.....	103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Artigos encontrados segundo as bases de dados.....	91
Tabela 2-	Estudos incluídos para a revisão sistemática conforme o tipo de investigação.....	94
Tabela 3-	Estudos segundo o controle das variáveis das feridas, intrínsecas e extrínsecas das feridas crônicas	96
Tabela 4-	Distribuição dos estudos segundo a o desfecho nos grupos controle e experimental.....	104
Tabela 5-	IC (95%) dos desfechos dos estudos, conforme o grupo e quando combinados, assumindo-se homogeneidade.....	105
Tabela 6-	IC (95%) dos desfechos dos estudos, conforme o grupo e quando combinados, assumindo-se heterogeneidade.....	107
Tabela 7-	IC(95%) dos desfechos dos estudos realizados com úlceras diabéticas, conforme o grupo e quando combinados, assumindo heterogeneidade.....	109
Tabela 8- -	IC(95%) dos desfechos dos estudos realizados com CT-102, conforme o grupo e quando combinados, assumindo heterogeneidade.....	111

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	FISIOLOGIA DO PROCESSO CICATRICIAL.....	18
1.2	PARTICULARIDADES DA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CRÔNICAS.....	28
1.3	FATORES DE CRESCIMENTO.....	31
1.3.1	Fatores de crescimento plaquetário.....	32
1.3.1.1	PDGF.....	33
1.3.1.2	TGF.....	34
1.3.1.3	IGF.....	35
1.3.1.4	EGF.....	36
1.3.1.5	Fator de crescimento recombinante.....	37
1.4	PLASMA RICO EM PLAQUETAS – PRP.....	39
1.5	PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIA.....	44
1.5.1	A prática clínica baseada em evidências.....	44
1.5.2	Tipos de investigação.....	47
1.5.2.1	Estudos não experimentais ou de não intervenção.....	47
1.5.2.1.1	Pesquisa descritiva.....	48
1.5.2.1.2	Pesquisa analítica ou observacional.....	48
1.5.2.1.3	Pesquisa bibliográfica.....	50
1.5.2.2	Estudos experimentais.....	50

1.5.2.2.1	Ensaio clínico.....	50
1.5.2.3	Pesquisa secundária.....	52
1.5.2.3.1	Revisão narrativa.....	52
1.5.2.3.2	Revisão sistemática.....	53
1.5.2.3.3	Metanálise.....	53
1.6	REVISÃO SISTEMÁTICA.....	53
1.6.1	Métodos de avaliação da qualidade do estudo.....	57
1.7	AVALIAÇÃO DE ESTUDOS REALIZADOS SOBRE FERIDAS CRÔNICAS.....	62
2	OBJETIVO.....	66
3	MATERIAL E MÉTODOS	68
3.1	TIPO DE ESTUDO.....	68
3.2	QUESTÃO DO ESTUDO.....	68
3.3	LOCAL DO ESTUDO.....	68
3.4	AMOSTRAGEM.....	69
3.4.1	Critérios de inclusão.....	69
3.4.2	Critérios de exclusão.....	70
3.4.3	Coleta dos dados.....	70
3.4.3.1	Instrumento de coleta dos dados.....	70
3.5	FONTES DE BUSCA DOS ESTUDOS.....	71
3.5.1	Estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas.....	73
3.5.2	Seleção dos estudos.....	79
3.6	ANÁLISE DOS DADOS.....	81

4	RESULTADOS.....	90
4.1	CARACTERIZAÇÃO DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS ENCONTRADOS NA BUSCA.....	90
4.2	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA.....	94
4.3	AVALIAÇÃO DE QUALIDADE E EVIDÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	100
4.4	METANÁLISE.....	105
4.4.1	Metanálise assumindo efeito fixo.....	105
4.4.2	Metanálise assumindo efeito aleatório.....	107
4.4.3	Metanálise assumindo efeito aleatório de estudos realizados em úlceras diabéticas.....	109
4.4.4	Metanálise assumindo efeito aleatório de estudos realizados com CT-102.....	111
5	DISCUSSÃO.....	115
6	CONCLUSÃO	129

REFERÊNCIAS

APÊNDICE A

APÊNDICE B

1 INTRODUÇÃO

Tratamentos tópicos em feridas cutâneas, agudas ou crônicas, que visam favorecer um processo de cicatrização eficaz e mais rápido, tem sido estudados ao longo dos anos, desde os tempos mais remotos. Devido ao progresso da ciência, vêm sendo descobertas e implementadas várias formas de se tratar esses tipos de lesões (Candido, 2001).

Embora a reparação tecidual seja sistêmica, é absolutamente necessário favorecer condições locais que dêem suporte e viabilizem o processo fisiológico, por meio de terapias tópicas adequadas. Concomitantemente a esse cuidado, a causa da ferida tem de ser tratada e os fatores sistêmicos que retardam este processo devem ser corrigidos (Gogia, 2003; Meneghin, Vattimo, 2003).

O plasma rico em plaquetas (PRP) é um produto amplamente utilizado na odontologia em implantes ósseo integrados por conter uma alta concentração de fatores de crescimento derivado de plaquetas, os quais propiciam um aumento na taxa de cicatrização. Atualmente, seu uso estende-se a algumas outras especialidades, dentre as quais a ortopedia - auxiliando na consolidação de fraturas - e também no tratamento de feridas crônicas.

Ao presenciar a efetividade do tratamento de pseudoartrose com PRP no instituto onde trabalhava, motivei-me a estudar sobre os resultados de sua utilização no tratamento tópico de feridas.

Os fatores de crescimento têm sido identificados no processo de cicatrização, sendo os mais comuns: fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento transformador (TGF) e fator de crescimento similar a insulina (IGF) (Singer, Clark, 1999).

Várias publicações tratam do uso dos fatores de crescimento (isolados ou não) como alternativa na terapia tópica de feridas apresentando resultados bastante satisfatórios, principalmente quanto à maior ocorrência de cicatrização e epitelização nos grupos tratados com esses agentes (Saba et al., 2002; Wieman, Smiell, Su, 1998; Pierce, 1995; Steed, 1995; Reuterdaahl, 1993; Robson et al., 1992; Knighton et al., 1990; Brown et al., 1989; Ksander, 1990).

Os fatores de crescimento (FC) representam um sistema que organiza e coordena a proliferação celular. São mediadores da fisiologia de crescimento e reparação celular, incluindo a embriogênese, carcinogênese e cicatrização de feridas. A maioria dos FC são peptídios ou glicopeptídios grandes, secretados por vários tipos de células, seja de função basal ou em resposta a uma lesão, como feridas e tumores. A experiência clínica com FC

e outros mediadores, que aceleram a reparação tecidual, vem sendo publicada (Singer, Clark, 1999; Herdon, Nguyen, Gilpin, 1993).

Apesar de atestada a eficácia dos FC fora do Brasil, seu elevado custo e a falta de disponibilidade, em nosso meio, levam à alternativa de sua obtenção por meio do PRP, que ainda carece de investigação acerca de seus resultados, forma de obtenção, técnicas de aplicação entre outros, justificando a realização deste estudo.

Desse modo, pretende-se realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o uso de PRP no processo de restauração tissular. Certamente, esta permitirá conhecer não somente os resultados clínicos no tratamento de feridas, mas também o conceito de qualidade do PRP e as formas de sua obtenção, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento na área do tratamento tópico de feridas e de novas orientações para o cuidar em enfermagem utilizando uma nova opção terapêutica.

Os próximos segmentos visam apresentar o papel dos FC no processo de cicatrização de feridas, particularmente dos FC derivados de plaquetas bem como alguns estudos que tratam do PRP, como forma de veiculação específica desses fatores. Além disso, apresentam-se as bases teóricas acerca da revisão sistemática de literatura, como poção metodológica para o desenvolvimento deste estudo.

1. 1 FISIOLÓGIA DO PROCESSO CICATRICIAL

O conhecimento do estado da arte e da ciência relativo a cuidar da pele é fundamental quando se objetiva a melhorar a qualidade de vida das populações, acelerando o tempo de cicatrização, reduzindo os riscos e as complicações, minimizando o sofrimento e melhorando o custo-benefício de lesões agudas e crônicas (Santos, 2000).

A cicatrização é um complexo processo sistêmico que exige do organismo a ativação, produção e inibição de grande número de componentes moleculares e celulares que, em seqüência ordenada e contínua, patrocina todo o processo de restauração tecidual (Meneghin, Vattimo, 2003).

Os benefícios da oclusão na criação do microambiente ótimo para a cicatrização, a evolução dos curativos passivos para interativos e os 'inteligentes', a crescente identificação dos papéis dos FC e outras proteínas e sua aplicabilidade no processo de cicatrização, o desenvolvimento de estudos para a obtenção de pele sintética, além da cultura de fibroblastos, são alguns fatores que marcam a imperiosa necessidade de modificações conceituais acerca do cuidado da pele e do tratamento de feridas (Santoa, 2000).

Entender a cicatrização como processo endógeno não implica em descuidar do tratamento tópico. Não se pode, porém, atribuir

exclusivamente ao curativo as funções que não lhe cabem. A cicatrização é sistêmica, mas o cuidado externo, dispensado à lesão, é um fator que pode colaborar ou prejudicar o trabalho do organismo (Meneghin, Vattimo, 2003).

Quando a integridade do tecido cutâneo- mucoso sofre solução de continuidade, resultando em uma lesão, imediatamente é iniciado o processo de cicatrização. A cicatrização, portanto, é a cura da ferida por reparação e regeneração dos tecidos afetados evoluindo em fases distintas. Não havendo qualquer obstáculo ou impedimento, este processo segue uma seqüência cronológica específica que pode ser esquematizada em três fases: inflamatória, proliferativa e de maturação.

A. FASE INFLAMATÓRIA: também chamada de fase exsudativa, manifesta-se como sangramento controlado por meio da formação do coágulo, seguida das características típicas das reações inflamatórias como dor, rubor, calor, edema (Quadro 1), e freqüentemente, perda da função local. Inicia-se no momento em que ocorre a lesão tecidual e se estende por um período de 3 a 6 dias (Meneghin, Vattimo, 2003; Santos, 2000).

Quadro 1- Sinais inflamatórios.

Sinais e sintomas	Motivação fisiológica
Vermelhidão/ Rubor	A vasodilatação resulta em maior quantidade de sangue na área.
Calor	Grande quantidade de sangue e energia calórica produzida por reações metabólicas.
Edema	Vasodilatação e extravazamento de fluido na área da ferida.
Dor	Pode ser causada por lesão nas terminações nervosas, ativação do sistema cinina, pressão do fluido nos tecidos ou presença de enzimas, tais como as prostaglandinas, que causam irritação química.

FONTE: Dealey, 2005, p.4

A inflamação é uma resposta vascular e celular que remove microorganismos, material orgânico e tecido desvitalizado (Figura 1). Os estágios iniciais são caracterizados por mudanças vasculares. Após o trauma, os vasos sanguíneos e linfáticos sofrem vasoconstrição para reduzir ou parar a perda sanguínea na área afetada. Ocorre uma vasoconstrição transitória e de curta duração, cerca de 5 a 10 minutos; este efeito vasoconstritor é produzido por aminas não-ativas.

Figura 1- Uma lesão de pele após três dias do trauma. Os fatores de crescimento mostram-se necessários para a regeneração tecidual. TGF-β1, TGF- β2, e TGF- β3 denotam os fatores de crescimento transformadores β1, β2 e β3 respectivamente; TGF- α fator de crescimento transformador α; FGF- fator de crescimento fibroblástico; VEGF- fator de crescimento do endotélio vascular; PDGF, PDGF AB e PDGF BB – fatores de crescimento derivados de plaquetas; IGF- fator de crescimento similar a insulina e KGF- fator de crescimento de queratinócitos (Singer, Clark, 1999, p.739).

A norepinefrina é secretada pelos vasos sanguíneos e a serotonina, pelos mastócitos e plaquetas (Gogia, 2003). Nesse período, o organismo é estimulado a utilizar complexos mecânicos tais como a formação de trombos por meio de agregação plaquetária, a ativação do sistema da coagulação, o desbridamento da ferida e a defesa contra infecções visando à restauração residual. Esta fase ocorre com a finalidade de preparar o local afetado para o crescimento do novo tecido e se divide em

três etapas distintas: a etapa trombocítica, a granulocítica e a macrofágica (Meneghin, Vattimo, 2003).

- Etapla trombocítica: ocorre a ativação da cascata de coagulação devido à ação do fator IV e das plaquetas, que aderem ao colágeno exposto na superfície interna do vaso sanguíneo. Os trombócitos ativados liberam substâncias biologicamente ativas como mediadores vasoativos, os fatores quimiotáticos e fatores plaquetários, cada um com funções diferentes. O número elevado de plaquetas agrega-se, formando o trombo. Durante este processo, a cascata de coagulação é induzida (Meneghin, Vattimo, 2003).

- Etapla granulocítica: caracteriza-se pela atração dos granulócitos neutrofílicos por substâncias quimiotáticas. Concomitantemente à vasoconstrição transitória, os leucócitos começam a agregar-se. A parede endotelial dos vasos torna-se aderente e os leucócitos começam a aderir à parede do vaso. Este processo é chamado de marginação neutrofílica. Após a vasoconstrição, os vasos não-lesados dilatam e a permeabilidade capilar aumenta em resposta a substâncias químicas liberadas pelos tecidos danificados. A permeabilidade vascular aumentada leva ao extravasamento plasmático para a área lesada. Tampões de fibrina provenientes do plasma extravasado bloqueiam o fluxo linfático, fecham a ferida, localizam a reação inflamatória e evitam a disseminação de infecção (Gogia, 2003). Como resultado da presença de todos esses elementos, dá-se a fagocitose das bactérias, a decomposição do tecido necrosado e a

limpeza do local da lesão (Meneghin, Vattimo, 2003). À medida que os leucócitos polimorfonucleares morrem, suas enzimas intracelulares e restos celulares são liberados no local de lesão e tornam-se parte do exsudato ou pus (Gogia, 2003).

- Etapas macrofágica: nesta, os monócitos migram dos capilares para o local da lesão e são transformados em macrófagos. Os macrófagos são as células mais importantes no auxílio à fagocitose. Eles ingerem o material que não foi solubilizado pelos leucócitos polimorfonucleares. Quando chegam à área lesada, secretam substâncias biologicamente ativas como proteases - enzimas digestivas - como o ácido ascórbico, peróxido de hidrogênio e ácido láctico. O peróxido de hidrogênio ajuda no controle do crescimento de anaeróbios. O ácido ascórbico e o ácido láctico mostram a extensão do dano. Os macrófagos liberam ainda substâncias vasoativas; e as plaquetas, além de estarem envolvidas na formação do coágulo, liberam fibronectina e fatores de crescimento dos quais os mais citados são: fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF ou FCDP), fator de crescimento epidérmico (EGF ou FCE), fator angiogênico derivado de plaquetas (PDAF), fator transformador β e α (FCT- β , FCT- α ou TGF- β , TGF- α), e o fator-4 plaquetário (PF-4). Estes fatores desempenham importante papel nas fases subseqüentes do processo de cicatrização, com mecanismos de estimulação e inibição de crescimento celular, sofisticadamente controlados (Quadro 2) (Dealey, 2005; Meneghin, Vattimo, 2003; Gogia, 2003; Santos, 2000; Singer, Clark, 1999).

Quadro 2- Citoquinas que influenciam na cicatrização de feridas.

<i>Citoquinas</i>	<i>Origem principal</i>	<i>Efeitos</i>
→Família dos fatores de crescimento epidermais: - FC epidermal - FC transformador α - FC epidermal de ligação a heparina	Plaquetas Macrófagos, células epidérmicas Macrófagos	Regeneração epidermal e mesenquimal Motilidade e proliferação de células pleiotrópicas Motilidade e proliferação de células pleiotrópicas Motilidade e proliferação de células pleiotrópicas Vascularização da ferida
→Família dos fatores de crescimento fibroblásticos: - FC fibroblástico básico - FC fibroblástico ácido - FC de queratinócitos	Macrófagos, células endoteliais Macrófagos, células endoteliais Fibroblastos	Proliferação de fibroblastos e angiogênese Proliferação de fibroblastos e angiogênese Proliferação e motilidade das células epidérmicas Aumento da força tênsil e fibrose
→Família dos fatores de crescimento transformadores beta: - FC transformador β 1 e 2 - FC transformador β 3	Plaquetas, macrófagos Macrófagos	Motilidade de células epidérmicas, quimiotaxia de macrófagos e fibroblastos, síntese e remodelação da matriz extracelular Anti- cicatrizante
→Outros: - FC derivados de plaquetas - FC do endotélio vascular - Fator de necrose tumoral α - Interleucina I	Plaquetas, macrófagos, células epidérmicas Macrófagos, células epidérmicas Neutrófilos Neutrófilos	Proliferação e quimioatração de fibroblastos; ativação e quimioatração de macrófagos Angiogênese e aumento da permeabilidade vascular Expressão pleiotrópica de fatores de crescimento Expressão pleiotrópica de fatores de crescimento
- FC similar a insulina I - Fator estimulador de colônias I	Fibroblastos, células epidérmicas Múltiplas células	Reepitelização e formação de tecido de granulação Ativação de macrófagos e formação de tecido de granulação

FONTE: Singer, Clark, 1999, p.740

B. FASE PROLIFERATIVA OU FIBROBLÁSTICA: a fase

inflamatória é seguida da proliferativa, assim denominada porque a atividade predominante neste período é a mitose celular, e se estende por aproximadamente três semanas. A característica básica desta fase é o desenvolvimento do tecido de granulação, composto de uma matriz indefinida de colágeno, fibrina, fibronectina, ácido hialurônico e outras

glicosaminoglicanas. Dentro dessa matriz, pode-se encontrar macrófagos, fibroblastos e os vasos sanguíneos recém formados. A formação neocapilar é estimulada por fatores angiogênicos secretados pelos macrófagos, que estimulam a migração e proliferação das células endoteliais dos vasos sanguíneos. Este processo ocorre, inicialmente, em um ambiente hipóxico que, por meio dos macrófagos, estimula a formação das citocinas e dos fatores de crescimento. Aos poucos, a concentração de oxigênio aumenta no leito da ferida proporcionando ambiente favorável para a formação do tecido de granulação que cresce em direção à camada de células basais (Dealey, 2005; Meneghin, Vattimo, 2003; Gogia, 2003).

As células epiteliais migram da periferia para dentro da área de lesão. Elas continuam a proliferar e situam-se sob as múltiplas camadas de epitélio abaixo do coágulo e, posteriormente, abaixo da crosta. A epitelização gradual cobre a superfície da ferida para fechá-la. A epitelização proporciona uma barreira protetora, a fim de evitar perda de fluido e eletrólitos e para reduzir as chances de infecção. À medida que o epitélio gradualmente se enfraquece, a crosta se afrouxa e descola da ferida, deixando uma cobertura fina e transparente sobre a pele (Gogia, 2003). Com o aumento da perfusão tissular e da oxigenação, os fibroblastos são ativados para elaborarem o colágeno que será depositado no espaço da ferida (este tem sido encontrado em uma ferida já no segundo dia). Todo colágeno produzido é envolvido por glicoproteínas cuja função no processo de cicatrização ainda não está bem definida; mas há um movimento contínuo de síntese e lise do colágeno controlado por enzimas e fatores específicos

uma vez que a membrana basal é continuamente reciclada e, portanto, é constitucionalmente dinâmica (Dealey, 2005 ;Meneghin, Vattimo, 2003; Santos, 2000).

A atividade dos fibroblastos depende do suprimento local de oxigênio. A superfície da ferida tem uma tensão relativamente baixa de oxigênio, encorajando os macrófagos a produzir TGF β e FGF, o que instiga o processo de angiogênese. Alguns fibroblastos têm ainda um outro papel. São fibroblastos especializados, conhecidos como miofibroblastos, que tem capacidade contrátil e age por extensão e retração, migra por meio da área de reparação tissular, 'arrastando' as fibras colágenas em direção a células. Com isto, há uma redução do tempo de cicatrização, podendo ser responsável por até 80% do fechamento da ferida (Dealey, 2005; Santos, 2000). Esta contração das margens da ferida começa cinco dias após a lesão e tem seu pico em duas semanas. Se a ferida não fecha 2 a 3 semanas após a lesão, a contração estaciona. A contração da ferida recompõe toda a lesão, resultando em uma ferida menor para ser reparada pela formação de cicatriz. A taxa de contração é proporcional à contração da rede de colágeno. A contração ocorre a uma taxa uniforme de cerca de 0,6 a 0,75mm por dia. O tamanho da ferida não afeta a taxa de contração, enquanto que o formato a afeta (Dealey, 2005; Gogia, 2003).

C. FASE DE MATURAÇÃO OU REPARADORA: tem início por volta da terceira semana após a ocorrência da ferida e se estende por até dois anos, dependendo do grau, extensão e local da lesão. Durante a

maturação, a ferida fica menos vascularizada porque se reduz a necessidade da migração celular. A cicatriz formada durante a fibroplasia é uma estrutura densa e aumentada de fibras de colágeno, as quais são altamente desorganizadas. Esta fase caracteriza-se pelas mudanças que ocorrem no tecido cicatricial, provocadas por dois processos simultâneos: a síntese realizada pelos fibroblastos e a lise coordenada pelas collagenases. As fibras de colágeno reorganizam-se de modo que, em vez de se depositarem de forma aleatória, dispõem-se em ângulos retos, às margens da ferida. As estruturas resultantes desses processos tornam-se mais bem organizadas à medida que sofrem maturação, pois o volume da cicatriz diminui gradualmente e a coloração passa, aos poucos, de vermelha para branca pálida, característica do tecido cicatricial. Se a taxa de degradação excede a taxa de produção, resulta em uma cicatriz mais amolecida e menor; se a taxa de produção excede a da degradação, resulta em uma cicatriz hipertrófica ou em quelóide (Dealey, 2005; Meneghin, Vattimo, 2003; Gogia, 2003; Santos, 2000; Daly, 1990).

A força tênsil também cresce na linha da ferida: três semanas após a lesão ter ocorrido já há aproximadamente 20% da força original do tecido; cinco semanas depois, 40%; e no final de oito semanas, mais de 70%; no entanto, a força original do tecido, antes de ser lesado, jamais será recuperada (Meneghin, Vattimo, 2003).

1.2 PARTICULARIDADES DA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CRÔNICAS

Segundo Kane (2007), as feridas crônicas mais comuns incluem as úlceras de extremidades, úlceras diabéticas e úlceras por pressão. O que as diferencia das feridas agudas é que estas cicatrizam em dias ou semanas, enquanto as crônicas podem persistir por meses ou anos e, ocasionalmente, pela vida toda.

Nos EUA estima-se que o tratamento de úlceras diabéticas custa de 22000 a 36000 dólares por ano por pessoa. De 1989 a 1992, 54000 diabéticos foram submetidos a procedimentos cirúrgicos para amputação, com custos de 43000 a 65000 dólares por procedimento.

As úlceras venosas afetam de 2 a 5 % dos americanos, embora correspondam de 80 a 90% de todas as úlceras de membros inferiores. Um terço das feridas cicatrizadas recidivam em torno de 3 meses e dois terços em torno de um ano.

O primeiro tratamento de feridas crônicas documentado foi descrito em um papiro de 1600 a.C., como a remoção de tecido desvitalizado e pus de lesões de guerra, em egípcios. As feridas crônicas ocorrem quando a progressão natural do processo de cicatrização é interrompida. Cada ferida deve ser vista como única, com os seus limites e

seu potencial de cicatrização, pois há múltiplos fatores envolvidos nesse processo.

Okan et al. (2007) dizem que o equilíbrio entre as substâncias presentes na ferida é primordial para facilitar a ação dos FC e da proliferação de colágeno e, portanto, crítico para o processo de cicatrização.

A chave do processo de cicatrização de feridas crônicas envolve não só o equilíbrio da umidade no leito da ferida, mas também no seqüestro de componentes do exsudato que podem vir a ser barreiras no processo de cicatrização. A umidade na ferida promove um aumento no gradiente elétrico entre a margem, a base e o centro, estimulando a migração de queratinócitos para o centro da ferida. Estudos em animais têm mostrado que esse gradiente elétrico natural aumenta a densidade dos receptores de PDGF e FGF para fibroblastos e, assim, facilita a taxa de cicatrização (Okan et al., 2007).

Enquanto a ferida aguda possui um estágio inflamatório finito e organizado - mediado pelas substâncias, moléculas e células já descritas antes - na ferida crônica, freqüentemente ocorre uma competição que prolonga a fase inflamatória e inibe o início da fase proliferativa. Nesta, o exsudato tem uma composição diferente, mostrando uma diminuição na atividade mitogênica celular no leito. Isto pode estar associado com um aumento da concentração das metaloproteínas (MMP) – pró-enzimas que

degradam a matrix extracelular necessária para o processo de cicatrização adequado.

Para Schultz et al (2003), as úlceras venosas e úlceras de pés de pacientes portadores de diabetes estacionam na fase inflamatória. Para que estas feridas dêem continuidade ao processo de cicatrização, é necessário torná-las “agudas” novamente. A preparação do leito da ferida crônica requer desbridamento e remoção de tecido desvitalizado, controle bacteriano e controle da umidade.

Algumas vezes o manejo de feridas crônicas não resulta em cicatrização, apesar da atenção dada às co-morbidades e à ferida em si. A aplicação de FC em feridas de difícil cicatrização é freqüentemente apontada como um estímulo no processo de cicatrização.

O uso de FC em feridas crônicas baseia-se na desordem celular e na diminuição destes no leito. Os FC são encontrados durante todo o processo de cicatrização e sua contribuição tópica tem sido demonstrada na última década. Acredita-se que no futuro não serão utilizados os FC em conjunto, mas sim, fatores isolados para cada fase do processo (Schultz et al, 2003).

1.3 FATORES DE CRESCIMENTO

Prêmio Nobel de 1986, atribuído a Cohen e Levi-Montaleini, por seus estudos relacionados com os fatores de crescimento epidérmico e nervoso, constituiu um marco na área de tratamento de feridas, estimulando na década de 90 o desenvolvimento de diversas pesquisas, laboratoriais e clínicas, acerca dessas 'novas' substâncias bioativas, caracterizando a 'era ativa' da restauração tissular (Santos, 2000).

Os fatores de crescimento (FC) são produzidos no leito da ferida e também sistemicamente à distância, onde podem ser inibidos ou estimulados dependendo da interação de outros fatores celulares. Os fatores de crescimento encontrados na via sistêmica, como o hormônio de crescimento, fator de crescimento epidérmico local, fatores de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento derivado de plaquetas e o fator de crescimento transformador β têm mostrado boa atividade no processo de cicatrização de feridas (Herdon, Nguyen, Gilpin, 1993).

Fatores de crescimento e de diferenciação são uma classe de mediadores biológicos que exercem um papel crítico na estimulação e regulação do processo de cicatrização das feridas corporais. Eles, aparentemente, regulam processos celulares chaves, tais como a mitogênese, quimiotaxia, diferenciação e metabolismo (Garg, Valcania, Stevão, 1999). Estes peptídios atuam em receptores específicos das células podendo causar estimulação endócrina, autócrina ou parácrina (Herdon, Nguyen, Gilpin, 1993).

Cada fator de crescimento tem uma ou várias atividades concretas fundamentais, e suas ações específicas em uma célula dependerão da circunstância da atividade celular. Para transmitir um sinal completo, uma vez liberado de uma célula que os fabrica, devem interrelacionar-se com seu receptor correspondente. A ligação dos fatores de crescimento à seus receptores específicos desencadeia uma ação biológica, transferindo esta reação extracelular em um acontecimento intracelular, ao transmitir um estímulo ao interior da célula (Lind, 1998).

Os FC estimulam os fibroblastos agindo nas células epiteliais adjacentes às feridas, onde sofrem diferenciação e movem-se até a área cruenta das feridas nos processos reparadores. Os fatores de crescimento promovem regeneração por atuarem na reepitelização, angiogênese e síntese da matriz extracelular. Como os fatores de crescimento se inter-relacionam, podem obter múltiplas combinações e as possibilidades são ilimitadas (Lamello, 1999, Lind, 1998).

1.3.1 Fatores de crescimento plaquetário

Várias proteínas são exclusivas das plaquetas e apenas traços delas estão presentes no plasma. Entre essas proteínas, quatro têm uma importância funcional particular; a saber, fator de crescimento plaquetário (PF- 4, *platelet factor- 4*), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet- derived growth factor*), β - tromboglobulina e trombospondina.

Outras proteínas menos caracterizadas que podem ser específicas de plaquetas, incluem a β -lisina, o fator de permeabilidade vascular e o fator quimiotático (Lee, 1998). Há outros fatores de crescimento encontrados nas plaquetas conhecidos como: fator de crescimento transformador β_1 e β_2 (TGF- β_1 e TGF- β_2 *transforming growth factor*), fator de crescimento similar a insulina (IGF, *insulin-like growth factor*) e fator de crescimento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), entre outros (Herdon, Nguyen, Gilpin, 1993; Marx, 2001).

Embora haja vários fatores de crescimento, derivados de plaquetas ou não, os mais descritos na literatura para o tratamento de feridas são: PDGF, TGF, IGF, EGF e fatores de crescimento recombinantes.

1.3.1.1 PDGF

Este fator é derivado dos grânulos das plaquetas, mas também é encontrado em macrófagos e no endotélio vascular. São glicoproteínas formadas por duas cadeias de aminoácidos A e B, onde se encontram em três diferentes formas: PDGF-AB, PDGF-AA e PDGF-BB. Sua ação depende da ligação com seus receptores específicos. Dois tipos de receptores são conhecidos. O receptor α interage com todas as formas de PDGF (PDGF-AA, PDGF-AB e PDGF-BB), enquanto o receptor β é específico para a forma PDGF-BB. A ativação celular ocorre por via sistêmica da enzima tirosinaquinase, como acontece com os EGFs, TGFs e o fator de crescimento de fibroblastos (*FGFs, fibroblast growth factor*) (Herdon, Nguyen, Gilpin, 1993).

Esses fatores são conhecidos por favorecerem a angiogênese por meio da ativação dos macrófagos que secretam fatores induzindo células epiteliais a formarem novos capilares. Esses fatores também aumentam a quantidade de proliferação das células tronco (Vale, 2002).

O PGDF é um importante fator mitogênico do soro; estimula o crescimento de células endoteliais, células musculares lisas, células gliais e fibroblastos, sendo quimiotático para fibroblastos humanos. É também possível que regule a biossíntese de fosfolipídios e prostaglandinas em várias células. O PDGF de megacariócitos pode induzir a proliferação de fibroblastos na medula óssea e pode mediar a resposta proliferativa nas lesões ateroscleróticas (Lee, 1998).

1.3.1.2 TGF

O fator de crescimento transformador β são citocinas multifuncionais, incluindo a regulação do crescimento e diferenciação de muitos tipos de células. Apresentam efeitos estimulantes nas células de origem mesenquimal e efeitos inibitórios em células de origem ectodérmica. O osso e as plaquetas contêm 100 vezes mais TGF- β que qualquer outro tecido do corpo humano, embora seja encontrado também nos macrófagos, linfócitos, rins, placenta e outras células. O TGF- β_1 é sintetizado em praticamente todas as células, e todas as células expressam receptores para o TGF, indicando que o TGF- β_1 afeta quase todos os processos fisiológicos (McGrath, 1990; Lind, 1998; Lenharo, Mendonça, 2002).

TGF- β estimula a produção de outros fatores de crescimento e retarda a síntese de peróxidos de hidrogênio da ferida, considerada uma das responsáveis pela destruição dos fibroblastos. Este fator recebeu este nome, pois foi primeiramente isolado em tecidos transformados (sarcomas). Apresenta-se em quatro estruturas diferentes: TGF- β_1 (encontrado nos alfa grânulos plaquetários), TGF- β_2 , TGF- β_3 e TGF- α (é homólogo ao EGF, liga-se ao mesmo receptor do EGF e possui atividade biológica igual *in vitro*). A estrutura β_1 é encontrada abundantemente nas plaquetas, linfócitos e neutrófilos (McGrath, 1990; Lamello, 1999; Anitua, 1999; Herdon, Nguyen, Gilpin, 1993).

1.3.1.3 IGF

Os FC similares a insulina (IGF) pertencem a um grupo de proteínas denominadas somatomedina (Sm), produzidas principalmente pelo fígado. São subdivididas em IGF-I (Sm-C) e IGF-II. Estudos clínicos têm confirmado que a administração exógena de hormônio de crescimento mostra um significativo aumento na produção de IGF-I pelo fígado e por tecidos específicos, como o músculo esquelético e a cartilagem, podendo ter um efeito autócrino ou parácrino. (McGrath, 1990; Herdon, Nguyen, Gilpin, 1993).

Duas somatomedinas têm sido determinadas. A somatomedina- C é um peptídeo básico idêntico ao IGF-I, enquanto que o IGF-II é denominado como um peptídeo neutro. As somatomedinas são

hormônios anabólicos com efeitos que incluem replicação celular, síntese de glicogênio, proteína e glicosaminoglicanas, e transportam a glicose e os aminoácidos pela membrana celular. Receptores específicos de Sm têm sido identificados em diversos tipos de células, entre elas os fibroblastos e as células endoteliais. Aparecem também na estimulação da síntese de colágeno pelos fibroblastos. Esta capacidade de estimular as células endoteliais, ainda não confirmada pelos estudos, torna a Sm um objeto lógico de investigação na cicatrização hiper-proliferativa, como a formação dos quelóides (McGrath, 1990).

1.3.1.4 EGF

O fator de crescimento epidérmico é um polipeptídeo composto de 53 aminoácidos e é predominantemente encontrado na glândula submaxilar, nos rins adultos, leite, saliva, plasma, líquido amniótico e na urina. O EGF e o TGF- α têm sido identificados no leito da ferida após a ocorrência da lesão. Estudos em animais indicam que o EGF é necessário para a formação de colágeno, desenvolvimento do tecido de granulação e aumento da epitelização. Esses achados sugerem que o EGF influencia tanto os fibroblastos como as células epiteliais (McGrath, 1990; Herdon, Nguyen, Gilpin, 1993).

O EGF estimula a resposta mitogênica com o aumento concomitante de DNA, RNA, proteínas e síntese de ácido hialurônico. Promove ainda a migração celular e o crescimento de outras estruturas da pele que não possuem uma rápida proliferação, como os folículos pilosos,

glândulas sudoríparas e músculos eretores (McGrath, 1990; Herdon, Nguyen, Gilpin, 1993).

Os estudos têm mostrado uma significativa resposta do EGF no tratamento de áreas doadoras de enxerto e em feridas causadas por queimaduras (Brown et al., 1989; McGrath, 1990; Herdon, Nguyen, Gilpin, 1993).

1.3.1.5 Fatores de crescimento recombinantes

Fatores de crescimento recombinantes são fatores de crescimento humanos puros, não nativos dos tecidos. São sintetizados usualmente através de culturas de células de ovários de hamsters chineses que têm um gene humano inserido em seus núcleos. Fatores recombinantes são fatores de crescimento únicos que entregam altas doses dentro de carregadores sintéticos ou carregadores derivados de proteínas animais processadas.

O uso tópico de fatores de crescimento recombinantes derivados de plaquetas (PDGF-BB, rhPDGF-BB, rPDGF- BB, becaplermin®) promovem aceleração no processo de cicatrização de feridas crônicas.

Saba et. al. (2002) realizou um estudo comparativo no tratamento de feridas agudas entre ratos e humanos utilizando becaplermin® no grupo experimental. Foram necessários 16 dias (em média) para a reepitelização total das feridas dos ratos do grupo experimental, e 17.8 dias para o grupo placebo ($p < 0,05$). Nos humanos o

grupo experimental apresentou reepitelização em 16 dias, e o grupo placebo 19.5 ($p<0,05$).

Steed (1995) randomizou 118 pacientes portadores de diabetes e com úlceras crônicas de extremidades. O grupo experimental foi tratado com aplicação de rhPDGF a $2,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ até a total reepitelização ou 20 semanas. Os resultados mostraram que 48% do grupo controle apresentaram total reepitelização se comparado com o grupo placebo - 25% ($p=0,01$). Quanto a redução da área da ferida, o grupo experimental mostrou em média uma redução de 98,8% e o placebo 82,1% ($p=0,09$).

Em outro estudo realizado por Robson et. al. (1992) teve por finalidade comparar se a concentração dos FC influenciam no processo de cicatrização. Foram randomizados 20 pacientes em 04 grupos, onde utilizaram rPDGF- BB no leito de úlceras de pressão à $1 \mu\text{g}/\text{ml}$, $10 \mu\text{g}/\text{ml}$, $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ ou placebo por 28 dias. Foi observado que os grupos tratados com $1 \mu\text{g}/\text{ml}$, $10 \mu\text{g}/\text{m}$ ou placebo não apresentaram resultados significativamente diferentes entre si quando comparado estes ao grupo que foi tratado com $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ (dados relacionados ao volume e a área da ferida – $p< 0,05$, mesmo não havendo reepitelização total).

Os FC poder ser encontrados e utilizados por meio do PRP, sendo este uma combinação de 7 FC nativos onde o coágulo normal é o carreados. O coágulo é composto por fibrina, fibronectina, moléculas requeridas para as migrações celulares – como a osteocondução, epitelização de feridas e osteointegração (Marx, 201).

1.4 PLASMA RICO EM PLAQUETAS – PRP

As plaquetas (Fig. 2) possuem como função principal a hemostasia. São células originadas por meio da fragmentação dos megacariócitos (Fig. 3), considerando- as fragmentos do citoplasma desta célula. Não possuem DNA e têm muito pouca capacidade de biossíntese. Sua indispensável função hemostática é quase totalmente atribuída a substâncias sintetizadas na célula mãe. Sob circunstâncias normais, sobrevivem de 7 a 10 dias na circulação. Não migram e não fazem diapedese nos tecidos, ao contrário dos megacariócitos, os quais têm capacidade migratória. Quando não ativadas apresentam uma forma discóide e possuem grânulos que contêm uma grande variedade de substâncias. Uma vez expostas ao vaso lesado elas degranulam e sofrem uma mudança em seu formato, apresentando-se de forma globular com projeções e pseudópodes (Silva, Souza, Valente, 1997; Verrastro et al., 1996; Oliveira, 1985).

Em geral, são produzidas 1000 a 3000 plaquetas a partir de cada megacariócito. As plaquetas circulantes constituem dois terços do número total, sendo que cerca de um terço permanece no reservatório esplênico, o qual efetua livremente trocas com o circulante (Cecil, 1993).

Figura 2- Plaquetas no sangue periférico - setas (www.bloodline.net – image ID: 0144-066)

Figura 3- Núcleo de megacariócito no sangue periférico de indivíduo sadio; o tamanho e a lobulação do núcleo indicam que se originou de megapoliploide (Bain, 2004, p.131).

As plaquetas têm muitas características funcionais de células completas, embora não tenham núcleo e não se reproduzam. Em seu citoplasma, encontram-se fatores ativos como: (a) moléculas de actina e miosina, semelhantes às encontradas nas células musculares, bem como a trombocisteína (outra proteína contrátil), que geram contração; (b) resíduos do retículo endoplasmático e do aparelho de Golgi, que sintetizam diversas

enzimas e armazenam grandes quantidades de íon cálcio; (c) mitocôndrias e sistemas enzimáticos, capazes de formar trifosfato de adenosina e difosfato de adenosina (ADP); (d) sistemas enzimáticos que sintetizam as prostaglandinas, hormônios locais que produzem muitos tipos de reações vasculares e outras reações teciduais locais; (e) uma proteína chamada fator estabilizador de fibrina, que age na coagulação sanguínea e (f) granulações secretoras.

Na membrana celular das plaquetas é encontrada uma camada de glicoproteínas que impede a aderência ao endotélio normal, mas a induz às áreas lesadas e, até mesmo, a qualquer colágeno exposto na parede do vaso. A membrana das plaquetas contém grande quantidade de fosfolipídios, que desempenham vários papéis de ativação em múltiplas etapas do processo da coagulação sanguínea (Gyton, Hall, 2002).

As plaquetas contêm vários tipos de granulações secretoras: os lisossomas, os grânulos α e os corpúsculos densos. Os lisossomas das plaquetas contêm hidrolases ácidas. Os grânulos α são as organelas mais abundantes da plaqueta. Essas estruturas vesiculares ovais medem de 300 a 400nm de diâmetro e contêm mais de 20 proteínas específicas como: o fator plaquetário 4, a β - tromboglobulina, o fator de crescimento derivado de plaquetas, o fator de crescimento transformador - e o fator β de crescimento epidérmico (Cecil, 1993; Lee, 1998). O corpúsculo denso plaquetário é uma estrutura redonda, de 0,05 a 0,15 μ m de diâmetro que, muitas vezes, está incrustada numa matriz granular com uma

eletrodensidade nitidamente menor, ou pode ser encontrada no interior de pequenos vacúolos. Essa organela de armazenamento parece desenvolver-se a partir de grânulos plaquetários indiferenciados por um processo que está intimamente relacionado com a captação de serotonina do plasma, íons cálcio, catecolaminas, pirofosfatos e ortofosfatos inorgânicos (Lee, 1998).

PRP é definido como plasma autólogo com grande concentração de plaquetas, acima dos valores basais encontrados na corrente sanguínea, ou seja, uma concentração maior que 350.000/ μ l (valores normais: 150.000 a 350.000/ μ l com média de 200.000/ μ l). Os estudos científicos sobre cicatrização de tecidos moles e ósseos sugerem a utilização de PRP com 1000 000 plaquetas/ μ l, ou seja, concentração plaquetária de 5ml de volume de plasma. Esta é a definição atual de PRP. Concentrações plaquetárias inferiores não garantem um aumento da taxa de cicatrização, e concentrações ainda mais altas não mostraram resultados melhores (Marx, 2001).

O PRP é um concentrado de plaquetas obtido por meio de processos laboratoriais, considerado rico em FC oriundos dos alfa grânulos plaquetários. Na literatura, O PRP também denominado plasma autógeno de plaquetas, gel de plaquetas, plasma enriquecido com plaquetas, plasma rico em fatores de crescimento e concentrado de plaquetas (Marx, 2001).

Embora usado com denominação semelhante, segundo Whitman et al. (1997), o gel de plaquetas é o produto final do PRP . Trata-se

de uma modificação autóloga da cola de fibrina, a qual foi recentemente descrita e utilizada em diversas ocasiões com aparente sucesso clínico. O gel de plaquetas é preparado por meio da coleta de sangue do próprio paciente, no período pré-operatório, quando possível na própria sala cirúrgica, diminuindo riscos de contaminação do paciente. Cola de fibrina, selante de fibrina ou gel de fibrina são sinônimos, sendo este um biomaterial que foi desenvolvido por meio da busca para a promoção de agentes hemostáticos e adesivos cirúrgicos. Está classicamente descrito como uma mistura de dois componentes, na qual a concentração de fibrinogênio, fator XIII e fibronectina são adicionados à trombina, cloreto de cálcio e um inibidor da fibrinólise para formar o coágulo de fibrina. A trombina, em presença de cálcio, transforma o fibrinogênio em fibrina no final da vida comum da cascata de coagulação; a trombina ativa o fator XIII formando um coágulo de fibrina organizado.

O gel de plaquetas é o produto final do PRP, derivado da centrifugação especial de sangue, com trombina e cloreto de cálcio. As plaquetas, uma vez ativadas pela trombina, liberam seus fatores de crescimento e começam a organizar-se para a formação do coágulo de fibrina (Whitman et al., 1997).

O PRP representa uma nova biotecnologia, devido ao crescimento tecidual interessar à engenharia de tecidos e à terapia celular. O PRP atua na cicatrização capacitando as células às mitoses e angiogênese (Marx, 2001).

1.5 PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIA

Para conceituar a revisão sistemática de literatura – adotada como referencial metodológico deste estudo – e discorrer acerca de seus fundamentos teóricos, inicialmente faz-se necessário descrever sobre o seu surgimento, desenvolvimento e componentes.

1.5.1 A prática clínica baseada em evidências

A partir da década de 90, identifica-se o surgimento de publicações com um novo conceito relacionado à utilização da pesquisa na prática, denominada de prática baseada em evidência (PBE). Esta ocorreu inicialmente na área da medicina (Medicina Baseada em Evidência – MEB), apresentando-se como uma nova maneira de exercer a prática assistencial e de ensino baseada em evidências científicas (Caliri, 2002).

Segundo Gomes (2001), *“Os fundamentos da MEB são basicamente a crítica ao conhecimento e valorização do melhor disponível a ser oferecido ao paciente, segundo preceitos alicerçados em pesquisas consistentes (...) O processo da MEB reduz as taxas de incerteza e de condutas aleatórias na clínica, tornando a prática do médico mais segura e custo-efetiva, isto é, a MEB se propõe a reduzir as taxas de erros e*

aumentar a qualidade do atendimento. Conclui-se então que a MEB é uma atividade que conduz a ações clínicas que dependem da experiência clínica individual do médico, integrada à melhor evidência clínica externa possível”.

A prática da medicina de boa qualidade começa pelo reconhecimento da dúvida sobre qual o procedimento mais eficiente para o atendimento do paciente. Qual a estratégia diagnóstica de maior acurácia, considerando as limitações de acesso e custo? Qual o procedimento terapêutico mais indicado para o controle da doença ou de suas complicações? (Nobre, Bernardo, Jatene, 2004b).

A prática baseada em evidências teve origem no trabalho do epidemiologista britânico Archie Cochrane que, em vista da limitação dos recursos sanitários britânicos, afirmou não ser possível utilizarem intervenções cuja eficácia não havia sido provada. A partir daí, propôs a realização de ensaios clínicos aleatórios como suporte para a tomada de decisões clínicas. Propôs, ainda, a criação de uma rede internacional de revisores que, periodicamente, deveriam revisar todos os ensaios clínicos relevantes. Em homenagem às suas idéias e propostas, em 1992, teve início a *Cochrane Collaboration*, uma rede internacional de informações que contém os ensaios clínicos que disponibilizam uma boa informação científica em todos os campos da medicina (Santana, 2004).

Este conceito têm sido difundido nas demais áreas da saúde, mas na enfermagem, somente nos últimos anos, esses conceitos vêm sendo introduzidos, ainda de maneira muito lenta, mesmo em nível internacional. No Brasil, segundo Caliri e Marziale (2000), a investigação sistemática sobre a assistência de enfermagem mostra que, em muitas áreas, os rituais, tradições e o conhecimento comum ainda prevalecem como embasamento para a prática apesar dos avanços obtidos na melhoria da formação profissional. Embora, mais recentemente, se contabilizem o aumento no número de pós-graduandos, no número de artigos publicados e no número de enfermeiros pesquisadores, a assistência clínica parece não ter sido beneficiada dos conhecimentos produzidos.

A enfermagem baseada em evidência requer habilidades que não são tradicionais na prática clínica, uma vez que exige identificar as questões essenciais nas tomadas de decisão, e a buscar informações científicas pertinentes à pergunta a avaliar a validade das informações. Infelizmente, a enfermagem ainda não dispõe de pesquisas em quantidade suficiente e com características necessárias para sustentar a prática baseada em evidência (Cruz, Pimenta, 2005).

Para Caliri (2002), a divulgação dos resultados da pesquisa em enfermagem, por meio de publicações em periódicos, fornece um mecanismo para avaliar as contribuições feitas pelas instituições acadêmicas e pelos indivíduos na área de conhecimento. Entretanto, para que a difusão do conhecimento se dê dentro do sistema social de enfermagem, outras maneiras precisam ser utilizadas para influenciar o

processo de decisão dos enfermeiros, o que depende da troca de conhecimentos entre as pessoas e de seus interesses.

1.5.2 Tipos de investigação

Algumas variações na definição dos tipos de pesquisa são encontradas diferentes publicações. A classificação apresentada aqui é uma reunião daquelas encontradas nos livros de Epidemiologia Clínica, de Fletcher e Fletcher (2006) e Delineando a Pesquisa Clínica de Hulley et al. (2003).

1.5.2.1 Estudos não experimentais ou de não intervenção

Neste grupo são consideradas as pesquisas descritivas, analíticas ou observacionais ou pesquisas bibliográficas, sendo:

1.5.2.1.1 Pesquisa descritiva: a investigação de uma questão de pesquisa inicia com o estudo descritivo. O investigador, registra, analisa e correlaciona os fatos encontrados sem interferir, ou seja, sem manipular os dados. Para isto utiliza instrumentos como entrevista, questionários ou formulários. Pode ser classificada como: exploratória, de opinião, motivação, estudo de caso e documental; mas estas não serão abordadas.

1.5.2.1.2 Pesquisa analítica ou observacional: neste, o pesquisador coleta os dados observando os eventos a medida que eles ocorrem, sem desempenhar um papel ativo no que acontece. O indivíduo em estudo pode ser classificado de acordo com a ausência ou a presença de uma doença, ou de acordo com os fatores de risco para tal desfecho.

a) **Caso- controle (*case control*)**, onde dois grupos são selecionados. Aqueles que desenvolveram a doença ou o desfecho (casos) em questão e pessoas semelhantes que não desenvolveram a doença ou o desfecho (controle). Analisa-se, então, o passado para medir a frequência de exposição a um possível fator de risco em ambos grupos, o que lhe confere a denominação de retrospectivos. Os dados resultantes podem ser utilizados para estimar o risco relativo de doença/ desfecho.

b) **Incidência – Coorte (*cohort*)**, no qual se reúne um grupo de pessoas (uma coorte) que não tem o desfecho de interesse, mas que poderá desenvolvê-lo. São acompanhadas no tempo medindo-se em cada sujeito características ou fatores de risco que podem predizer os desfechos subsequentes. Para cada possível fator de risco os membros são classificados como expostos, quando apresentam o fator em questão, ou não expostos. O estudo descreve a incidência de certos desfechos, ao longo do tempo, e analisa as associações entre os preditores e o desfecho. Podem ser prospectivos, quando o investigador define a amostra e mede as

variáveis preditoras, antes de ocorrerem os desfechos; ou retrospectivos, onde o investigador define a amostra e coleta os dados sobre as variáveis preditoras, após a ocorrência dos desfechos.

c) **Prevalência ou transversal**, quando todas as medições são feitas em uma única ocasião. Sorteia-se uma amostra da população e examina-se as distribuições das variáveis dentro dessa amostra, tornando possível inferir causa e efeito a partir das associações entre as variáveis definidas. É semelhante à coorte, porém nesta todas as medições são feitas em um único momento, sem período de acompanhamento.

d) **Resultado terapêutico (*outcome research*)**, onde os dados são coletados, geralmente, por meio banco de dados ou prontuários visando analisar resultados de intervenções terapêuticas que não foram realizadas pelo pesquisador/ coletador, o que o diferencia o ensaio clínico. Avalia retrospectivamente a efetividade do tratamento médico em questão.

1.5.2.1.3 Pesquisa bibliográfica: realizada com a intenção de explicar, conhecer ou analisar um problema a partir de documentação teórica publicada.

1.5.2.2 Estudos experimentais ou de intervenção

Constituem um tipo especial de estudo de coorte em que as condições, isto é, a seleção dos grupos de tratamento, a natureza das

intervenções, o manejo durante o seguimento e a aferição do desfecho são especificados pelo pesquisador .

1.5.2.2.1 Ensaio clínico: neste tipo de estudo, o investigador aplica um tratamento (denominado intervenção) e observa os seus efeitos sobre o desfecho. É um estudo prospectivo que compara o efeito de uma intervenção em seres humanos. Durante o seguimento, o manejo e a aferição dos desfechos são especificadas pelo investigador com o propósito de fazer comparações não-enviesadas. A principal vantagem do ensaio clínico em relação a um estudo do tipo observacional é sua capacidade de demonstrar causalidade. Podem ser classificados quanto ao:

a) Controle da composição dos grupos:

= Randomizado ou aleatorizado: quando os sujeitos são alocados para o tratamento experimental ou para o grupo controle por meio de um entre vários procedimentos protocolados. Assim , cada paciente tem uma probabilidade igual de ser alocado para cada um dos grupos de tratamento. A alocação aleatória é preferível dentre os demais métodos, pois apenas assim é possível gerar grupos compatíveis.

= Não Randomizado: quando os sujeitos não são alocados aleatoriamente para os grupos controle e experimental.

b) Controle da variável independente:

= Controlado: o valor de um tratamento só pode ser julgado pela comparação de seus resultados com aqueles de um curso de ação alternativo. Para isso é necessário um grupo de pacientes que serve como base de comparação na avaliação dos efeitos da intervenção. O grupo controle inclui as pessoas que receberão o tratamento usual, placebo ou padrão.

= Não controlado: quando não há um grupo de comparação, apenas a presença exclusiva do grupo experimental. O curso da doença é descrito em um único grupo de pacientes, relatando-se o antes e o depois da intervenção.

c) Controle de vieses de mensuração:

= Cegados: são chamados de *cegos* em que os pacientes desconhecem em qual dos grupos pertence,; *duplo-cegos* são aqueles em que o paciente e o pesquisador desconhecem esta informação; ou *triplo-cegos* quando além destes, o analista dos dados também desconhece aquela informação.

= Abertos: incluem aquelas em que não há cegamento.

d) Tamanho/ local de desenvolvimento do estudo:

= Unicêntrico: quando a pesquisa é desenvolvida em um único centro.

= Multicêntrico: e quando desenvolvida em mais de um centro.

e) Outros tipos:

= Pesquisa transversal (*cross-sectional*): quando o paciente recebe a intervenção controle (ou a intervenção experimental) e, após um período estabelecido muda de grupo, passando a receber a intervenção experimental (ou a intervenção controle). A ordem para o tratamento pode ser pré- estabelecida. Não existe grupo de pacientes para o controle externo.

1.5.2.3 Pesquisa secundária

São consideradas como secundárias:

1.5.2.3.1 Revisão narrativa: apropriada para descrever a história ou o desenvolvimento de um problema e seu gerenciamento, bem como para discutir determinado assunto do ponto de vista teórico ou contextual. Não fornecem respostas quantitativas para a questão clínica específica.

1.5.2.3.2 Revisão sistemática: nesta identificam-se estudos já concluídos que abordam uma questão de pesquisa, e avaliam-se os resultados desses estudos para se chegar a conclusões sobre um corpo de conhecimentos.

1.5.2.3.3 Metanálise: é a combinação dos resultados de estudos, desde que sejam suficientemente semelhantes. Quando conduzidas de

maneira correta, as metanálises fornecem estimativas mais precisas das magnitudes de efeito do que as disponíveis em qualquer um dos estudos isolados.

Tanto a *revisão sistemática* como a *metanálise* serão melhor descritas a seguir, no item 1.5.

1.6 REVISÃO SISTEMÁTICA

A revisão sistemática (RS) é um recurso importante da prática baseada em evidências, que consiste numa síntese criteriosa de todas as pesquisas relacionadas com uma questão específica. Trata-se de uma ferramenta relevante no direcionamento da prática profissional, na identificação de áreas que necessitam de novas pesquisas e no desenvolvimento de diretrizes para a prática clínica. Ela difere da revisão tradicional, uma vez que busca superar possíveis vieses em todas as etapas, seguindo um método rigoroso de busca e seleção de pesquisas, avaliação da relevância e validade das pesquisas encontradas (Galvão, Sawada, Trevisan, 2004; Hulley et al., 2003). A revisão sistemática requer uma questão de pesquisa bem formulada e clara que atenda os critérios *FINER*: factível, interessante, nova [inovadora], ética e relevante. A factibilidade depende, em grande parte, da existência prévia de um conjunto de estudos sobre a questão. A questão de pesquisa deve descrever a doença ou condição de interesse, a população e o contexto, a intervenção e

o tratamento de comparação (para ensaios) e o desfecho de interesse (Hulley et al, 2003).

Nas últimas duas décadas, houve uma progressiva evolução na elaboração das revisões sistemáticas; entretanto, na enfermagem, o desenvolvimento dessa metodologia ainda é limitado, e os métodos empregados são derivados de outras disciplinas da saúde, principalmente da medicina.

Segundo a Colaboração Cochrane a elaboração da revisão sistemática baseia-se em métodos sistemáticos e pré- definidos e é executada em sete passos:

1) *Formulação da pergunta:* nesta devem ser definidos os pacientes, a doença e a intervenção terapêutica. Questões mal formuladas levam a decisões obscuras sobre o que deve ou não ser incluído na revisão.

2) *Localização e seleção dos estudos:* para identificar todos os estudos relevantes é necessário pesquisar nas bases de dados eletrônicas, verificar referências bibliográficas dos estudos relevantes, solicitar estudos de especialistas e pesquisar manualmente algumas revistas e anais de congresso. Cada uma das fontes usadas deve estar identificada em relação ao método que utilizou-se para encontrá-la.

3) *Avaliação crítica dos estudos:* com a avaliação crítica identificam-se os critérios válidos para a inclusão ou exclusão na revisão.

4) *Coleta de dados*: as variáveis de cada estudo, as características da metodologia e dos participantes e dos desfechos clínicos são registrados e resumidos.

5) *Análise e apresentação dos dados*: o agrupamento dos estudos selecionados para a metanálise é baseado na semelhança entre eles.

6) *Interpretação dos resultados*: são determinadas a força de evidência encontrada, a aplicabilidade dos resultados e tudo o que for relevante para o estabelecimento claro dos limites entre risco e benefício.

7) *Aperfeiçoamento e atualização*: depois de publicada, a RS passa por um processo de avaliação no qual receberá críticas e sugestões que devem ser incorporadas às edições subsequentes.

As RS enfocam primordialmente estudos experimentais, mais comumente estudos randomizados controlados. A finalidade desses estudos consiste na avaliação da eficácia do tratamento ou intervenção. Embora essa metodologia responda prontamente às questões da medicina, o mesmo não ocorre para a enfermagem nas questões relacionadas ao cuidado, fazendo com que ainda se incluam outros tipos de estudos.

As RS, com ou sem metanálise, utilizam metodologia reprodutível, explícita, com critérios de pesquisa e seleção de informação, de tal forma que outros autores que queiram reproduzir a mesma metodologia possam chegar aos mesmos conteúdos e conclusões. As RS são consideradas de maior força de evidência científica do que os estudos

primários que lhes deram origem, tanto o caso- controle como o de coorte. A RS de ensaios clínicos randomizados e controlados, por sua vez, são colocadas no topo da hierarquia de evidência científica. A evidência é “algo” que fornece provas, e pode ser categorizada em níveis (Cruz, Pimenta, 2005; Nobre, Bernardo, Jatene, 2004 a; Nobre, Bernardo, Jatene, 2004b):

I – Evidência forte a partir de, pelo menos, uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, bem delineados;

II – Evidência forte a partir de, pelo menos, uma RS de ensaios clínicos controlados, randomizados, bem delineados;

III – Evidência a partir de um ensaio clínico bem delineado, sem randomização, de estudos de apenas um grupo do tipo antes e depois, de coorte, de séries temporais, ou de estudos caso- controle;

IV – Evidência a partir de estudos não experimentais por mais de um centro ou grupo de pesquisa;

V – Opiniões de autoridades respeitadas, baseadas em evidência clínica, estudos descritivos ou relatórios de comitês de especialistas.

As três primeiras classificações, por terem passado por um processo de avaliação dos estudos, são tidas como informações “filtradas”. As demais são denominadas de “não filtradas” por serem baseadas apenas nos delineamentos utilizados nas pesquisas.

1.6.1 Métodos de avaliação de qualidade dos estudos

Fletcher e Fletcher (2006) afirmam que a avaliação de um estudo implica em analisar suas validades interna e externa.

A *validade interna*, por sua vez, é o grau em que os resultados de um estudo estão corretos para a amostra de pacientes sob análise. É 'interna' porque aplica-se às condições clínicas do grupo específico de pacientes sendo observados e não, necessariamente, aos outros. A validade interna é determinada pelo delineamento do estudo, e condução da coleta dos dados e as análises. Para que uma condição seja útil, a validade interna é uma condição necessária, mas insuficiente.

Ainda na validade interna, outra questão importante é a garantia de similaridade de características dos grupos controle e experimental, o que pode interferir no desfecho. Novamente, mais essa questão é de difícil avaliação. Fletcher e Fletcher (2006) reconhecem que a alocação aleatória não garante a semelhança entre os grupos. O ideal seria que realizassem a estratificação dos grupos antes da randomização.

A validade interna pode ser medida por meio do modelo da Escala de Avaliação do Grau de Recomendação e Evidência dos estudos (denominaremos de EAGRE) proposto pelo Centro de Medicina Baseada em Evidência de Oxford, onde esta foi adaptada por Nobre e Bernardo (2006) e encontra-se no Quadro 3:

Quadro 3- Graus de recomendações e níveis de evidência dos estudos terapêuticos em função do desenho de pesquisa.

Grau de recomendação	Nível de evidência	Estudos terapêuticos
A	1 a	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados.
	1 b	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito.
	1 c	Resultados terapêuticos do tipo 'tudo ou nada'
B	2 a	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte.
	2 b	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade).
	2 c	Estudo observacional de resultados terapêuticos (<i>outcome research</i>) e estudo ecológico.
	3 a	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos caso-controle.
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de valiação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos, com materiais biológicos ou modelos animais.

FONTE: Nobre e Bernardo (2006)

Para garantir a similaridade entre os grupos, o autor necessita minimizar estes erros, chamados de vieses. Estes tendem a produzir resultados que se afastem sistematicamente dos valores verdadeiros; e interferem na validade interna dos estudos. Os vieses podem ser de: seleção, quando são feitas comparações entre grupos de pacientes que diferem de outras maneiras que não os principais fatores do estudo (maneiras essas que afetam o desfecho); de condução, quando tenta-se descobrir se um fator é por si só uma causa de doença, se este fator estiver associado com um outro fator que está por sua vez relacionado ao desfecho, o efeito pode ser confundido ou distorcido pelo efeito do outro; e de aferição,

quando métodos de aferição são distintos em diferentes grupos de pacientes. Para que estes vieses sejam minimizados é necessária a realização da estratificação dos grupos, a randomização e o cegamento. O ideal é saber onde e como procurar pelo viés e o que pode ser feito, e determinar se está de fato presente e qual seu tamanho provável e, então, decidir se é suficientemente importante para modificar as conclusões do estudo. Esta análise diz respeito a validade interna do estudo.

Verifica-se que, portanto, não há um único critério para a análise de evidência dos estudos. Depois dos estudos secundários de avaliação crítica de pesquisas, seguem os de intervenção ou ensaios clínicos. Estes, por sua vez, também são submetidos a critérios, que acrescem seu nível de evidência. Aqueles com grau de recomendação A são definidos como de forte evidência; com grau de recomendação B, de evidência moderada, e grau de recomendação C, de evidência fraca.

A validade interna de uma RS, quando descrita, fornece resultados que podem ser avaliados de forma padronizada, por meio de instrumentos como a AGRE e a Escala de Jadad (Jadad et al. 1996). Esta última verifica a validade da evidência sobre intervenções e avalia três condições, relacionadas com a redução da tendenciosidade (validade interna) do estudo:

A) *Randomização*: quando citada pelo artigo, avalia-se se os pesquisadores geraram uma seqüência aleatória permitindo a cada participante do estudo a mesma chance de receber a intervenção.

B) *Cegamento*: indica-se o emprego do tipo duplo-cego. Considera-se o estudo apropriado quando realizado de maneira em que o(s) participante (s) e o(s) pesquisador (es) não identificam o tipo de intervenção utilizada ou quando, na ausência dessa situação, os controles ativos, idênticos ou simulados são mencionados.

C) *Perdas ou exclusões de participantes*: quando o estudo menciona os participantes incluídos, mas que não completam o período de observação são incluídos na análise. As razões e os números das perdas ou exclusões em cada grupo precisam ser informados.

Verificado os três critérios, procede-se à pontuação do estudo da seguinte maneira, conforme Jadad et al. (1996):

A) o estudo recebe 1 ponto para cada uma das condições – randomizado, cegado ou exclusões atendidas, e 0 para as não atendidas.

B) O estudo recebe 1 ponto adicional se:

⋮ o método para gerar a seqüência de randomização foi descrito e apropriado e ou,

⋮ se o método duplo- cego foi descrito e foi apropriado.

C) O estudo perde 1 ponto se:

⋮ se o método para gerar a seqüência de randomização foi descrito e foi inapropriado.

⋮ se o estudo foi descrito como duplo-cego, mas o método de cegamento foi inapropriado.

O escore da Escala de Jadad varia de 0 a 5 pontos e um estudo é considerado de qualidade pobre quando é classificado com menos de 3 pontos.

Já a validade externa dos estudos corresponde ao grau de veracidade dos resultados de uma observação em outros cenários. No caso do tratamento de feridas crônicas, quando busca-se evidência de determinado produto ou cuidado, que visam à promoção da cicatrização, pretende-se que seja válido quando aplicado em qualquer grupo de pacientes, desde que sejam portadores de feridas crônicas. Este poder de generalização de uma intervenção é denominado de *validade externa*.

Por mais que se queira simplificar e separar tais avaliações, na maioria das vezes, os conhecimentos clínico e científico não podem ser separados – são portanto, indissociáveis. Daí que a capacidade de generalização dos estudos, mesmos daqueles com validade interna alta, é uma questão de julgamento pessoal. Ela raramente pode ser tratada de forma satisfatória em qualquer estudo, pois até mesmo uma população definida com base geográfica é uma amostra enviesada de populações maiores. Por exemplo, os pacientes hospitalizados são amostras enviesadas dos residentes de uma cidade; cidades de estados, e assim por diante. Cabe então a outros estudos, em outro cenários, ampliar a capacidade de generalização.

1.7 AVALIAÇÃO DE ESTUDOS REALIZADOS SOBRE FERIDAS CRÔNICAS

São poucos os estudos de evidência realizados na área de tratamento de feridas com a utilização de FC, o que permite questionar a aplicação pura da revisão sistemática, analisando apenas o tipo de investigação, sem considerar as especificidades de seus objetos de estudos.

Ao discutir-se tratamento de feridas, não se pode garantir que o objeto sob investigação seja benéfico para todos, ou seja, passível de generalização. Uma alternativa importante refere-se aos com amostras grandes, mas seriam necessários estudos multicêntricos ou um longo período de investigação para esse foco. Por outro lado, persistem outras características intervenientes como a rotatividade de pessoal na instituição, diferentes categorias de profissionais responsáveis pela assistência, diferentes técnicas de curativo e, até mesmo, o cuidado e o cuidador do paciente quando se trata de cuidado domiciliar.

Por isso, é não é incomum encontrar uma enorme variação de amostras em estudos desta natureza. Desse modo, garantir a validade interna de seu estudos é o que o pesquisador pode fazer de melhor acerca da capacidade de generalização de seus resultados (Fletcher e Fletcher, 2006).

No tratamento de feridas, avaliar as condições interna e externa não constitui garantia de sua de alta qualidade quando as variáveis intervenientes, para que ocorra a cicatrização, são adequadamente controladas. Ou seja, as causas que dificultam a cicatrização de feridas são múltiplas e relacionadas tanto quanto às características do paciente - locais e sistêmicas - como aos procedimentos assistenciais.

Os estudos nessa área temática tendem a controlar tais fatores independente do tipo de investigação. Uma das alternativas seria selecionar pacientes com feridas de uma mesma etiologia – o que limitaria qualquer RS - ou estratificar, pelo menos, os principais fatores de risco intervenientes antes da randomização.

O desfecho do estudo é uma outra questão. Embora quando fala-se em tratamento de feridas pensamos em cicatrização. A taxa de cicatrização (o quanto cicatrizou) é o desfecho primário da maioria dos estudos relacionados a este tema, e é o que clinicamente mais importa nos ensaios clínicos. Já o desfecho secundário é aquele encontrado na investigação, mas que mostrou-se de interesse ao longo da pesquisa, como por exemplo infecção, amputação do membro, reparos microcirúrgicos, dentre outros.

2 OBJETIVOS DO ESTUDO

2.1 Objetivo Geral

Buscar as evidências científicas sobre os resultados do uso de PRP no tratamento tópico úlceras crônicas de perna.

2.2 Objetivos Específicos

- ↳ Identificar a produção de pesquisas científicas do tipo ensaio clínico, relacionadas ao tema.
- ↳ Analisar a qualidade dos estudos quanto à validade interna.
- ↳ Discutir as tendências quanto ao uso de PRP no tratamento tópico de feridas crônicas de perna, a partir das evidências de seus resultados.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura científica acerca do uso do PRP em úlceras crônicas de pé: foi desenvolvido conforme as recomendações propostas pela Colaboração Cochrane.

3.2 QUESTÃO DO ESTUDO

A questão do estudo que norteou esta pesquisa foi: Quais os resultados da utilização tópica de PRP em úlceras crônicas de pé?

3.3 LOCAL DO ESTUDO

Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

3.4 AMOSTRAGEM

3.4.1 Critérios de inclusão dos estudos

O objeto deste estudo foi constituído de artigos de pesquisa sobre o uso de PRP em feridas crônicas em humanos, publicados e indexados nas bases de dados Cochrane, Lilacs, Cinahal, Embase e PubMed, até o ano de 2006.

Os seguintes critérios foram estabelecidos para nortear a inclusão dos artigos:

- estudos do tipo ensaio clínico sobre o tratamento tópico com PRP em feridas crônicas de humanos;
- artigos publicados na íntegra;
- artigos publicados em periódicos internacionais e nacionais indexados nas bases de dados Cochrane, Lilacs, Cinahal, Embase e PubMed, até 2006;
- artigos publicados nos idiomas português, inglês, espanhol e italiano.

3.4.2 Critérios para exclusão dos estudos

Para a exclusão, foram estabelecidos os seguintes critérios:

- artigos, editoriais e cartas publicados na forma de resumos; e
- estudos não publicados (teses e dissertações).

3.4.3 Coleta dos dados

A coleta dos dados foi realizada no 2º semestre de 2006 e no 1º semestre de 2007, por meio da busca eletrônica (internet), sendo consultadas as bases de dados previamente estabelecidas.

3.4.3.1 Instrumento de coleta dos dados

Após acessados os artigos na íntegra, e seus dados foram coletados por meio de um instrumento específico (apêndice A). Este é composto de: dados referentes ao periódico (nome, ano, volume, número, idioma original, país), ao pesquisador (número, nome, profissão e local de atuação), e ao estudo (título, ano e local da pesquisa, identificação da casuística, escopo do trabalho, desenho metodológico, resultados e conclusão).

Este instrumento foi baseado nos estudos de Denser (2004), Oliveira (2004) e Borges (2005), cujos autores realizaram revisão sistemática.

3.5 FONTES DE BUSCA DOS ESTUDOS

A busca dos estudos foi orientada pelas bases eletrônicas Cochrane, Lilacs, Cinahal, Embase e PubMed, recomendadas para este tipo de pesquisa pelos centros internacionais de prática baseada em evidência (Burgatti, 2007):

COCHRANE: a biblioteca *Cochrane* é uma base eletrônica que disponibiliza evidências de alta qualidade. Inclui os seguintes tipos de estudo: revisões sistemáticas, registros de ensaios clínicos randomizados, resumos de revisões sobre efetividade, avaliação tecnológica em saúde e avaliação econômica. Seu acesso é gratuito e as atualizações são trimestrais. A busca foi realizada também por meio da *Cochrane Wound Group*.

LILACS: Literatura Latino- Americana e do Caribe em Ciências da Saúde é uma base de dados cooperativa do sistema BIREME – Centro Especializado da Organização Pan- Americana da Saúde (OPAS), estabelecida no Brasil desde 1967. Contém artigos de aproximadamente 670 revistas mais conceituadas na área da saúde, atingindo mais de 150 mil registros incluindo, ainda, outros documentos tais como: capítulos de teses, livros, anais de congresso e relatórios técnico- científicos. O acesso ao resumo dos artigos é gratuito.

CINAHAL: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* indexa 2.737 periódicos na área de Enfermagem e áreas correlatas, a partir de 1982, oferecendo acesso ao texto completo de mais de 400 publicações. É complementada pela base Pré-CINAHAL que contém citações recentes em processamento, com publicações a partir de 1982. Seu acesso é customizado.

EMBASE: serviço eletrônico da *Elsevier* que oferece acesso à base de dados EMBASE e MEDLINE. Versão eletrônica das 52 seções da *Excerpta Médica*, contém mais de 15 milhões de registros com resumos da EMBASE desde 1974, e MEDLINE desde 1966, e possibilita acesso ao conteúdo de textos completos, caso a instituição tenha licença. Seu acesso é customizado.

PubMed/MEDLINE: serviço da *National Library of Medicine (NLM)* dos Estados Unidos, inclui mais de 16 milhões de citações de artigos da base Medline e outros jornais de artigos biomédicos, desde 1950. O acesso ao resumo dos artigos é gratuito.

Outra forma de busca ativa dos artigos constituiu na leitura das referências bibliográficas dos estudos selecionados e das 3 revisões narrativas encontradas.

3.5.1 Estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas

Para a localização de todos os estudos mais relevantes, que respondessem à pergunta da pesquisa, utilizaram-se descritores em português e inglês, ou seja, terminologias ou vocábulos que indexam os artigos por assunto, eletronicamente ou não. Isto é necessário à medida que a revisão sistemática da literatura depende da localização desses artigos.

Neste estudo as palavras da pergunta correspondem aos descritores eletrônicos controlados indexados. Porém, como o descritor 'plasma rico em plaquetas' foi introduzido na base PubMed somente no ano de 2007, utilizaram-se outros descritores controlados e não controlados, visando à recuperação das publicações mais antigas. Como não houve limitação de período para realizar esta revisão, essa estratégia tornou-se justificável.

Há duas bases eletrônicas de dados onde é possível acessar os descritores: o MeSH Database (*Medical Subject Heading Section*) da PubMed/MEDLINE, o qual fornece 22995 descritores, e o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da BIREME, com 26851 descritores. Os descritores indexados, considerados mais próximos da pergunta da pesquisa para esta revisão, foram:

- ⊗ *wound healing -MeSH* / cicatrização de feridas - DeCS: restauração da integridade do tecido traumatizado. Não há descrição do ano em que foi introduzido no PubMed.

- ⊗ *diabetic foot –MeSH* / pé diabético- DeCS : problemas comuns em pés de pessoas portadoras de Diabetes Mellitus, causadas por uma combinação de fatores como a neuropatia diabética, doença vascular periférica e infecção. Introduzido no PubMed em 1994.

- ⊗ *Varicose ulcer- MeSH* / úlcera varicosa ou úlcera venosa- DeCS: úlcera desencadeada por veias varicosas. A insuficiência venosa crônica das veias profundas da perna leva ao desvio do retorno venoso para as veias superficiais, nas quais a pressão e a taxa do fluxo, como também o conteúdo de oxigênio, são elevados. Não há descrição do ano em que foi introduzido.

- ⊗ *Foot ulcer- MeSH* / úlcera diabética do pé- DeCS: lesão de pele no pé usualmente combinada com processo inflamatório. A lesão pode estar associada a infecção ou necrose e, freqüentemente, está relacionada a Diabetes Mellitus ou hanseníase. Introduzido no PubMed em 1992.

- ⊗ *platelet derived growth factor- MeSH* / fator de crescimento derivado de plaquetas- DeCS: peptídeo mitogênico de crescimento hormonal encontrados

nos alfa grânulos plaquetários. São liberados quando ocorre o rompimento da plaqueta devido à adesão desta em tecidos traumatizados. Células de tecido conectivo próximas à área lesada, são as responsáveis pelo início do processo. Introduzido no PubMed em 1984.

- ⊗ *CT-102 activated platelet supernatant- MeSH*: preparado de plaquetas homólogas, contém múltiplos fatores de crescimento (PDGF, PDAF, EGF, PT-4, TGF e FGF), acelerando significativamente a cicatrização de úlceras crônicas em pés diabéticos. Introduzido no PubMed em 1993.
- ⊗ *Platelet rich plasma- MeSH / plasma rico em plaquetas – DeCS*: concentrado de plaquetas em um pequeno volume de plasma. É utilizado em vários procedimentos de regeneração tecidual onde os fatores de crescimento promovem a cicatrização de feridas. Introduzido no PubMed em 2007.

Para os descritores não indexados, foram utilizados termos encontrados nos próprios artigos, sendo: *platelet releasate e platelet lysate* (não há tradução conhecida), *platelet gel* (gel de plaquetas), *chronic wound* (ferida crônica) e *diabetic ulcer* (úlceras diabéticas).

Nobre, Bernardo, Jatene (2004a) a condição básica e bem sucedida para encontrar a resposta à pergunta da revisão depende da forma se estrutura esse processo. A estratégia de cruzamento de descritores é conhecida pela sigla PICO, onde: P= *Population* (população, paciente ou situação clínica), I= *Intervention* (intervenção ou indicador), C= *Comparison* (comparação ou controle) e O= *Outcome* (desfecho clínico ou resultado). Aplicando esta estratégia considerou-se:

- ⊗ **P** = População = estudos sobre tratamento de feridas crônicas (ferida crônica – *chronic wound*).
- ⊗ **I** = Intervenção = uso de plasma rico em plaquetas como tratamento tópico em feridas crônicas, independente do método de obtenção (plasma rico em plaquetas – *platelet rich plasma*).
- ⊗ **C** = Comparação = o estudo pode ou não apresentar comparação do uso de PRP com outro tipo de tratamento. Como este fator não é obrigatório para seleção do estudo, este item não foi incluso na estratégia de combinação dos descritores.

- ⊗ **O** = Desfecho = influência positiva ou negativa na cicatrização da ferida (cicatrização de feridas – *wound healing*).

A localização dos artigos foi realizada por meio de operadores booleanos OR e ou AND, conforme as combinações apresentadas no Quadro 4:

Quadro 4- Estratégia de busca de artigos nas bases eletrônicas – PICO, São Paulo, 2006 - 2007

Descritor Básico	Sinônimo 1	Sinônimo 2
P (chronic wound) OR () OR () AND		
I (platelet rich plasma) OR (platelet derived growth factor) OR (platelet gel) AND		
C () OR () OR () AND		
O (wound healing) OR () OR () AND		

Após a leitura de alguns artigos, observou-se que parte deles utilizava ‘wound healing’ ou ‘chronic wound’ como descritores. Para não limitar a recuperação dos estudos, optou-se por realizar o cruzamento dos descritores como ‘wound healing’ OR ‘chronicwound’ e não ‘wound healing’ AND ‘chronic wound’, como proposto pela estratégia PICO.

Como um dos critérios para a realização de uma revisão sistemática é a recuperação do maior número possível de artigos, realizou-se

uma busca com seqüências de descritores diferentes para cada base. A estratégia de busca escolhida para a leitura dos títulos / resumo foi aquela que recuperou o maior número de artigos. As estratégias de busca conforme a base foram as seguintes:

- = **PubMED:** *'platelet derived growth factor'* OR *'platelet rich plasma'* OR *'ct-102 activated platelet supernatant'* OR *'platelet gel'* OR *'platelet releasate'* OR *'platelet lysate'* AND *'wound healing'* OR *'chronic wound'* OR *'diabetic foot'* OR *'foot ulcer'* OR *'varicose ulcer'* OR *'venous ulcer'* OR *'diabetic ulcer'*

- = **CINAHL:** *'platelet derived growth factor'* OR *'platelet rich plasma'* OR *'platelet gel'* OR *'platelet releasate'* OR *'platelet lysate'* AND *'wound healing'* OR *'chronic wound'* OR *'diabetic foot'* OR *'foot ulcer'* OR *'varicose ulcer'* OR *'venous ulcer'* *'diabetic ulcer'* (não foi incluso o descritor *'ct-102 platelet supernatant'* pois quando este foi acrescentado, a base recuperou um número menor de artigos).

- = **EMBASE:** *'ct-102'* OR *'platelet rich plasma'* OR *'platelet gel'* OR *'platelet derived growth factor'* OR *'platelet releasate'* OR *'platelet lysate'* AND *'wound healing'* OR *'chronic wound'* OR *'diabetic foot'* OR *'foot ulcer'* OR *'varicose ulcer'* OR *'venous ulcer'* OR *'diabetic ulcer'* (neste caso alterou-se o descritor *'ct-102 platelet supernatant'* para *'ct-102'*; como sugeria a própria

base). Optou-se pelo acesso apenas nesta base, excluindo a base MEDLINE durante a busca.

= **COCHRANE:** 'wound' AND 'growth factor' (conforme orientação da Colaboração Cochrane do Brasil).

= **LILACS:** 'plasma rico em plaquetas' OR 'fator de crescimento derivado de plaquetas' AND 'cicatrização de feridas' OR 'ferida crônica' OR 'pé diabético' OR 'úlceras diabéticas do pé' OR 'úlceras varicosas' OR 'úlceras venosas' (o descritor 'gel de plaquetas', quando acrescentado, não alterou o resultado da pesquisa).

3.5.2 Seleção dos estudos

A busca eletrônica dos estudos foi realizada pela autora em cada uma das cinco bases selecionadas. Todos os estudos recuperados, conforme a estratégia de busca, foram avaliados segundo o título e o resumo. Mesmo nos casos em que os dados fornecidos não foram suficientes, os estudos foram incluídos na pré-seleção evitando-se assim exclusões errôneas. Os pré-selecionados foram, então, recuperados na íntegra por meio de bibliotecas públicas ou formato eletrônico, e receberam um código para facilitar sua identificação: E1, E2, E3, E4, etc. Depois de obtidos, os estudos tiveram suas

referências bibliográficas também checadas objetivando recuperar possíveis estudos ainda não verificados. Dos 18 estudos recuperados na íntegra, foi necessário solicitar a comutação de 14 artigos no exterior.

A pré- seleção dos estudos foi realizada em quatro etapas:

Primeira etapa: presença de ferida crônica.

Os sujeitos dos estudos foram classificados quanto ao tipo de ferida crônica presente: úlcera diabética, úlcera venosa. Utilizou-se a terminologia “úlceras crônicas” de maneira inespecífica quando o autor assim o definiu, sem especificar o subtipo.

Segunda etapa: utilização do PRP.

Incluíram-se os estudos em que o uso do PRP e/ou a sua obtenção foram mencionados. Estudos que utilizaram plasma pobre em plaquetas associado ao PRP e estudos que utilizaram fator de crescimento recombinante foram excluídos da revisão.

Terceira etapa: classificação dos estudos.

A pesquisa clínica é aquela que utiliza modelo humano como o sujeito da pesquisa. Nesta revisão, portanto, mantiveram-se apenas as pesquisas clínicas recuperadas, ou seja, realizadas com sujeitos humanos.

Quarta etapa: checagem e remoção dos estudos duplicados.

No caso de um mesmo estudo ter sido publicado em revistas diferentes ou estar fragmentado em mais de uma publicação, para sua escolha o critério utilizado foi da publicação mais detalhada e que apresentasse o maior número de dados como caracterização do PRP, tipo de ferida, etc.

Após a identificação dos estudos, segundo os critérios de inclusão, realizou-se a leitura dos textos na íntegra e posterior a análise de seus conteúdos. Esta etapa foi realizada por dois revisores - a autora e sua orientadora, que extraíram os dados conforme instrumento em anexo (Apêndice A). Posteriormente, houve uma reunião de consenso entre ambas objetivando ajustes nos resultados obtidos, bem como o estabelecimento dos estudos que comporiam a amostra final. A estratégia empregada visou ao controle dos vieses e interpretação fidedigna de cada estudo.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram analisados em quatro fases:

Fase 1- *Caracterização do processo de seleção dos estudos*: nesta fase, analisaram-se os dados referentes ao número total de estudos recuperados por bases de dados e aqueles que foram incluídos na revisão, assim como as características dos periódicos nos quais foram publicados.

Fase 2- Caracterização dos estudos incluídos: analisaram-se os dados referentes ao estudo: tipo, variáveis controladas no processo de cicatrização, caracterização do PRP (método de obtenção e concentração) e técnicas de curativo empregadas.

Fase 3 – Avaliação de qualidade e evidências dos estudos incluídos: os estudos foram submetidos à avaliação de sua qualidade (validade interna) por meio de:

- ✓ Escala de Avaliação do Grau de Recomendação e Evidenciada dos estudos (EAGRE), conforme proposto por Nobre e Bernardo (2006), já apresentado na Introdução desta dissertação;
- ✓ Escala de Avaliação e Controle de Variáveis (EACV), embora não exista uma escala padronizada para a avaliação das variáveis intrínsecas e extrínsecas que interferem na cicatrização de feridas crônicas- são muito variadas e inúmeras- para este estudo a escala foi elaborada a partir do levantamento de todas as variáveis controladas pelos autores dos estudos incluídos na RS. Visto que foram encontradas 8 variáveis – 5 intrínsecas (idade, etiologia, doenças associadas, infecção) e 3 extrínsecas (tipo de tratamento prévio, tratamento multiprofissional, cuidador) – adotou-se a seguinte classificação:
 - *controlou*: incluídos os estudos analisaram de 7 a 8 variáveis
 - *não controlou*: incluídos os estudos que analisaram de zero a 6 variáveis, independente do tipo de variável.

- ✓ Escala de Jadad (também descrita no capítulo introdutório desta RS), foi aplicada somente para os ensaios clínicos randomizados e controlados.

Neste estudo, visando melhorar a análise acerca da qualidade dos ensaios clínicos incluídos, realizou-se uma combinação das escalas EAGRE e EACV, a qual foi baseada no modelo do Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford e adaptada por Nobre e Bernardo (2006), conforme o Quadro 5:

Quadro 5 – Escala de avaliação do controle das variáveis (EAVC) – para os estudos incluídos na RS sobre o uso tópico de PRP em úlceras crônicas de perna, São Paulo - 2006 – 2007.

Grau de recomendação	Nível de evidência	Estudos
A	A1+	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados, com análise das variáveis intervenientes propostas.
	A1-	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados, sem análise das variáveis intervenientes propostas.
	A2+	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança, com análise das variáveis intervenientes propostas
	A2 -	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança, sem análise das variáveis intervenientes propostas
	A3 +	Resultados terapêuticos do tipo 'tudo ou nada', com análise de todos as variáveis intervenientes propostas
	A3 -	Resultados terapêuticos do tipo 'tudo ou nada', sem análise de todos as variáveis intervenientes propostas
B	B1+	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte, com análise das variáveis intervenientes propostas
	B1-	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte, sem análise das variáveis intervenientes propostas
	B2+	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade), com análise das variáveis intervenientes propostas
	B2 -	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade), sem análise das variáveis intervenientes propostas
	B3 +	Estudo observacional de resultados terapêuticos (<i>outcome research</i>) e estudo ecológico, com análise das variáveis intervenientes propostas
	B3 -	Estudo observacional de resultados terapêuticos (<i>outcome research</i>) e estudo ecológico, sem análise das variáveis intervenientes propostas
	B4 +	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos caso- controle com análise das variáveis intervenientes propostas
	B4 -	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos caso- controle sem análise das variáveis intervenientes propostas
C		Relato de caso (incluindo coorte ou caso- controle de menor qualidade) com análise das variáveis intervenientes propostas
D		Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos, com materiais biológicos ou modelos animais.

Fase 4- Metanálise: a partir do momento em que foram identificados e incluídos na RS, os ensaios clínicos que obtiveram pontuação igual e superior a 3 pontos, por meio da Escala de Jadad, e considerados metodologicamente semelhantes foram submetidos à metanálise.

A metanálise foi realizada em 4 etapas:

1ª Efeito fixo: os estudos do tipo ensaio clínico, com grau de recomendação A, foram analisados assumindo seus dados como homogêneos.

2ª Efeito aleatório: estes mesmos estudos foram, então, analisados assumindo seus dados como heterogêneos.

3ª Úlcera diabética: pelo fato de ter sido identificado estudos semelhantes, que tratavam da úlcera diabética, realizou-se sua metanálise, assumindo-se efeito aleatório.

4ª CT-102: visto que 2 dos 7 ensaios randomizados eram semelhantes quanto ao método de obtenção e PRP final (CT-102), também procedeu-se à sua metanálise, novamente assumindo-se efeito aleatório.

A Figura 4 representa o gráfico de floresta, para a apresentação dos resultados das metanálises deste estudo:

Figura 4- Gráfico de floresta.

As linhas horizontais representam os IC e são proporcionais ao tamanho do intervalo. Se a linha horizontal tocar ou cruzar a linha vertical central (nível 1), isto indica que não há diferença estatística entre os grupos em relação ao benefício ou malefício do tratamento.

O ponto central de cada linha (IC) representa o *odds ratio* de cada estudo, e o tamanho do símbolo é proporcional ao tamanho da amostra. Quanto ao evento ou desfecho (cicatrização)- se o ponto central estiver à esquerda da linha ordenada, isto indica que o tratamento avaliado reduz esta probabilidade, indicando o inverso, no caso do ponto central estar à direita da ordenada. Se o ponto central estiver à direita da linha central, isto indica que o tratamento avaliado aumentou a probabilidade do evento avaliado.

Geralmente, quando encontramos uma metanálise representada pelo gráfico de floresta com resultado favorável ao tratamento, o *odds ratio* dos estudos em questão apresentam-se a esquerda do gráfico. Isto porque na medicina, a tendência é do tratamento reduzir o evento estudado. Por exemplo, a administração de antibioticoprofilaxia pré-operatória reduz a taxa infecção de sítio cirúrgico. Nesta RS, o desfecho esperado é o aumento da taxa de cicatrização e não o inverso.

Na Figura 5, ambos resultados pertencem a um mesmo estudo (E1), diferindo quanto ao tipo de efeito analisado (fixo ou aleatório).

Figura 5: Gráfico de floresta, segundo o tipo de desfecho.

O losângulo azul, próximo à abscissa, também denominado de “diamante”, traduz o resultado metanalítico, ou seja, dos estudos analisados conjuntamente. Se a sua extremidade tocar ou atravessar a ordenada conclui-se que o resultado do tratamento não interfere no desfecho.

Neste estudo, os resultados da metanálise são apresentados considerando os grupos dos ensaios clínicos como homogêneos e heterogêneos. Apresentam-se os intervalos de confiança de cada estudo e quando os dados foram combinados, fazendo-se sua exposição por meio de tabela e gráfico de floresta.

4 RESULTADOS

Os resultados são apresentados em quatro etapas: caracterização do processo de seleção dos estudos; caracterização dos estudos incluídos para a revisão sistemática; avaliação de qualidade e de evidência dos estudos incluídos e metanálise.

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS ENCONTRADOS NA BUSCA

Na Tabela 1 observa-se o total de estudos encontrados, a partir das estratégias de busca, em cada base de dados:

Tabela 1- Artigos encontrados segundo as bases de dados, São Paulo - 2006 - 2007

Base de dados Nº estudos	Encontrados	Pré-selecionados	Excluídos	Incluídos
PubMed/MEDLINE	33.312	54	32	17
CINAHL	3.788	9	6	3
EMBASE	8.107	17	11	6
LILACS	257	1	00	00
COCHRANE	317	8	01	7
TOTAL	45.781	56	37	18

A base eletrônica que recuperou o maior número de publicações foi a PubMed/MEDLINE (33.312), seguida pela EMBASE (8.107), CINAHL (3.788), LILACS (257) e COCHRANE (317). Não houve qualquer revisão sistemática sobre o tratamento de úlceras crônicas com PRP dentre as 44 revisões recuperadas na base Cochrane, e 262 estudos eram do tipo aos ensaios clínicos.

A maioria das publicações pré-selecionadas estava indexadas nas bases PubMed/ MEDLINE, EMBASE e CINAHL. Muitos estudos repetiram-se entre as bases de dados eletrônicas e alguns estudos foram citados mais de uma vez na mesma base. Dentre os estudos pré-selecionados, encontrou-se um estudo com duas publicações em línguas diferentes (inglês - carta ao editor; e italiano - o estudo publicado na íntegra)

e um estudo fragmentado que originou a três publicações. Conforme estabelecido, o estudo incluso foi o mais completo.

Durante a leitura dos títulos/ resumos, encontrou-se uma publicação em chinês e três em alemão, sendo excluídos desta.

Do total de publicações encontradas, 56 foram pré-selecionadas por corresponderem a ensaios clínicos e se relacionarem com a questão específica da investigação. Somente 3 artigos, dentre os pré-selecionados, referiam-se a revisões narrativas sobre o assunto.

Após a leitura e análise na íntegra dos estudos pré-selecionados, os estudos duvidosos quanto aos critérios de inclusão foram analisados isoladamente pelas duas revisoras que excluíram 37 estudos secundários: cartas ao leitor, revisões narrativas, entrevistas, estudos onde se utilizava fator de crescimento recombinante e estudos pouco descritos. A amostra definitiva dos artigos incluídos para a revisão sistemática constituiu-se, então, de 18 artigos, apresentados no Quadro 6.

Quadro 6- Estudos incluídos para a revisão sistemática, segundo dados de publicação, São Paulo - 2006 – 2007

E	Autor (es)	Título	Fonte	Origem	Ano
06	Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM,	A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for treatment of diabetic foot ulcers.	Ostomy Wound Manage	Rússia	2006
13	Saldamacchia G, Lapice E, Cuomo V, De Feo E, D'Agostino E, Rivelles AA, Vaccaro O	Uso del gel di piastrine autologo per la cura delle ulcere del piede diabetico.	Giornale Italiano di Diabetologia e Metab.	Itália	2004
14	Mazzucco L, Medici D, Serra M, Panizza R, Rivara G, Orecchia S, Libener R, Cattana E, Lavis A, Betta PG, Borzini P.	The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study.	Transfusion	Itália	2004
15	Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B, Moroni M, Carabelli A	Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds.	Transfus Apher Sci	Itália	2004
25	Stacy MC, Mata SD, Trengove NJ, Mather CA.	Randomized Double-blind placebo controlled trial of topical autologous platelet lysate in venous ulcer healing.	Eur J Vasc Endovasc Surg	Austrália	2000
29	Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schumert S, Butler E, Cerra F	Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula.	Surg Gynecol Obstet	EUA	1990
30	Ganio C, Tenewitz FE, Wilsin RC, Moyles BG	The treatment of chronic nonhealing wounds using autologous platelet derived growth factors.	J Foot Ankle Surg	EUA	1993
31	Margolis DJ, Kantor J, Santana J, Strom BL, Berlin JA	Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcer.	Diabetes Care	EUA	2001
32	Krupski WC, Linda MR, Perez S, Moss KM, Crombleholme PA, Rapp JH	A prospective randomized trial of autologous platelet derived wound healing factors for treatment of chronic nonhealing wound: a preliminary report.	Vascular Surgery	EUA	1991
34	Knighton D, Ciresi K, Fiegel V, Austin L, Butler E.	Classification and treatment of chronic nonhealing wounds: successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWGF).	Ann Surg	EUA	1986
36	Doucette MM, Fyling CP, Knighon DR	Amputation prevention in a high risk population through comprehensive wound healing protocol.	Arch Phys Med Rehabil	EUA	1989
39	Mc Aleer JP, Kaplan E, Persich G	Efficacy of concentrated autologous PDGF in chronic lower- extremity wounds.	J Am Podiatr Med Assoc	EUA	2006
44	Keyser JE	Diabetic wound healing and limb salvage in an outpatient wound care program.	South Med J	EUA	1993
47	Glover JL, Weigarton MS, Buchbinder DS, Poucher RL, Deitrick GA, Fylling CP.	A 4-year outcome-based retrospective study of wound healing and limb salvage in patients with chronic wounds.	Adv Wound Care	EUA	1997
49	Atri SC, Misra J, Bisht D et al	Use of homologous platelet factors in achieving total healing of recalcitrant skin ulcers.	Surgery	Índia	1990
50	Holloway GA, Steed DL, DeMarco MJ, Masumoto T, Moosa HH, Webster MW, Bunt TJ, Polansky M.	A randomized, controlled dose response trial of activated platelet supernatant, topical CT-102 in chronic, nonhealing diabetic wounds.	Wounds	EUA	1993
52	Knighton DR et al	Amputation prevention in a independently review at- risk diabetic population using a comprehensive wound care protocol.	Am J Surg	EUA	1990
55	Steed DL, Goslen JB, Holloway GA, Malone JM, Bunt TJ, Webster M	Randomized prospective double-blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers.	Diabetes Care	EUA	1992

Embora as fontes das publicações sejam diversificadas, a maioria dos estudos tem origem americana (12), seguindo da italiana (3). Em relação ao período de publicação, duas foram publicados na década de 80, 10 na década de 90 e 6 entre 2001 e 2006. Ressalta-se que não foi encontrado qualquer ensaios clínico de origem brasileira.

4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA

Tabela 2- Estudos incluídos para a revisão sistemática conforme o tipo de investigação, São Paulo - 2006 - 2007

Tipo de investigação	Estudos	Total	
		N	%
Ensaio clínico controlado randomizado	E06, E13, E25, E29, E32, E50, E55	7	39,0
Ensaio clínico controlado não randomizado	E14	1	5,5
Ensaio clínico não controlado	E15, E34	2	11,0
Ensaio clínico transversal	E36, E39, E49	3	17,0
Estudo de coorte retrospectivo	E31, E44	2	11,0
Estudo caso- controle	E47	1	5,5
Estudo de resultado terapêutico	E30, E52	2	11,0
Total		18	100

Dos 18 estudos sob análise, 7 (39%) utilizaram a investigação do tipo ensaio clínico randomizado. O ensaio clínico transversal aparece em segundo lugar com 3 estudos (17%).

Quadro 7- Estudos segundo o tamanho da amostra total e por grupo experimental e controle, São Paulo - 2006 - 2007

Estudo	Amostra		Total
	Experimental	Controle	Nº feridas
E06	19	21	40
E13	7	7	14
E14	27	26	53
E15	—	—	24
E25	42	44	86
E29	13	11	24
E30	—	—	355
E31	6.252	20.347	26.599
E32	17	9	26
E34	—	—	71
E36	27	27	27
E39	33	33	33
E44	82	4	86
E47	2.811	1.019	3.830
E49	27	27	27
E50	49	21	70
E52	—	—	124
E55	7	6	13

Dos 18, dois apresentaram amostras maiores: E31, estudo de coorte retrospectivo e multicêntrica, com 26.599 pacientes; e o E47, estudo de caso-controle multicêntrico, com 3.830 pacientes. Nos estudos E15, E30, E34, e E52 não houve grupo controle.

A seguir, a Tabela 3, apresenta as variáveis dependentes controladas pelos autores no processo de cicatrização de feridas encontradas nos estudos avaliados.

Tabela 3- Estudos segundo o controle das variáveis intrínsecas e extrínsecas das feridas crônicas, São Paulo - 2006 - 2007

Nº E	Idade	Etiologia da úlcera	Doenças associadas	Tempo da lesão	Tipo de tratamento prévio	Infecção	Tratamento multi profissional	Cuidador (quem realiza)	Total	
									N	%
E 06	X	X	X	X		X	X	X	7	87,5
E 13	X	X	X	X			X		5	62,5
E 25	X	X	x	X	X	X	X	X	8	100,0
E 29	X	X	X	X		X	X	X	7	87,5
E 32	X	X	X	X		X	X	X	7	87,5
E 50	X	X	X	X		X	X		6	75,0
E 55	X	X	X	X		X	X	X	7	87,5
E 14	X	X	X	X		X	X	X	7	87,5
E 15	X	X	X	X		X	X	X	7	87,5
E 30		X	X	X	X	X	X	X	7	87,5
E 31	X	X	X	X	X	X	X	X	8	100,0
E 34	X	X	X	X		X	X	X	7	87,5
E 36	X	X	X	X	X	X	X	X	8	100,0
E 39	X	X	X	X	X	X	X		7	87,5
E 44	X	X	X	X		X	X	X	7	87,5
E 47	X	X	X	X		X	X	X	7	87,5
E 49	X	X	X	X	X	X	X		7	87,5
E 52	X	X	X	X		X	X	X	7	87,5
Total	17 (94,5%)	18 (100%)	18 (100%)	18 (100%)	06 (33,3%)	17 (94,5%)	17 (94,5%)	14 (78%)		

Verifica-se que as variáveis mais freqüentemente controladas foram: doenças associadas, tempo prévio de lesão e a etiologia da úlcera

crônica, que ocorrem em todos os estudos. Apenas os estudos E25, E31 e E36 controlaram todas as variáveis. O tipo de tratamento tópico prévio foi o menos controlado, ocorrendo em apenas 6 estudos.

Quadro 8- Estudos segundo o método de obtenção do PRP e sua concentração. São Paulo, 2006 - 2007

Nº E	Método de obtenção do PRP	Concentração
E 06	Centrífuga portátil – utiliza 20 ml de sangue	---
E 13	Centrífuga – utiliza 45 ml de sangue	---
E 25	Centrífuga – utiliza 70ml de sangue	$2 \times 10^9 / \text{ml}$
E 29	Cita E34	---
E 32	Realizado por <i>Curative Technology</i> – não descreve o método	---
E 50	CT-102 (<i>Curative Technology</i>)	0,01; 0,033; 0,1
E 55	CT-102 (<i>Curative Technology</i>)	$10^9 / \text{mm} - 1:100 = 0,01$
E 14	Centrífuga – o volume depende do tamanho da ferida	$1,5 - 2,0 \times 10^{12} / \text{l}$
E 15	Aférese (<i>Haemonetics</i>)	$> 3 \times 10^{11}$
E 30	Procuren - cita E34 (<i>Curative Technology</i>)	---
E 31	Não descreve	---
E 34	Centrífuga - utiliza 60 ml de sangue associado a colágeno microcristalino	$10^9 / \text{ml}$
E 36	Cita E34	---
E 39	Centrífuga (<i>GPS –Biomet</i>) - utiliza 60 ml de sangue	$1,6 \times 10^6 / \text{mcl}$
E 44	Cita E34 - utiliza de 120 a 240 ml de sangue	---
E 47	Não descreve	---
E 49	Centrífuga – utiliza 60 ml de sangue	$10^9 / \text{ml}$
E 52	Procuren – cita E34	---

Quanto a descrição do método de obtenção do PRP, os estudos E29, E30, E36 e E44 citaram a metodologia descrita no E34, onde se utiliza um volume de 60ml de sangue centrifugado, obtém-se o PRP e, neste, acrescenta-se colágeno microcristalino, para facilitar a aplicação tópica. Esta combinação foi, posteriormente, denominada Procuren®, sendo produzida pela *Curative Technology*, mesma empresa que realizou o estudo E34.

O PRP denominado CT-102, também foi desenvolvido pela *Curative Technology*, onde neste o sangue é homólogo e sofre processo de congelação prévio. A maioria dos estudos mencionou a *Curative Technology* na descrição do método de obtenção.

Apenas um estudo descreveu o a aférese (E15), e três não o descreveram o método de obtenção do PRP.

Dez dos 18 estudos não mencionaram a concentração plaquetária. Os estudos E50 e E55 descreveram o mesmo método com a mesma concentração. Nos demais não há um padrão quanto a concentração ou à forma de apresentação do PRP(mm, ml, l).

Quadro 9- Estudos segundo a características do curativo usado nos pacientes do grupo experimental e controle, São Paulo - 2006 - 2007

Nº E	Periodicidade da troca de curativo	Tempo de contato do PRP com a ferida	Cobertura associada ao PRP	Tempo máximo de cicatrização com PRP	Tipo de ferida	Cobertura do grupo controle	Cobertura no intervalo das trocas do curativo com PRP
E 06	2 x sem	3 ou 4 dias	Espuma absorvente	12 sem	Úlcera diabética	Gel salino	
E 13	1 x sem			05 sem	Úlcera diabética	Curativo padrão	
E 25	2 x sem		Terapia compressiva	09 meses	Úlcera venosa	Placebo	
E 29	2 x dia	12 horas	Colágeno microcristalino	8.6 sem	Úlcera diabética	Placebo	Sulfadiazina de prata
E 32	2 x dia	24 horas	Gaze com petrolatum	12 sem	Úlcera crônica	Solução salina	
E 50	1 x dia			20 sem	Úlcera diabética	Solução salina	
E 55	2 x dia	12 horas	Gaze + soro fisiológico	20 sem	Úlcera diabética	Solução salina	Soro fisiológico + gaze
E 14	2 x sem	48-72 horas (intercalava outra cobertura)	Gaze vaselinada	15 sem	Úlcera crônica	Ac. Hialurônico + colágeno	
E 15	1 x sem	72 horas o 1º curativo, seguido de 1 x sem	Terapia compressiva	14 meses	Úlcera diabética		Curativo oclusivo
E 30	12 horas	12 horas		10 sem	Úlcera crônica		Soro fisiológico ou solução antimicrobiana
E 31				20 sem	Úlcera diabética		
E 34	12 horas	12 horas	Gaze com petrolatum	10.63 sem	Úlcera crônica		Sulfadiazina de prata
E 36	12 horas	12 horas	Gaze com petrolatum	22 sem	Úlcera crônica		Sulfadiazina de prata
E 39	7 dias	7 dias (uma aplicação a cada 2 sem)	Gaze com petrolatum	11.15 sem (média)	Úlcera crônica		
E 44	12 horas	12 horas		15.8 sem (média)	Úlcera diabética		Soro fisiológico ou solução antimicrobiana
E 47	12 horas	12 horas	Gaze com petrolatum		Úlcera crônica		Soro fisiológico
E 49	12 horas	12 horas	Gaze	19 sem	Úlcera crônica	Sulfadiazina de prata	Sulfadiazina de prata
E 52	12 horas	12 horas	Gaze + gaze com petrolatum		Úlcera diabética		Solução antimicrobiana

* coloração cinza: características não foram citadas nos estudos.

A única característica comum encontrada em todos os estudos foi o tipo de ferida tratada seguida pela periodicidade da troca do curativo, cuja descrição estava ausente apenas no E31.

A gaze com petrolatum foi cobertura mais citada (E32, E34, E36, E39, E47 e E52).

4.3 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE E DE EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Quadro 10- Estudos quanto a Avaliação do Grau de Recomendação e Evidência (EAGRE), São Paulo - 2006 - 2007

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos terapêuticos
A	1 a	E06, E13, E25, E29, E32, E50, E55
	1 b	
	1 c	
B	2 a	E14, E15, E31, E34, E36, E39, E49 E30, E52
	2 b	
	2 c	
	3 a	
C	4	E47, E44
D	5	

Segundo a EAGRE, dos 18 estudos mencionados nesta RS, 7 são fortemente recomendados (E06, E13, E25, E29, E32, E50 e E55) com nível de evidência 1b. A maioria dos estudos (9) encontra-se no grau B, com recomendação moderada, estando 7 deles nível 2b (E14, E15, E31, E34, E36, E39, E49).

Quadro 11- Pontuação dos estudos do tipo ensaio clínico randomizado segundo a Escala da Jadad, São Paulo – 2006 - 2007

Nº E	Randomização	Cegamento	Exclusão / Abandono	Pontuação
E 06	02	02	01	05
E 13	02	01	00	03
E 25	02	01	01	04
E 29	02	02	01	05
E 32	02	01	01	04
E 50	02	01	01	04
E 55	01	01	01	03

Dentre os 7 ensaio clínicos controlados randomizados, após a avaliação por meio da Escala de Jadad, 2 apresentaram pontuação máxima (E06 e E29) e 3 com 4 pontos (E25, E32 e E50).

Ressalta-se que o método de randomização mais utilizado foi por meio de envelope lacrado (E13, E29, E32 e E25). Nos demais estudos, descreveram-se o programa eletrônico de randomização, fornecido pela *Curative Technology* (E50), e escala eletrônica (E06).

Os estudos E13, E25, E32, E50 e E55 não descreveram o método de cegamento, citando apenas que era duplo-cego. No estudo E06, embora o produto utilizado no grupo controle não fosse semelhante ao PRP (gel salino), descreveu que após a randomização, o centro de investigação direcionava o paciente para o tratamento com alguma pessoa que não fizesse parte do estudo ou com qualquer outra etapa do tratamento. Essa mesma pessoa era responsável pela documentação dos dados da ferida (foto, mensuração, etc.).

O estudo E29 descreveu que ambos os grupos realizavam a coleta de sangue e o laboratório produzia o placebo com características semelhantes às do PRP (cor, odor e consistência) e entregavam ao paciente.

Quadro12- Escala de avaliação do controle das variáveis - EACV. São Paulo, 2006 - 2007.

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos
A	A1+ A1-	E06, E25, E29, E32, E55 E13, E50
	A2+ A2 -	
	A3 + A3 -	
B	B1+ B1-	E14, E15, E31, E34, E36, E39, E49 E30, E52
	B2+ B2 -	
	B3 + B3 -	
	B4 + B4 -	
C		E47, E44
D		

Os estudos E06, E25, E29, E32, E55 e E55 são classificados como A2+. Os estudos E13 e E50 são classificados como A2- por não controlarem 85% das variáveis.

Nos estudos com grau de recomendação B, os E14, E15, E31, E36, E39 e E49 controlaram as variáveis.

Quadro 13- Classificação dos estudos segundo a EAGRE, EAVC, Escala de Jadad, e o desfecho, São Paulo, 2006 - 2007

Nº E	Nível de evidência	EACV	Jadad	Favorável ao PRP
E 06	1 b	A2+	05	Sim
E 13	1 b	A2-	03	Sim
E 25	1 b	A2+	04	Não
E 29	1 b	A2+	05	Sim
E 32	1 b	A2+	04	Não
E 50	1 b	A2-	04	Sim
E 55	1 b	A2+	03	Sim
E 14	2 b	B2+		Sim
E 15	2 b	B2+		Sim
E 30	2 c	B3+		Sim
E 31	2 b	B2+		Sim
E 34	2 b	B2+		Sim
E 36	2 b	B2+		Sim
E 39	2 b	B2+		Sim
E52	2 c	B3+		Sim
E49	2 b	B2+		Sim
E44	4	C		Sim
E47	4	C		Sim

Os estudos E 06 e E29 apresentaram uma forte evidência, por meio da Escala de Jadad, foram fortemente recomendado, por meio da EACV, e os grupos experimentais mostraram resultados positivos com o uso de PRP quando comparados com o grupo controle. Já os estudos E25 e E32 não apresentaram resultados positivos com o uso do PRP e foram classificados como fortemente recomendados .

Tabela 4- Distribuição dos estudos segundo a o desfecho nos grupos controle e experimental. São Paulo, 2006 – 2007

Nº estudos	PRP				Controle				Total
	Ferida cicatrizada / Ferida não cicatrizada				Ferida cicatrizada / Ferida não cicatrizada				
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
E06	13	68,4	6	31,5	9	42,8	12	57,1	40
E55	5	71,4	2	28,6	1	16,6	5	83,3	13
E50 *	12	80,0	3	20,0	6	28,6	15	71,4	70
E50 **	8	61,5	5	38,4					
E50 ***	11	52,4	10	47,6					
E32	3	33,3	6	66,6	4	23,5	13	76,5	26
E25	34	77,3	10	22,4	33	78,6	9	21,4	86
E29	17	81,0	04	19,0	2	15,4	11	84,6	34
E13	5	71,4	2	28,6	2	28,6	5	71,4	14
Total	108	69,3	48	30,7	57	44,9	70	55,1	283

*E50 utilizando PRP 0,01; **E50 utilizando PRP 0,033; ***E50 utilizando PRP 0,1

Os estudos E50 (0,01) e E29 foram os que apresentaram melhores resultados no grupo experimental, obtendo 80% e 81% de feridas cicatrizadas respectivamente. Os estudos E50 (0,1), E32 e E25 não mostraram diferenças estatísticas significantes entre os grupos, controle e experimental.

Das 156 feridas tratadas com PRP, 108 (69,3%) cicatrizaram mais rapidamente quando comparadas com aquelas que não foram tratadas com PRP (48/ 30,7%). Em relação ao grupo controle, das 127 feridas acompanhadas, 70 (55,1%) não cicatrizaram.

4.4 METANÁLISE

4.4.1 Metanálise assumindo efeito fixo

Tabela 5- IC (95%) dos desfechos dos estudos conforme o grupo e quando assumindo-se homogeneidade, São Paulo – 2006 -2007

Nº estudo	PRP		Controle		IC (95%)
	Cicatrizadas	Tratadas	Cicatrizadas	Tratadas	
E06	13	19	9	21	0,57 – 6,47
E55	5	7	1	6	1,20 – 520,73
E50 (0,01)	12	15	6	21	1,28 – 19,53
E50 (0,03)	8	13	6	21	0,80 – 13,79
E50 (0,1)	11	21	6	21	1,16 – 18,09
E32	3	9	4	17	0,37 – 15,81
E25	34	44	33	42	0,11 – 0,67
E29	17	21	2	13	5,71 – 382,37
E13	5	7	2	7	0,61 – 63,53
Total	108	156	69	169	1,20 – 3,14

Figura 6 - Estudos com grau de recomendação A segundo a taxa de cicatrização assumindo homogeneidade entre os grupos, São Paulo - 2006 - 2007

Na Figura 6, os estudos E55, E50 (0,01), E50 (0,1), E25 e E29 mostram que a taxa de cicatrização das feridas randomizadas no grupo experimental teve efeito positivo e significativo para a promoção do evento cicatrização, quando comparadas com o grupo controle. Os estudos E06, E50 (0,03), E32 e E13 mostram que não houve diferença na cicatrização com a utilização de PRP quando comparado com o grupo controle.

Quando os resultados são agrupados, a metanálise mostra que a tendência em ocorrer a cicatrização, com o uso do PRP, é maior que a do grupo controle, pois o diamante não encosta no eixo vertical.

4.4.2 Metanálise assumindo efeito aleatório

Tabela 6 - IC (95%) dos desfechos dos estudos conforme o grupo e quando assumindo-se homogeneidade, São Paulo – 2006 -2007

Nº estudo	PRP		Controle		IC (95%)
	Cicatrizadas	Tratadas	Cicatrizadas	Tratadas	
E06	13	19	9	21	0,78 – 10,57
E55	5	7	1	6	0,83 – 186,29
E50 (0,01)	12	15	6	21	2,05 – 48,55
E50 (0,03)	8	13	6	21	0,92 – 17,30
E50 (0,1)	11	21	6	21	0,76 – 9,85
E32	3	9	4	17	0,27 – 9,65
E25	34	44	33	42	0,33 – 2,57
E29	17	21	2	13	3,64 – 150,02
E13	5	7	2	7	0,61 – 63,53
Total	108	156	69	169	1,84 – 7,41

Figura 7 - Estudos com grau de recomendação A segundo a taxa de cicatrização assumindo heterogeneidade entre os grupos, São Paulo - 2006 - 2007

Os estudos E50 (0,01) e E25 são os únicos em que o IC não passa pela linha vertical em nível 1, mostrando efeito significativo a favor do evento cicatrização. Nos demais estudos, o IC alcança o nível 1 não apresentando significância. Quando os estudos são agrupados, a metanálise mostra que a tendência em ocorrer a cicatrização com o uso do PRP continua maior que a do grupo controle mesmo sob efeito aleatório.

4.4.3 Metanálise assumindo efeito aleatório de estudos realizados úlceras diabéticas

Tabela 7 - IC(95%) dos desfechos dos estudos realizados com úlceras diabéticas, conforme o grupo e quando combinados, assumindo heterogeneidade, São Paulo – 2006 -2007

Nº estudo	PRP		Controle		IC (95%)
	Cicatrizadas	Tratadas	Cicatrizadas	Tratadas	
E06	13	19	9	21	0,78 – 10,57
E55	5	7	1	6	0,83 – 186,29
E50 (0,01)	12	15	6	21	2,05 – 48,55
E29	17	21	2	13	3,64 – 150,02
Total	47	62	18	61	2,94 – 20,31

Figura 8 - Estudos em úlceras diabéticas tratadas com PRP versus placebo, segundo a taxa de cicatrização assumindo heterogeneidade entre os grupos, São Paulo - 2006 - 2007

Ao analisarem-se os IC dos estudos que trataram pacientes com feridas diabéticas com PRP, verifica-se que os estudos E29 e E50 (0,01) apresentaram resultados estatisticamente significantes a favor da intervenção, corroborando os resultados da Figura 7 e Tabela 6. Além disso, quando a metanálise é realizada, mantêm-se os resultados positivos do tratamento com PRP.

4.4.4 Metanálise assumindo efeito aleatório em estudos realizados com CT-102

Tabela 8 - IC(95%) dos desfechos dos estudos realizados com CT-102, conforme o grupo e quando combinados, assumindo heterogeneidade, São Paulo - 2006 -2007

Nº estudo	PRP		Controle		IC (95%)
	Cicatrizadas	Tratadas	Cicatrizadas	Tratadas	
E55	5	7	1	6	0,83 – 186,29
E50 (0,01)	12	15	6	21	2,05 – 48,55
Total	17	22	7	27	2,70 – 41,40

Figura 9 - Estudos em úlceras diabéticas tratadas com CT-102 versus placebo segundo a taxa de cicatrização assumindo heterogeneidade entre os grupos, São Paulo - 2006 - 2007

Ao analisarmos os dois IC dos estudos que trataram pacientes portadores de úlceras diabéticas com CT-102, verifica-se que o estudo E55 não apresenta resultados significantes a favor da intervenção pois passa pelo nível 1. O E50 (0,01) como já visto nos dados anteriores, apresenta resultados significativos a favor do CT-102. Além disso, quando a metanálise

é realizada, os resultados positivos ao tratamento com CT-102 são mantidos.

A Tabela 8 e a Figura 9 mostram que, dentre os dois estudos acerca do tratamento de úlceras diabéticas utilizando CT-102, o E55 não apresenta resultados estatisticamente significativos a favor da intervenção, pois o IC passa pelo nível 1. como verificado anteriormante, o E50 (0,01) confirma os resultados significativos a favor do PRP, no grupo experimental. Ao serem analisados conjuntamente, mantêm-se os resultados positivos com esse tratamento.

5 DISCUSSÃO

Atualmente existem inúmeras opções para o tratamento tópico de feridas crônicas, o que aumenta a responsabilidade dos profissionais de saúde, principalmente os enfermeiros, quanto ao processo de seleção dos produtos disponíveis. Embora essa diversidade, a maioria deles carece de evidências quanto à sua eficácia para promover a cicatrização desse tipo de lesões. Nesse sentido, a proposta de buscar evidências sobre o uso do PRP, como terapia tópica em úlceras crônicas de perna, teve como finalidade contribuir para a tomada de decisão dos profissionais ao indicarem este tratamento aos seus pacientes. Embora, em nosso meio, ainda seja mais utilizado nas áreas de traumatologia e odontologia, seus resultados têm mostrado benefícios na consolidação de fraturas ósseas e na implantodontia, persistindo as discordâncias relacionadas à sua obtenção e concentração do produto final bem como seu custo.

Para buscar as evidências acerca desse tema, realizou-se uma revisão sistemática com 18 ensaios clínicos, selecionados a partir de metodologia padronizada pela Biblioteca Cochrane no Brasil, segundo consulta em bases eletrônicas de dados bem estabelecidas como a PubMed/ MEDLINE, onde foi encontrada a maioria dos estudos.

As pesquisas incluídas foram desenvolvidas em humanos portadores de feridas crônicas de diferentes etiologias : principalmente venosas e diabéticas, o que é compatível com a epidemiologia desse tipo de ferida crônica também em nosso meio. Essas foram publicadas principalmente na década de 90 e entre 2001 e 2006, mostrando que o panorama do desenvolvimento de pesquisas sobre a eficácia do PRP é ainda recente.

Em relação aos tipos de investigação dos 18 estudos incluídos, ressalta-se que mais de um terço deles, ou seja, 7 (39%) eram ensaios clínicos randomizados, o que não é pouco ao ser essa uma terapia bastante recente. Em todos eles os autores principais são médicos, havendo a presença de enfermeiros quando se tratam de estudos desenvolvidos por grupos multiprofissionais. Esta sim ainda é uma condição bastante freqüente entre enfermeiros, ou seja, a escassez ou quase ausência desses profissionais liderando ou realizando projetos dessa natureza. Cruz e Pimenta (2005) relatam que a enfermagem não dispõe de pesquisas em quantidade suficiente e com as características necessárias para sustentar a prática baseada em evidência, quanto mais fazê-las e, ainda mais com esse tipo de metodologia mais refinada.

No delineamento dos estudos, um aspecto fundamental relaciona-se ao tamanho da amostra, além de sua qualidade. Nesta RS, verificam-se amostras bastante reduzidas, com apenas dois ensaios

contendo mais de 3000 pacientes, ambos reunidos em mais de uma instituição (multicêntricos) e também realizados retrospectivamente.

A depender do objeto de investigação – como no caso de feridas crônicas – nem sempre é fácil desenvolver estudos simultaneamente em diferentes centros, por inúmeras razões dentre as quais destacam-se as características da população alvo, das equipes, dos serviços, dos tratamentos, dentre outras. Quanto a esses aspectos, em nosso meio, não somente as questões econômicas de financiamento de pesquisas dificultam o desenvolvimento de estudos multicêntricos, mas também o registro inadequado das ações, por parte dos profissionais de saúde, quase que inviabilizam a coleta de dados quando os estudos são retrospectivos.

Ao final, sempre podem ocorrer problemas com a generalização dos resultados. Segundo Fletcher e Fletcher (2006), há que se reduzir os erros ou vieses que tendem a produzir resultados que se afastam sistematicamente dos valores verdadeiros e interferem na validade dos estudos. Para reduzir tais vieses, torna-se necessário aplicar métodos adequados de condução e aferição que garantam que não somente cada membro da população tenha uma probabilidade igual (ou conhecida) de ser selecionado com a finalidade de produzir amostras semelhantes à população de origem, como também haja um controle adequado de variáveis do estudo. O ideal é saber onde e como procurar pelo viés e o que pode ser feito, ainda durante a fase de projeto, e determinar se está de fato presente

e qual seu tamanho provável e, então decidir se é suficientemente importante para modificar as conclusões do estudo.

A terapia tópica realizada por meio do PRP - concentrado autólogo de plaquetas em um pequeno volume de plasma, onde são encontrados os fatores de crescimento, por meio da liberação pelas plaquetas – até o momento, não dispõe de normas, diretrizes ou mesmo consensos acerca da concentração mínima plaquetária necessária bem como do método para sua obtenção, o que foi confirmado nesta RS.

No Brasil, a ANVISA estabelece que um concentrado de plaquetas, obtido por meio da aférese, deve conter pelo menos 3×10^{11} em um volume mínimo de 200ml; enquanto um concentrado de plaquetas, a partir do sangue total, $5,5 \times 10^{10}$ em 50-70 ml (para transfusão).

Quanto aos métodos de obtenção, por meio de plasmaférese, é possível programar o volume e a concentração plaquetária desejados e garantir ao paciente que apenas esta parte será extraída, pois os glóbulos vermelhos são transfundidos no paciente após a obtenção do PRP. Embora com o uso de centrífugas, essa programação não seja possível, atualmente esse método é o mais utilizado devido à facilidade do manuseio. Segundo Vendramin et al. (2005), a concentração plaquetária obtida por esse método depende do tempo e da força de centrifugação, ou seja, cada centrífuga concentra valores plaquetários diferentes. Quando se utiliza esse dispositivo, o resultado final de PRP obtido é cerca de 1,2 ml por tubo, tornando-se uma

das dificuldades quando se destina a aplicações em áreas extensas. Nestes casos o método de aférese seria o mais adequado, à medida que permite obter cerca de 200ml de PRP, em um único processo.

Infelizmente, mesmo após as análises dos estudos incluídos nesta RS, torna-se praticamente impossível estabelecer um padrão no que diz respeito à concentração plaquetária no PRP que poderia ser considerada suficiente, embora o estudo de Holloway et al.(1993)– E50, sugira que a concentração plaquetária é um fator importante na cicatrização de feridas. Nesta RS, somente os estudos de Steed et al (1992) e Holloway et al (1993) - E55 e E50 (0,01) respectivamente - realizado basicamente pelos mesmos autores, quando submetidos à metanálise, permitiram recomendar o PRP, na forma de CT- 102, para o tratamento de úlceras diabéticas, com resultados favoráveis à cicatrização (IC95% de 2,70 – 41,40). Tais resultados podem contribuir para a replicação de novos estudos incluindo outros tipos de feridas crônicas bem como para o estabelecimento futuro do tipo e concentração adequados de PRP.

Os ensaios clínicos randomizados são considerados os melhores tipos de investigação, segundo os centros de prática baseada em evidências, proporcionando as melhores evidências científicas para a prática clínica. Mesmo assim, exigem avaliação de sua qualidade, no que se refere a determinadas condições - processo e tipo de randomização, forma de cegamento, tipos e quantidade de perdas ao longo da experimentação e

controle de variáveis - para poderem gerar recomendações para a prática clínica, uma vez atestada, pelo menos, sua validade interna.

Conforme metodologia aqui empregada, a Escala de Jadad (1996) considera os critérios de randomização, cegamento e exclusões ou perdas de participantes com vistas a minimizar os vieses de seleção. Nesta RS, todos os ensaios clínicos randomizados obtiveram escores ≥ 3 , caracterizando-os como de boa qualidade. Em relação aos vieses de confusão, o emprego da Escala de Avaliação de Controle das Variáveis (EACV) mostrou que cinco dentre os sete ensaios clínicos randomizados controlaram, pelo menos, sete dentre oito variáveis de influência sobre o desfecho primário – a cicatrização - sendo classificados com forte evidência. Ao serem associadas as características indicativas de melhor qualidade dos estudos e os seus desfechos, ainda analisados isoladamente, verificou-se que apenas os estudos de Holloway et al (1993) – E50 – e de Knighton et.al. (1990) - E29 - apresentaram resultados satisfatórios, obtendo cerca de 80% das feridas cicatrizadas com o uso do PRP.

Ressalta-se que dos 18 estudos incluídos nesta RS, quatro foram publicados por Knighton e seus colaboradores, ainda nas décadas de 80 e 90. Esse grupo foi o primeiro a relatar o uso de Fatores de Crescimento no tratamento de feridas, publicando, em 1982, um estudo experimental em coelhos em que utilizou o PDWHF (denominado *platelet derived wound healing formula*) no tratamento de lesões oculares (Knighton et al., 1982). Posteriormente, em 1986, realizaram um ensaio clínico não controlado

(E34), também utilizando o PDWHF agora em feridas crônicas de difícil cicatrização. Obtiveram o PRP por meio da centrifugação de 60 ml de sangue, acrescentando o colágeno microcristalino. Por este ter sido o primeiro a relatar o uso de PRP em feridas, alguns autores (E30 e E44) têm utilizado o mesmo método no desenvolvimento de suas pesquisas. Depois de quatro anos, o mesmo grupo publicou “a primeira evidência da ação local dos FC em promoverem a cicatrização de feridas de difícil cicatrização por meio de um ensaio clínico randomizado”, segundo os próprios autores. A afirmação foi confirmada nesta RS, uma vez que o estudo (E29) foi classificado como fortemente recomendado. Nas limitações do estudo, os autores reconhecem que a amostra era pequena e que os grupos não foram estratificados antes da randomização, porém, comprovaram que esses fatores não interferiram nas conclusões do ensaio, por meio de análises estatísticas refinadas. Os demais estudos (E36 e E52), embora fazendo parte dos ensaios levantados não mostraram forte evidência.

Os autores Holloway e Steed são responsáveis por dois ensaios randomizados com forte evidência, publicados em 1992 (E55) e 1993 (E50), respectivamente, em que utilizaram o CT-102 no tratamento de feridas diabéticas, conforme já mencionado antes. No segundo, os autores estudaram o PRP em três concentrações diferentes, porém sem descreverem como foram feitas as diluições, apenas no caso de 1:100 (0,01). Não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos controle (placebo) e aqueles que usaram as concentrações 0,1 e 0,033; mas estas diferenças foram obtidas para o grupo com a concentração

0,01, mostrando resultados favoráveis ao CT-102 ($p=0,01$). No E55, os autores randomizaram os pacientes portadores de pé diabético e os trataram com CT-102 na concentração de 0,01, e os resultados foram também favoráveis ao grupo experimental ($p<0,05$). Os autores destacaram, ainda, a importância de um programa multidisciplinar agressivo de cuidados de feridas, que incluiu a participação ativa dos pacientes, todos beneficiados, mesmo aqueles que utilizaram a solução salina.

O estudo E32, de Krupski et al (1991), avaliou a eficácia do PDWHF em 26 feridas de etiologia distinta e de difícil cicatrização. Com resultados desfavoráveis no grupo experimental, os autores reconheceram o contraste com os estudos prévios, descrevendo a amostra reduzida como principal limitação. Ressaltam que, se de um lado não podem considerar o PDWHF como inadequado para o uso no tratamento de feridas crônicas, de outro não podem recomendá-lo como terapia de escolha, ao mostrar-se indiferente quanto à eficácia terapêutica. Na época, acreditavam ainda que o PDWHF não deveria ser indicado como tratamento de feridas em idosos diabéticos desvascularizados, até que seu custo fosse acessível comercialmente.

O estudo E25, de Stacey et al (2000) avaliaram a eficácia do PRP, após a congelação, como terapia tópica em 86 úlceras crônicas. Os resultados não mostraram diferença significativa entre os grupos controle e experimental ($p=0,37$). Reconhecem que na maioria dos estudos realizados com PRP, a frequência de troca do curativo é em torno de 24 horas, e neste

estudo a troca foi realizada 2 vezes por semana. Este período de troca foi adotado pelos autores uma vez que neste tipo de ferida é necessário a associação de terapia compressiva, a qual não é realizada adequadamente pelos pacientes, impossibilitando a troca do curativo em casa. Sugerem que o uso de PRP não deve ser utilizado com terapia tópica de úlceras venosas segundo o método de utilizado.

Em estudo mais recente, Saldamacchia et al (2004) - E13 – também com pacientes diabéticos, obtiveram resultados favoráveis ao uso do PRP. Utilizando PRP versus curativo padrão durante cinco semanas, os pacientes apresentaram redução da área da ferida de, pelo menos, 50% ou cicatrização total em 71% e 29%, respectivamente. Embora tenham reconhecido que a amostra era pequena, relataram não haver diferenças entre os grupos. Desse modo, concluíram que o PRP não só acelerou a cicatrização como também previniu a amputação de membros, tão comum nessa clientela.

Similarmente a essa investigação, Driver et al (2006) - E06 – também alcançaram resultados favoráveis com o uso do PRP em feridas diabéticas de membros inferiores, em seguimento de até 12 semanas. Nesse período, houve cicatrização de 13 dentre 19 feridas do grupo experimental comparativamente a 9 dentre 21 do grupo controle. O tempo médio de reparo foi menor para o grupo que utilizou PRP, sendo de 45 dias frente a 85 dias para o grupo controle. Os autores relatam que este foi o primeiro ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado na União

Soviética. Da mesma maneira, concluíram que o PRP é seguro e eficaz no tratamento de feridas diabéticas.

Na avaliação isolada de cada estudo, esta RS indicou, portanto, que cinco do sete ensaios randomizados controlados mostraram-se favoráveis ao uso tópico do PRP, resultado que se confirmou após a análise conjunta, isto é, quando submetidos a alguns modelos de metanálise, seja com efeitos fixos ou aleatórios.

Tendo-se discutido até aqui sobre a validade interna dos estudos, ressalta-se que a sua validade externa dependerá do julgamento pessoal dos profissionais, ratificando-a cada dia, à medida do consumo e aplicação na prática clínica.

Embora tenha sido possível desenvolver esta RS, incluindo a metanálise, este estudo foi permeado por algumas dificuldades e limitações.

Em primeiro lugar, poderia ter sido mais abrangente no âmbito das feridas crônicas incluindo, principalmente, as úlceras por pressão – tão importantes e incidentes em nosso meio – como as feridas agudas. Para tanto, seriam necessários além de outros pesquisadores, também maior disponibilidade de tempo – considerando-se que foram selecionados apenas 18 estudos dentre mais de 33.000 localizados. Além disso, quando se utilizaram descritores mais genéricos, como *wound healing* ou *foot ulcer*, recuperaram-se alguns estudos sobre úlceras por pressão, todos utilizando

fator de crescimento recombinante, considerado como critério de exclusão desta RS.

A RS deve incluir busca ampla usando-se descritores diferentes, segundo inúmeros autores (Nobre e Bernardo, 2006; Fletcher e Fletcher, 2006; Hulley et al., 2003). No entanto, neste estudo, talvez isso não fosse necessário. Quando o termo 'fator de crescimento derivado de plaquetas' é introduzido, recupera-se uma enorme variedade de estudos que não são de interesse, dificultando a seleção. Visto que os descritores dos estudos encontrados estão 'cicatrização de feridas' e 'plasma rico em plaquetas' (ou seus sinônimos), acredito que a estratégia de busca poderia ter sido realizada com um número menor de descritores e limitada a ensaios clínicos.

Esta RS seguida de metanálise permitiu conhecer não só os problemas existentes na construção e descrição dos estudos publicados, como também a necessidade e importância de se reconhecer a dificuldade de controle de inúmeras variáveis - fatores intrínsecos e extrínsecos - envolvidas ou relacionadas à cicatrização das feridas crônicas, como o estado nutricional, exames laboratoriais, protocolos de prevenção e tratamento, qualificação profissional e outras, além de fenômenos como a qualidade de vida dos pacientes e custo-efetividade, que poderiam ser indicados como desfechos secundários dos estudos, pelo menos, em edições futuras.

De acordo com o que foi mencionado e discutido antes, para minimizar alguns desses fatores – que, algumas vezes, podem constituir vieses de seleção, em estudos com objetos desta natureza - recomenda-se não só o desenvolvimento de mais ensaios clínicos randomizados, mas a melhora de sua qualidade ou validade interna, por intermédio da estratificação de variáveis, prévia à randomização dos grupos. Além disso, são necessários outros estudos com a aplicação do PRP em feridas de mesma etiologia, com padronização dos procedimentos envolvidos na terapia tópica (como limpeza, tipo de cobertura, periodicidade de troca, dentre outras). Certamente, a apresentação das análises estatísticas acerca da homogeneidade entre os grupos é fundamental para a avaliação de sua equivalência e comparabilidade.

A efetividade do PRP no tratamento de feridas crônicas, embora tenha mostrado resultados positivos na taxa de cicatrização, não pode ser considerada um fator isolado, uma vez que todos os estudos incluídos realizaram um programa de tratamento multiprofissional nos pacientes estudados. Com esses achados, acredita-se que o PRP, embora ainda esteja em estudo, será o tratamento de escolha na terapia tópica de feridas crônicas. Apesar de seu manuseio e /ou obtenção não seja tão acessível como os demais tratamentos, os profissionais que cuidam de feridas serão as pessoas chave nesse processo, permitindo que qualquer paciente possa ser beneficiado com seu uso.

Com base nos resultados obtidos nesta RS, é possível afirmar, com forte evidência, que a taxa de cicatrização de feridas crônicas de membros inferiores, em especial das diabéticas, é significativamente maior nos grupos tratados com PRP. Sendo assim, a hipótese inicial foi confirmada, segundo a qual, ao utilizarem-se os fatores de crescimento plaquetários no leito das feridas crônicas de membros inferiores, estes exerceram suas atividades angiogênicas e mitogênicas, dentre outras, e auxiliaram na cicatrização desses tipos de lesões. O PRP pode ser visto, portanto, como um método de tratamento eficaz no tratamento de feridas crônicas de membros inferiores, principalmente as diabéticas.

6 CONCLUSÃO

Esta RS, que incluiu 18 ensaios clínicos, mostrou evidências científicas de que o PRP promove a cicatrização de feridas crônicas de membros inferiores, principalmente diabéticas.

A maioria dos estudos foi encontrada na base PubMed (94,5%), foi publicados em inglês (94,5%) e incluiu amostras que variaram de 13 a 26599 feridas. As variáveis controladas com mais frequência foram: doenças associadas, tempo prévio de lesão e a etiologia da úlcera crônica, que apareceram em todos os estudos. Dentre os 18 estudos, 7 (39%) eram ensaios clínicos randomizados, fortemente recomendados e com nível de evidência 1b; cinco desses obtiveram pontuação de Jadad ≥ 3 e cinco obtiveram classificação A2+, segundo a EACV.

Na metanálise, realizada com 7 ensaios clínicos randomizados, os resultados mostraram IC95% de 1,20 a 3,14, assumindo-se efeito fixo; e IC95% de 1,84 a 7,41, assumindo-se efeito aleatório; ambas análises confirmando os resultados positivos do tratamento tópico com PRP.

Os mesmos resultados favoráveis foram alcançados ao realizar-se metanálise com 4 ensaios clínicos, nos quais trataram-se úlceras diabéticas com PRP, assumindo-se heterogeneidade com IC95% de 2,94 a 20,31.

Após metanálise com dois ensaios clínicos, utilizando CT-102 para o tratamento tópico de feridas diabéticas, ratificou os resultados positivos para o grupo experimental, com IC95% de 2,70 a 41,40.

Concluindo, esta revisão sistemática e metanálise mostram que há evidências científicas sobre os resultados favoráveis do uso do PRP em feridas crônicas de perna, principalmente as de etiologia diabética.

REFERÊNCIAS

Abreu ES, Marques MEA. Histologia da pele normal. In: Jorge SA, Dantas, SRPE. Abordagem multiprofissional no tratamento de feridas. São Paulo: Atheneu; 2003.p.17-42.

Anitua, E. Plasma rich growth factors: preliminary results of use in preparation of futures sites for implants. Int Oral Maxillofac Surg., 1999; 14:529- 51.

Atri SC et al. Use of homologous platelet factors in achieving total healing of recalcitrant skin ulcers. Surgery.; 1990, 108:508-512.

Bain BJ. Células sanguíneas: um guia prático. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

Borges EL. Tratamento tópico de úlcera venosa: proposta de uma diretriz baseada em evidências [tese]. São Paulo:Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2005.

Brown G et al., Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. N Engl J Med.,1989; 321(2):76-79.

Burgatti JC. Revisão sistemática sobre o uso de aventais cirúrgicos, conforme material de confecção, no controle da contaminação/infecção do sítio cirúrgico [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2007.

Caliri MHL, Marziale MHP. A prática de enfermagem baseada em evidências:conceitos e informações disponíveis online. Rev Latino Am Enf.,2000; 8(4):103-104.

Caliri MHL . A utilização da pesquisa na prática clínica de enfermagem: limites e possibilidades [tese –livre docência]. Riberão Preto: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2002.

Candido LC. Nova abordagem no tratamento de feridas. São Paulo: SENAC; 2001.

Cecil. Tratado de medicina interna. 19^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;1993.

Crovetti G et al. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. Transfus Apher Sci.;2004, 30:145-151.

Cruz DALM, Pimenta CAM. Prática Baseada em evidências, aplicada ao raciocínio diagnóstico. Rev Latino Am Enf.;2005, 13(3):415- 422.

Daly TJ. The repair phase of wound healing- re-epithelization and contraction. In: Kloth LC., McCulloch JM, Feedar JA. Wound healing: alternative in management. Philadelphia: Davis Company; 1990.

Dealey C. The care of wounds: a guide for nurses. 2^a ed. Malden: Blackwell; 2005.

Denser CPAC. Reprocessamento e reutilização de material odonto- médico-hospitalar de uso único: busca de evidências pela revisão sistemática de literatura científica [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2004.

Doucette MM, Fyling CP, Knighthon DR. Amputation prevention in a high risk population through comprehensive wound healing protocol. Arch Phys Med Rehabil.; 1989, 70:780-785.

Driver VR et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for treatment of diabetic foot ulcers. Ostomy Wound Manage; 2006, 56(6):68-87.

Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica: elementos essenciais.4^aed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Galvão CM, Sawada NO, Trevisan MA. Revisão Sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. *Rev Latino Am Enf.*; 2004, 12(3): 549-556.

Ganio C et al. The treatment of chronic nonhealing wounds using autologous platelet derived growth factors. *J Foot Ankle Surg.*;1993, 32(3):263-268.

Garg A, Valcanaia T, Stevão E. A utilização de plasma enriquecido de plaquetas (PEP) para aumentar o sucesso do enxerto ósseo, com finalidade implantodológica. *Rev Bras Implant.*; 1999, 6:49- 53.

Glover JL et al. A 4-year outcome-based retrospective study of wound healing and limb salvage in patients with chronic wounds. *Adv Wound Care.*; 1997, 10(1): 33-38.

Guyton A, Hall. *Fisiologia humana*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;2000.

Gogia PP. *Feridas: tratamento e cicatrização*. Rio de Janeiro: Revinter; 2003.

Gomes, MM. *Medicina baseada em evidência: princípios e práticas*. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso;2001.

Herdon DN, Nguyen TT, Gilpin B. Growth factors: local and systemic. *Arch Surg.*; 1993, 128:1227-1232.

Holloway GA et al. A randomized, controlled dose response trial of activated platelet supernatant, topical CT-102 in chronic, nonhealing diabetic wounds. *Wounds.*; 1993, 5(4):198-206.

Hulley C et. al. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. 2ªed. Porto Alegre: Artmed; 2003.

Jadad et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials*; 1996, 17:1-12.

Keyser JE. Diabetic wound healing and limb salvage in an outpatient wound care program. *South Med J.*; 1993, 86(3):311-317.

Knighton DR et al. Role of platelets and fibrin in the healing sequence. *Ann Surg.*; 1982, 4:379-87.

Knighton DR et al. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. *Ann Surg.*;1986, 204(3):322-330.

Knighton DR et al. Simulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet- derived wound healing formula. *Surg Gyn Obst.*; 1990, 170:56- 58.

Knighton DR et al. Amputation prevention in a independently review at- risk diabetic population using a comprehensive wound care protocol. *Am J Surg.*; 1990,160:466-471.

Krupski WC. et al. A prospective randomized trial of autologous platelet-derived wound healing factor for treatment of chronic non healing wounds: a preliminary report. *J Vasc Surg.*;1991, 14(4)526-536.

Kane DL. Chronic wound healing and chronic wound management. In: *Chronic wound care: a clinical source book for healthcare professionals*.4ªed. Malvern: HMP Cominications;2007, p.11-24.

Ksander G. The effect of platelet releasate on wound healing in animal models. *J Am Acad Dermatol.*;1990,22(5):781-91.

Krasner D, Kane D. Chronic wound care: a clinical source book for healthcare professionals. 2ªed. Wayne: Heath Management Publications; 1997.

Lamello, S.G. Suturas. In: Younes, R.N, Birolini, D. *Bases fisiopatológicas da cirurgia*. São Paulo: Lemar; 1999.

Lee R et al. *Wintrobe: hematologia clínica*. São Paulo: Manole; 1998.

Lenharo A, Mendonça, RG. PRP. In Bezerra JB, Lenharo A. Terapia clínica avançada em implantodontia. São Paulo: Artes Médicas; 2002, p. 77- 104.

Lind M. Growth factor stimulation of bone healing: effects on osteoblasts, osteomyelitis and implants fixation. Acta Orthop Scand.;1998, 69:1-37.

Margolis DJ et al. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcer. Diabetes Care.;2001, 24(3):483-488.

Marx RE. Platelet- rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? Int J Oral Implant.;2001, 10(4):225- 228.

McAleer JP, Kaplan E, Persich G. Efficacy of concentrated autologous PDGF in chronic lower- extremity wounds. J Am Podiatr Med Assoc.; 2006, 96(6):482-488.

McGrath MH. Peptide growth factors and wound healing. Clin Plast Surg.;1990,17(3):421-36.

Mazzucco L et al. The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. Transfusion;2004, 44:1013-1018.

Meneghin P, Vattimo MFF. Fisiologia do processo cicatricial. In: Jorge SA, Dantas SRPE. Abordagem multiprofissional no tratamento de feridas. São Paulo: Atheneu; 2003.p.31-42.

Nobre MRC, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte I – questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras.;2003,49(4)445-449.

Nobre MRC, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte II – buscando as evidências em fontes de informação. Rev Assoc Med Bras.;2004a,50(1)104- 8.

Nobre MRC, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte III – avaliação crítica das informações de pesquisas clínicas. Rev Assoc Med Bras.;2004b, 50(2)221- 228.

Nobre MRC, Bernardo WM. Busca de evidências em fontes de informação científica. In: Prática clínica baseada em evidência. São Paulo: Elsevier; 2006. P.43-57

Oliveira. Hematologia clínica. Rio de Janeiro: Atheneu; 1985, p.467-85.

Oliveira SL. Tratado de metodologia científica. São Paulo: Pioneira; 2001.

Oliveira AS. Uso de PVP-I tópico em feridas agudas e crônicas: revisão sistemática da literatura [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem , Universidade de São Paulo; 2004.

Okan et al. The role of moisture balance in wound healing. Adv Skin Wound Care.; 2007, 20(1): 39-53.

Pierce G. Detection of platelet- derived growth factor in actively healing human wounds treated with recombinant PDGF- BB and Absence of PDGF in chronic nonhealing wounds. J Clin Invest.;1995,96:1336-1350.

Reutherdal C et al. Tissue localization of beta receptors for platelet- derived growth factor and platelet- derived growth factor- B chain during wound repair in humans. J Clin Invest.;1993,91:2065-75.

Rey L. Planejar e Redigir trabalhos científicos. São Paulo: Edgard Blücher;1987.

Robson M et al. Recombinant human platelet- derived growth factor- BB for the treatment of chronic pressure ulcers. Ann Plast Surg.;1992,29(3):193-201.

Saba A et al. Topical platelet- derived growth factor enhances wound closure in the absence of wound contraction: an experimental and clinical study. Ann Plast Surg.,2002, 49(1)62-66.

Saldamacchia G et al. Uso del gel di piastrine autologo per la cura delle ulcere del piede diabetico. Giornale Italiano di Diabetologia e Metab.;2004, 24:103-105

Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 1ªed. São Paulo: Artes Médicas; 1998.

Santana ME. Fístula faringocutânea após laringectomia total: revisão sistemática e implicações para a enfermagem [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo;2004.

Santos VLCGS. Avanços tecnológicos no tratamento de feridas e algumas aplicações em domicílio. In: Duarte YAO, Diogo MJD. Atendimento domiciliar: um enfoque gerontológico. São Paulo: Atheneu; 2000, p.265-306.

Singer A, Clark Ri. Mechanisms of disease: cutaneous wound healing. N Engl J Med.; 1999, 341(10):738-746.

Schultz GS et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. Wound Rep Reg.; 2003, 11(1):1-28.

Stacy MC et al. Randomized Double-blind placebo controlled trial of topical autologous platelet lysate in venous ulcer healing. Eur J Vasc Endovasc Surg., 2000,19:296-301.

Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet- derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. J Vasc Surg.;1995, 21(1):71-81.

Steed DL et al. Randomized prospective double-blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers. Diabetes Care.; 1992, 15(11):1598-1604.

Vale GNVB. Plasma rico em plaquetas: Aplicação na odontologia: revisão bibliográfica [monografia]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002.

Verrastro T. Hemostasia. In: Lorenzi TF, Netsow. Hematologia e hemoterapia: fundamentos da morfologia, fisiologia, patologia e clínica. São Paulo: Atheneu; 1996, p.181-91.

Vigo KO. Prevenção de complicações nos pés de pessoas com diabetes mellitus: uma abordagem na prática baseada em evidências [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2005.

Vendramin FS et al. Plasma rico em plaquetas e fatores de crescimento: técnica de prepare e utilização em cirurgia plástica. Rev Col Bras Cir.; 2005, 33(1): 24-28.

Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. J Oral Maxillofac Surg.;1997;55:1294-9.

Wieman J, Smiell J, SU Y. Efficacy and safety of topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor- BB in patient with chronic neuropathic diabetic ulcers. Diab Care.;1998, 21(5):822-828.

APÊNDICE A

INSTRUMENTO DE COLETA DOS DADOS

Número do artigo (cód)_____ Fonte consultada_____

1.Título: _____

2.Revista:_____ Ano_____ Vol_____

Nº _____ Pág_____ Idioma _____

3. Autores:_____

3.1 Formação (do autor principal)_____ Local de atuação_____

4. Tipo de estudo:_____

5. Objetivos:_____

6.Amostra:_____ Sexo _____ Idade_____

7. Escopo:_____

8. Tipo de intervenção:_____

9.Desenho metodológico:_____

10. Resultados: _____

11.Conclusões:_____

Código/ autor tipo de estudo/ ano / amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E 34 Knighton DR, et al Ensaio clínico não controlado 41 pacientes com 71 feridas crônicas 1986	Testar a eficácia do PDWGF e sua a estimulação na reparação tecidual de feridas de difícil cicatrização.	- Foi realizado curativo diário com PDWHF + gaze com petrolatum + gaze estéril de algodão por 12 horas intercalando com sulfadiazina de prata por 12 horas.	- Avaliação da cicatrização.	-50% de epitelação em 4,53 semanas; 80% em 7,15 semanas e 100% em 10,63 semanas. - recidiva: 11% dos pacientes / 7% das feridas. -tamanho inicial da ferida e tempo de início da aplicação do PDWGF correlacionaram-se com a epitelação total ($p>0,01$). - sem efeitos deletérios
Conclusão: o PDWHF é eficaz, seguro e custo efetivo para estimular a reparação de feridas de difícil cicatrização.		Nível de evidência: 2 B	Qualidade do estudo (Escala Jadad)= 00	

Código/ autor	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
----------------------	------------------	---------------	----------------------------	-------------------

tipo de estudo/ ano / amostra				
E 36 Doucette MM, Fylling C, Knighton DR Ensaio clínico Não controlado 24 pacientes com 27 úlceras crônicas de membro inferior com doença vascular periférica 1989	Avaliar o efeito de um programa de prevenção de amputação em pacientes com doença vascular periférica ou mais fatores de risco.	- foi realizado curativo diário com PDWHF + gaze com petrolatum + gaze de algodão por 12 horas intercalando com sulfadiazina de prata por 12 horas. - Realizou-se revascularização do membro quando necessário.	- Avaliação da cicatrização - Revascularização - Salvamento funcional do membro	- 22 feridas cicatrizaram (81%) / 20 de 24 pacientes - 4 das 22 feridas (18%) recidivaram - 12 pacientes realizaram revascularização do membro (50%) - 20 pacientes não necessitaram de amputação (83%), 18 pacientes obtiveram epitelização total e a função do membro preservada (75%), - 4 pacientes (17%) evoluíram para amputação.
Conclusão: o PDWHF associado a um programa multidisciplinar auxilia no processo de cicatrização de úlceras crônicas		Nível de evidência: 2B	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 00	

Código/ autor tipo de estudo/ ano / amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E 29 Knighton DR, et al Ensaio clínico controlado, randomizado, duplo- cego 24 pacientes com 34 feridas crônicas 1990	Avaliar se o PDWHF acelera a reparação tissular.	- foi realizado curativo diário com PDWHF ou placebo + gaze com petrolatum + gaze de algodão + por 12 horas intercalando com sulfadiazina de prata por 12 horas até a epitelização total no grupo experimental. -Grupo experimental: 13 pacientes com 21 feridas -Grupo controle: 11 pacientes com 13 feridas.	- Avaliação da cicatrização	- após 08 semanas: 17 das 21 feridas epitelizaram 100% e em 04 apresentaram redução da área, e 02 das 13 feridas epitelizaram 100% (p<0,0001). -A epitelização total ocorreu em 8,6 semanas no grupo experimental, e 15 semanas no grupo controle (p=0,0002)
Conclusão: o PDWHF acelera a catrização de úlceras crônicas.		Nível de evidência: 1B	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 05	

Código/ autor tipo de estudo/ ano / amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E 32 Ensaio clínico, controlado, randomizado, duplo- cego 18 pacientes com 26 feridas crônica 1992	Avaliar se o efeito do PDWHF facilita a cicatrização de feridas crônicas.	-os pacientes foram randomizados em 2 grupos: experimental com 10 pacientes e 17 feridas e, controle com 8 pazeintes e 9 feridas. - foi realizado curativo com PDWHF ou placebo a cada 12 horas + gaze com petrolatum + soro fisiológico + gaze. -Os pacientes internados eram avaliados diariamente e os não internados semanalmente seguido por 12 semanas.	- Tempo de tratamento - Avaliação da cicatrização	-tempo médio de tratamento foi de 10.1 semanas -03 úlceras de 02 pacientes (33%) do grupo controle e 04 úlceras de 03 pacientes (24%) do grupo experimenal cicatrizaram. -taxa de cicatrização: sem diferença estatisticamente significante. -as úlceras do grupo experimental aumentaram de tamanho (em média). -não houve complicações ou efeitos deletérios
Conclusão: Não houve aceleração da cicatrização com a utilização do PDWHF em feridas crônicas, quando comparado ao placebo.		Nível de evidência: 1 B	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 05	

Código/ autor tipo de estudo/ ano / amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E 30 Ganio et al Estudo de resultado terapêutico 171 pacientes com 355 feridas crônicas com mais de 8 semanas de evolução 1993	Avaliar a habilidade dos fatores de crescimento plaquetário em facilitar o processo de cicatrização.	- o curativo foi realizado com PDWHF + soro fisiológico ou antibiótico tópico com troca diária à noite. -Tempo de tratamento de 10 semanas -Os pacientes realizavam o curativo em casa.	- Tempo de tratamento - Avaliação da cicatrização -Amputação	-dos 171 apenas 108 utilizaram o PDWHF (63%) -dos 171 pacientes 64 tinham indicação de amputação e apenas 14 evoluíram para amputação = 78% de salvamento - feridas com média de 75 semanas de evolução.
Conclusão:O PDWHF é um benefício natural, eficaz, ativo e rápido no processo de cicatrização.		Nível de evidência: 2C	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 00	

Código/ autor tipo de estudo/ ano / amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E 25 Ensaio clínico, randomizado, controlado, duplo- cego 86 pacientes com feridas crônica venosas 2000	Avaliar a cicatrização de úlceras crônicas venosas com o tratamento tópico de PRP (<i>platelet lysate</i>) e determinar o quanto este processo acelera a cicatrização quando comparado ao placebo.	-os pacientes foram randomizados em 2 grupos: experimental com 42 pacientes e , controle com 44 pacientes. - o curativo era realizado com PRP ou placebo 2 vezes por semana por 9 meses ou até epitelização total + terapia compressiva. -Inclui teste de ação mitogênica dos fatores de crescimento	- Avaliação da cicatrização	- 33 dos 42 pacientes e 34 dos 44 pacientes apresentaram cicatrização em 9 meses. - sem efeitos deletérios pelo uso de PRP - somente o tamanho da úlcera venosa influenciou no tempo da cicatrização total.
Conclusão:Não mostrou diferença estatística significativa entre os grupos.		Nível de evidência: 1 B	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 05	

Código/ autor tipo de estudo/ ano / referência	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E 31 Margolis DJ, et al Coorte multicêntrica 26599 pacientes com neuropatia diabética com úlceras de pés. 2001	Estimar o uso e a efetividade do PRP (<i>platelet releasate</i>) em pacientes atendidos em um centro de tratamento de feridas causadas por neuropatia diabética	- Dividiu-se 26599 pacientes em 5 grupos segundo a gravidade da lesão, e estes 5 grupos foram subdivididos em grupos experimental e controle, conforme o tratamento realizado. -Grupo experimental: 6252 pacientes -Grupo controle: 20347	- Avaliação da cicatrização	- dos 26599 pacientes 21% foram tratados com PRP em média, por 12 semanas. -os pacientes tratados com PRP apresentavam feridas de maior gravidade e com maior tempo de duração.
Conclusão: O PRP mostrou-se eficaz no tratamento, é mais indicado em ulceras graves.		Nível de evidência: 2B	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 00	

Código/ autor tipo de estudo/ ano / amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E47 Glover JL et al. Caso-controle multicêntrico 3830 pacientes portadores de feridas crônicas 1997	Avaliar se o PRP é eficaz no tratamento de feridas de difícil cicatrização e se este e no salvamento do membro.	-os pacientes foram divididos em 2 grupos: os que utilizaram o PRP e os que não utilizaram. -foram avaliados quanto ao grau de severidade da ferida e quanto a taxa de amputação.	- Avaliação da cicatrização - Taxa de amputação	- dos 3830 pacientes, 2811 utilizaram PRP e 1019 não utilizaram. -os pacientes tratados com PRP apresentavam um resultados maiores segundo: tamanho da feridas ($p=0,0004$); o grau de severidade ($p=0,0032$); e taxa de cicatrização ($p<0,0001$) - a taxa de amputação foi reduzida neste grupo onde 7,3% do grupo tratado,versus 17,6% do não tratado ($p=0,0005$).
Conclusão: o uso de PRP estimula a cicatrização e diminui a taxa de amputação quando associado a um programa de tratamento de feridas.		Nível de evidência: 4C	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 00	

Código/ autor tipo de estudo/ ano / amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E39 McAleer et al. Ensaio clínico transversal 33 feridas crônicas de pernas 2006	Avaliar se o desbridamento adequado da ferida associado ao uso de PRP é eficaz no tratamento de feridas de difícil cicatrização.	-24 pacientes com 33 feridas tratadas previamente com tratamento padrão por pelo menos 6 meses foram incluídos no estudo. Estes foram então, tratados com PRP por 10 meses. -o primeiro curativo foi mantido por 7 dias e os demais trocados 2 vezes por semana.	- Avaliação da cicatrização	-o tempo médio para a cicatrização total foi de 11,15 semanas. -20 feridas cicatrizaram - 3 feridas apresentaram cicatrização >74%; 3 de 50 a 74% e 2 de 25 a 49%.
Conclusão: O PRP é uma técnica segura e eficaz no tratamento de feridas crônicas.		Nível de evidência: 2B	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 00	

Código/ autor tipo de estudo/ ano / amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E 14 Ensaio clínico, controlado 53 pacientes divididos em 02 grupos: deiscência de esterno e úlceras necróticas. 2004	Verificar a efetividade do PRP em lesões de difícil cicatrização, e se este acelera o processo de cicatrização (deiscência de esterno e úlceras necróticas).	Grupo 1- deiscência de esterno -experimental 1- 10 pacientes atendidos em 2002. Curativo 2 vezes por semana com PRP + gaze vaselinada -controle 1- 12 pacientes atendidos em 2001 e realizam limpeza do leito. Grupo 2- úlceras necróticas graves -experimental 2- 17 pacientes realizavam curativo semanal com PRP+ gaze vaselinada -controle 2- 14 pacientes realizavam limpeza com ácido hialurônico + gaze sintética com colágeno. Um paciente utilizou cultura de fibroblastos.	- Avaliação da cicatrização por meio da taxa de cicatrização e dias de internação (grupo 1). -Tempo para adequada reparação com cirurgia plástica reconstrutora (grupo 2).	- Grupo 1: menor tempo de cicatrização e menor tempo de internação no grupo experimental. -Grupo 2: realizaram rotação de retalho após 15 semanas no experimental e 35,5 semana no controle (p<0,0001) -sem recidiva da ferida em ambos os grupos -relato de dor menor no grupo tratado com PRP
Conclusão: o PRP mostrou-se eficaz no tratamento de úlceras de difícil cicatrização apresentando uma recuperação mais rápida.		Nível de evidência: 2 B	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 00	

Código/ autor tipo de estudo/ ano / amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E 13 Saldalamacchia et al. Ensaio clínico, controlado, randomizado, duplo- cego 14 pacientes diabéticos com úlceras crônicas com evolução > 8 semanas. 2004	Verificar a segurança e a eficácia do gel de plaquetas em úlceras crônicas diabéticas.	-os 14 pacientes foram randomizados em 2 grupos: experimental e controle, ambos com 7 cada. -foram tratados com gel de plaquetas ou tratamento convencional por 05 semanas.	- Avaliação da cicatrização	- Grupo experimental: de 07 úlceras 02 cicatrizaram e em 05 houve redução da área com média de 273 para 80mm ² (p=0,005) -Grupo controle: das 07 úlceras 01 cicatrizou, em 01 houve aumento da área e em 05 houve redução da área de 170 para 162mm ² (p=0,858) -a proporção de redução da área de 50% a 100% nos grupos foi de 71% e 29%, respectivamente (OR 6,2; IC 95% 0,6-63).
Conclusão: embora o grupo seja pequeno, o gel de plaquetas mostrou-se seguro e eficaz.		Nível de evidência:1B	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 03	

Código/ autor tipo de estudo/ ano / amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E 15 Crovetti G, et al. Ensaio clínico 24 pacientes diabéticos com úlceras crônicas com evolução de 01 mês à 30 anos. 2004	Avaliar a redução da área da lesão, a formação de tecido de granulação e presença de infecção com o uso tópico de gel de plaquetas.	- Após limpeza com soro fisiológico + peróxido de hidrogênio, o curativo foi realizado com gel de plaquetas+ cobertura, com ou sem compressão dependendo se o paciente era portador de doença vascular, e este foi mantido por 72 horas. Após esse período o paciente realizava a troca diária da cobertura. -Dos 24 paciente 21 utilizaram gel de plaquetas autólogo e 03 homólogo	- Avaliação da cicatrização -Presença de infecção - Formação do tecido de granulação	- 09 feridas cicatrizaram em média com 10 aplicações (1 a 33); onde 01 recidivou após 4 meses. - 09 pacientes apresentaram redução da área da ferida, 7 com redução > 50%. a formação do tecido de granulação é mais rápida após a 1ª aplicação. - a re-epitelização total requer longo tempo - redução da dor no grupo experimental
Conclusão: o tratamento com PG em feridas é uma terapia adjuvante para o tratamento multidisciplinar de feridas crônicas.		Nível de evidência: 2B	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 00	

Código/ autor tipo de estudo/ ano / amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E 06 Ensaio clínico, randomizado, controlado, duplo- cego, multicêntrico 40 pacientes diabéticos com úlceras crônicas de membros inferiores com evolução maior que 4 meses. 2006	Avaliar a a eficácia e a segurança do PRP em úlceras diabéticas	-40 úlceras foram randomizadas em 2 grupos: experimental com 19 feridas e controle com 21 feridas. O tratamento foi realizado por um período máximo de 12 semanas com seguimento após o tratamento de mais 11 semanas. O curativo foi realizado 2 vezes por semana (3/4 dias) - A cicatrização era confirmada 1 semana após a epitelação total.	- Avaliação da cicatrização -	-Os resultados foram favoráveis ao PRP onde, 13/19 do g. experimental e 09/21 g. controle apresentaram cicatrização (p=0,036). - o tempo médio de cicatrização foi de 45 e 85 dias em média, respectivamente (p=0,017). -sem diferenças quanto aos efeitos adversos
Conclusão: O PRP é seguro e eficaz no tratamento de úlceras de pé diabético quando comparado com o grupo controle, podendo prevenir amputações causadas por estas.		Nível de evidência: 1B	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 05	

Código/ autor tipo de estudo/ ano / amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E52 Estudo de resultado terapêutico 71 pacientes com 124 feridas diabéticas 1990	Avaliar o impacto de um tratamento abrangente em feridas diabéticas, associado ao PDWHF em úlceras com pelo menos 6 meses de evolução.	-analisaram o risco de amputação, a severidade das feridas e o tratamento das feridas tratadas em um centro de tratamento de feridas e prevenção de amputação.	-Avaliação da cicatrização -Salvamento do membro	- a idade média foi 61 anos; portadores de diabetes, em média 26,6 anos; 48% fumantes; 98% eram úlceras profundas atingindo tendões e ossos. -75 membros (93%) foram salvos, e 6 (7%) foram amputados (p<0,005)
Conclusão: um protocolo de prevenção a amputação deve ser desenhado para promover a perfusão tissular, remover os tecidos necróticos, controlar a infecção e estimular a formação do tecido de ghranulação.		Nível de evidência:2C	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 00	

Código/ autor tipo de estudo/ ano / referência	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E44 Estudo de coorte retrospectivo 54 pacientes diabéticos com 86 feridas crônicas. 1993	Avaliar os resultados da cicatrização de feridas em pacientes diabéticos tratados com PDWHF com pelo menos 6 meses de evolução.	-foi realizado um levantamento dos pacientes acompanhados em um centro de tratamento de feridas. -foam divididos em quem utilizou o PDWHF e que não utilizou.	-Avaliação da cicatrização	- pacientes com idade média de 58,8 anos e portadores de diabetes, em média 15,7 anos. -86 feridas foram tratadas com PDWHF e apresentaram cicatrização em até 15,8 semanas. -4 úlceras não foram tratadas e apresentaram cicatrização em até 8 meses.
Conclusão: o PDWHF é eficaz no tratamento de úlceras diabéticas associado a um programa multidisciplinar.		Nível de evidência:4C	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 00	

Código/ autor tipo de estudo/ ano / amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E50 Ensaio clínico randomizado, duplo- cego 70 pacientes diabéticos com úlceras crônicas com evolução > 8 semanas. 1993	Avaliar a eficácia e a segurança do CT-102 no tratamento de úlceras diabéticas.	-70 úlceras foram randomizadas em 2 grupos: experimental com 49 feridas e controle com 21 feridas. -o grupo experimental dói dividido em 3 grupos com concentrações diferentes: 0,01; 0,033 e 0,1. -o tratamento máximo foi realizado por um período de 20 semanas, e o curativo foi realizado uma vez ao dia.	-Avaliação da cicatrização.	-80% da epitelização total foi alcançada em 46 dias no grupo experimental , e 92 dias no controle. -comparando feridas cicatrizadas / tratadas, temos: 12/15 (0,01 – p=0,01); 8/13 (0,033 – p,0,08); 11/21 (0,1 p=0,21) e placebo 6/21; -não houve diferenças quanto aos efeitos adversos.
Conclusão: o grupo tratado com CT-102 na concentração de 0,01, mostrou resultados significativos quando comparado com o placebo.		Nível de evidência:1B	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 05	

Código/ autor tipo de estudo/ ano / amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E55 Ensaio clínico randomizado, duplo- cego 13 pacientes diabéticos com úlceras crônicas de pé. 1992	Avaliar a eficácia e a segurança do CT-102 no tratamento de úlceras em pés diabéticos.	-13 úlceras foram randomizadas em 2 grupos: experimental com 7 feridas e controle com 6 feridas. -o curativo foi realizado 2 vezes por dia, intercalando no grupo experimental o CT-102 por 12 horas e solução salina por 12 horas.	-Avaliação da cicatrização.	-as feridas do grupo experimental apresentaram cicatrização total em 15 semanas versus 20 semanas do grupo controle ($p<0,05$). -houve redução da área em uma proporção de 94% e 73%, respectivamente.
Conclusão: o CT-102 acelera a cicatrização de úlceras de pé diabético quando comparado com o grupo controle, e quando associado a um programa de tratamento de feridas.		Nível de evidência:1B	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 03	

Código/ autor tipo de estudo/ ano / amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E44 Coorte retrospectiva 56 pacientes diabéticos com 86 úlceras crônicas 1993	Avaliar os resultados do tratamento de feridas diabéticas com o PDWHF associado a um programa multidisciplinar.	-foram incluídos pacientes feridas crônicas de duração mínima de 6 meses estes avaliados quanto as comorbidades e características da úlceras.	-Avaliação da cicatrização -Taxa de amputação e salvamento funcional do membro.	-das 86 feridas, 82 foram tratadas com PDWHF (95%) -a média de tempo para a cicatrização total foi de 15.8 semanas para as tratadas com PDWHF e 8 meses para as 4 feridas tratadas com terapia convencional. -o salvamento do membro apresentou 93% no grupo PDWHF
Conclusão: o uso de PDWHF é eficaz no tratamento de feridas diabéticas e reduz a taxa de amputação.		Nível de evidência:4C	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 00	

Código/ autor tipo de estudo/ ano / amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
E49 Ensaio clínico transversal 23 pacientes com 27 úlceras crônicas. 1990	Verificar a segurança e a eficácia do PDWHF em úlceras crônicas.	-os 23 pacientes foram tratados com sulfadiazina de prata por 3 meses e depois tratados com PDWHF até a cicatrização total. -estes foram subdivididos segundo a etiologia da ferida. -o curativo foi realizado 2 vezes ao dia intercalando o PDWHF e sulfadiazina de prata.	-Avaliação da cicatrização	-obteve-se uma taxa de cicatrização de 50% em 7 semanas, 80% em 8 semanas e 100% em 9 semanas; mostrando resultado significativo ($p < 0,01$) -as úlceras diabéticas cicatrizaram mais rápido que a demais etiologias.
Conclusão: o PRP como tratamento tópico em feridas crônicas mostrou ser favorável.		Nível de evidência:2B	Qualidade do estudo (Escala de Jadad)= 00	