

# Plasma Rico em Plaquetas

**Levantamento de evidências sobre efetividade clínica: Overview  
de Revisões Sistemáticas de Ensaio Clínicos Randomizados**

**Daniela V. Pachito**

**Médica Pesquisadora – Hospital Sírio-Libanês**





Declaro não possuir nenhum tipo de conflito de interesse, de ordem pessoal, comercial, acadêmica, política ou financeira, em relação ao tema apresentado.



# Questões relevantes para utilização efetiva e segura do produto

- Definições e caracterizações do produto/terapia
- Procedimentos técnicos e infraestrutura necessários
- Critérios de armazenamento
- Tipos de estabelecimentos produtores/manipuladores e profissionais envolvidos
- Medidas para minimização do risco de infecção
- Legislação internacional
- Efetividade clínica e indicações clínicas
- Eventos adversos observados no uso do PRP

<b>Escopo da pergunta</b>	<b>Metodologia para o levantamento de evidências e/ou outras metodologias</b>
<b>Definições do produto/terapia</b>	<b>Scoping review da literatura sobre o tema</b> <b>Levantamento das definições utilizadas por órgãos regulatórios/guidelines internacionais.</b>
<b>Efetividade clínica do PRP</b>	<b>Overview de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados.</b> <b>Revisões sistemáticas de ensaios clínicos (situações clínicas não abordadas na overview)</b>
<b>Aspectos de segurança relacionados ao PRP</b>	<b>Overview de revisões sistemáticas que tenham incluído ensaios clínicos randomizados, não randomizados e estudos observacionais. Caso não sejam identificadas revisões sistemáticas para determinada condição clínica, serão incluídos ensaios clínicos randomizados</b> <b>Serão avaliadas as revisões sistemáticas abordando a segurança do PRP, em relação a qualquer tipo de comparador, em qualquer situação clínica.</b>
<b>Utilização de sangue alogênico</b>	<b>Revisão sistemática sobre intervenções para minimizar o risco de infecção.</b> <b>Levantamento dos procedimentos recomendados por órgãos regulatórios/guidelines internacionais.</b>
<b>Aspectos legais sobre a produção de PRP</b>	<b>Levantamento de legislação internacional sobre a produção de PRP.</b>

# Fontes de evidências



Dahlgren Memorial Library. Evidence-based medicine resource guide: Clinical questions, PICO, & study designs. <http://guides.dml.georgetown.edu/ebm/ebmclinicalquestions>. Updated 2016. Accessed June 24, 2016.



# Pergunta (PICO) da Overview

- P – Pacientes com qualquer tipo de situações clínicas, nas áreas de Medicina e Odontologia
- I – Utilização do Plasma Rico em Plaquetas
- C – Placebo ou outros tratamentos
- O – Quaisquer desfechos relacionados à eficácia/efetividade



## **Critérios de inclusão:**

- Revisões sistemáticas incluindo somente ensaios clínicos randomizados conduzidos em humanos

## **Critérios de exclusão:**

- Revisões sistemáticas com busca em uma única base de dados,
- revisões integrativas,
- revisões sistemáticas com inclusão de estudos não randomizados,
- revisões sistemáticas incluindo estudos focando em diferentes tipos de intervenções

# Geração de recomendações

- Qualidade metodológica moderada a alta
- AMSTAR-2
- Busca abrangente na literatura
- Avaliação de risco de viés dos ECRs, por métodos validados.



# Tabela de Risco de Viés (Erros Sistemáticos) em ECR

Tabela de Risco de Viés da Cochrane:

- Métodos para randomização
- Métodos para manutenção do sigilo de alocação
- Cegamento de equipe e participantes
- Avaliação de avaliadores de desfecho
- Dados faltantes
- Desfechos seletivos
- Outras fontes de viés: Conflito de Interesses



Evidência chamada nível I (Classificação de Oxford) derivada de ECR pode apresentar risco aumentado de erros sistemáticos, levando ao rebaixamento da qualidade de evidência.

Ex: ausência de cegamento de avaliadores de desfecho, relato seletivo de desfecho, conflito de interesses.



# Metodologia da Overview

- Estratégias de busca sensíveis
- MEDLINE (via PubMed), LILACS, Cochrane Library (CENTRAL) e Embase (via Ovid).
- Data da busca: 07 de julho de 2018.



#1 "Platelet-Rich Plasma"[Mesh]

#2 platelet-rich plasma

#3 Plasma, Platelet-Rich

#4 Platelet Rich Plasma

#5 #1-4/OR

#6 (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy\*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice\* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri\* [tw]) OR exclusion criteri\* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview\* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search\* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy\* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])

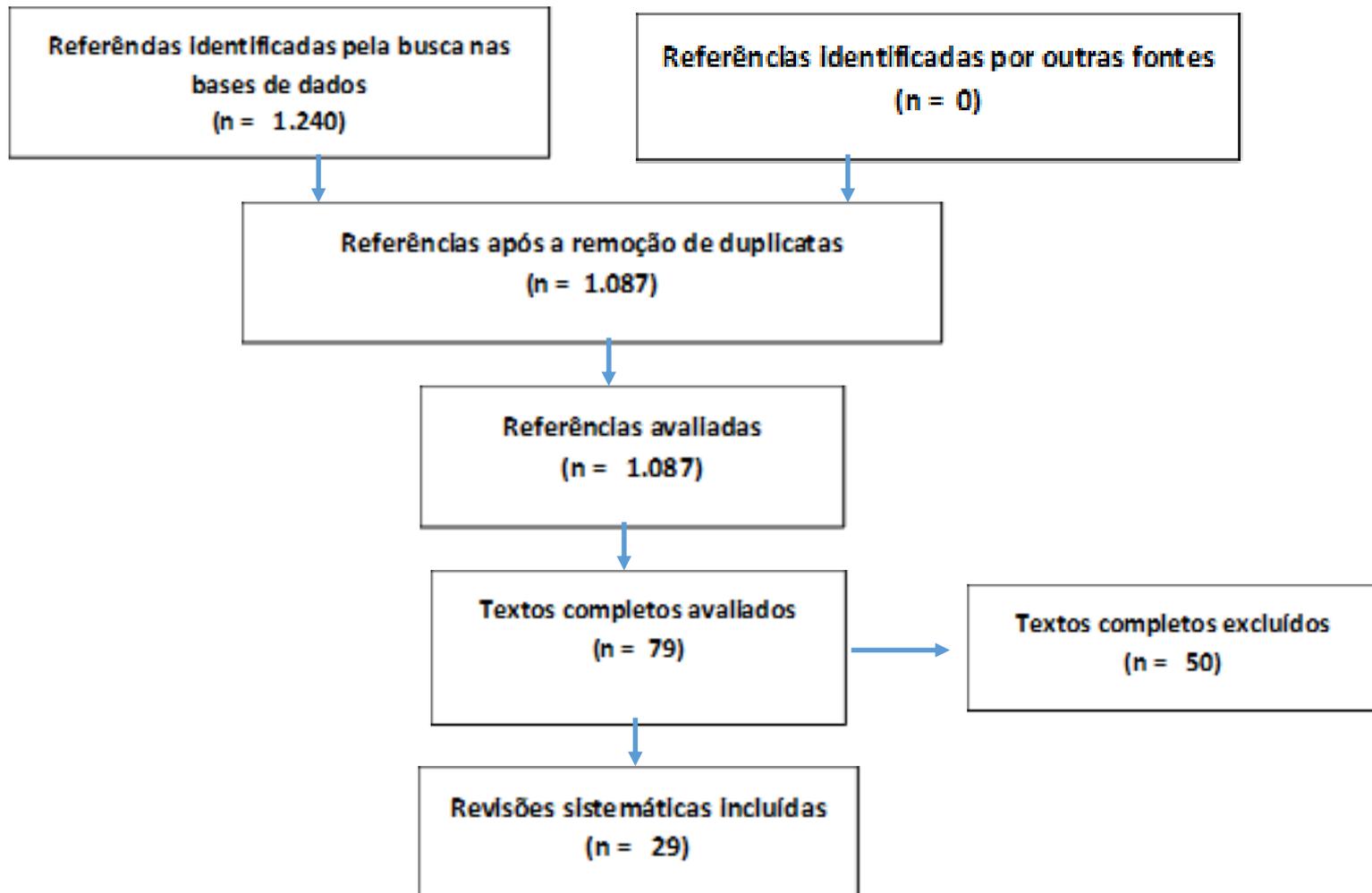
#7 #5 AND #6



# Síntese da evidência (GRADE)

- Risco de viés nos estudos incluídos
- Inconsistência entre os estudos
- Imprecisão estatística
- Viés de Publicação
- Evidência indireta

## Seminário Internacional Sobre o Uso e a Regulação do Plasma Rico em Plaquetas



# Revisões sistemáticas incluídas

1. Tratamento de feridas
2. Ortopedia e Medicina Esportiva
3. Odontologia

## Área: Feridas (cirúrgicas e não cirúrgicas) e enxertos

Autor, ano	Desfechos	AMSTAR 2
------------	-----------	----------

### Indicação: Tratamento de feridas crônicas

<b>Martinez-Zapata 2016</b>	Cicatrização total das feridas Área reepitelizada em cm <sup>2</sup> Porcentagem de área cicatrizada Tempo até a cicatrização completa Dor relacionada à ferida Complicações: infecção, necrose Qualidade de vida Eventos adversos	15/16
-----------------------------	---	-------

### Indicação: Promoção de regeneração tecidual (diversas indicações)

<b>Martinez-Zapata, 2009</b>	Desfechos não definidos a priori	7/15
------------------------------	----------------------------------	------

### Indicação: Tratamento de ferida cirúrgica (cisto pilonidal)

<b>Mostafaei, 2017</b>	Tempo de cicatrização da ferida	4/16
------------------------	---------------------------------	------



# Tratamento de feridas

- Indicações: Tratamento de feridas crônicas de causas diferentes, úlceras de pés em diabéticos e úlceras venosas de membros inferiores.
- **Feridas crônicas de causas distintas:** 8 ECR (391 participantes), PRP *versus* cuidados usuais, 8 a 36 semanas.
- Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à cicatrização completa da ferida (RR=1,19, IC95% = 0,95 a 1,50, I<sup>2</sup> = 27%).
- Evidência de baixa qualidade.

Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016. DOI - 10.1002/jat.2718

# Tratamento de feridas

- **Úlceras de pé em diabéticos:** 2 ensaios clínicos randomizados (189 participantes), PRP *versus* cuidados usuais, 12 a 24 semanas.
- O PRP parece favorecer a cura completa da ferida (RR=1,22, IC95% = 1,01 a 1,49).
- Evidência de baixa qualidade.

Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016. DOI - 10.1002/jat.2718



# Tratamento de feridas

- **Úlceras venosas de membros inferiores:** 2 ensaios clínicos randomizados (101 participantes), PRP versus cuidados usuais, 16 a 36 semanas.
- Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à cicatrização completa da ferida (RR=1,02, IC95% = 0,81 a 1,27, I<sup>2</sup> = 0%).
- Evidência de baixa qualidade.

Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016. DOI - 10.1002/jat.2718



# Ortopedia e Medicina Esportiva

- Lesões agudas do sistema musculoesquelético
- Tratamento artroscópico de manguito rotador
- Tendinopatias crônicas
- Osteoartrite de joelho
- Osteoartrite de quadril
- Utilização intraoperatória de artroplastia total de joelho
- Enxerto ósseo alogênico



# Ortopedia e Medicina Esportiva

## Lesões agudas de tecidos moles do sistema musculoesquelético:

- Comparação: placebo
- Redução da dor no curto prazo (4 ECR, 175 participantes)
- Evidência de qualidade baixa
- Sem diferenças em relação à capacidade funcional, ao tempo de retorno ao esporte (estudos duplo-cego), e em relação ao risco de recidiva da lesão.

Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Belloti JC. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. [Internet]. The Cochrane database of systematic reviews. 2013. p. CD010071.



# Ortopedia e Medicina Esportiva

- **Tratamento artroscópico de manguito rotador:**
  - 4 ECR (110 participantes)
  - Comparação: não utilização do PRP
  - Menor taxa de falha de cura, em casos com rupturas leves a moderadas (RR = 0,50, IC95%= 0,31 a 0,83)
  - Evidência de qualidade baixa.
  - Sem diferenças em relação aos escores clínicos.

Cai Y, Zhang C, Lin X. Efficacy of platelet-rich plasma in arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears: a meta-analysis. [Internet]. Vol. 24, Journal of shoulder and elbow surgery. 2015. p. 1852–9.



# Ortopedia e Medicina Esportiva

- **Tendinopatias:**
- 5 estudos (161 participantes)
- Comparação: Placebo, agulhamento e aplicação de esteroides.
- Redução dos níveis de dor no longo prazo e a incapacidade funcional no médio prazo.
- Evidência de moderada qualidade.
- Sem diferenças em relação à dor no médio prazo.

Tsikopoulos K, Tsikopoulos I, Simeonidis E, Papathanasiou E, Haidich A-B, Anastasopoulos N, et al. The clinical impact of platelet-rich plasma on tendinopathy compared to placebo or dry needling injections: A meta-analysis. [Internet]. Vol. 17, Physical therapy in sport : official journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine. 2016. p. 87–94.



# Ortopedia e Medicina Esportiva

## Osteoartrite de joelho:

- 10 ECR, 1069 participantes
- Comparadores: ácido hialurônico ou solução salina
- Redução dos níveis de dor e melhora da capacidade funcional após um ano
- Evidência de muito baixa qualidade
- Sem diferenças em relação em relação à dor, ou capacidade funcional no médio prazo

Dai W-L, Zhou A-G, Zhang H, Zhang J. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy* [Internet]. 2017;33(3):659–670.e1.



# Ortopedia e Medicina Esportiva

## Osteoartrite de quadril:

- 4 ECR
- Comparador: ácido hialurônico
- Redução da intensidade da dor após dois meses de tratamento
- Evidência de moderada qualidade
- Sem diferença em relação à dor após 6m e 1 ano.

Ye Y, Zhou X, Mao S, Zhang J, Lin B. Platelet rich plasma versus hyaluronic acid in patients with hip osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. [Internet]. Vol. 53, International journal of surgery (London, England). 2018. p. 279–87.



# Ortopedia e Medicina Esportiva

- **Utilização intraoperatória durante artroplastia total de joelho:**
- 6 ECR, 529 participantes
- Menor perda sanguínea (evidência de moderada qualidade), menores quedas dos níveis de hemoglobina (evidência de moderada qualidade) e menor tempo de hospitalização (evidência de baixa qualidade).
- Sem diferenças em relação ao volume drenado, níveis absolutos de hemoglobina, ou em relação à necessidade de transfusão.

Ma J, Sun J, Guo W, Li Z, Wang B, Wang W. The effect of platelet-rich plasma on reducing blood loss after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. [Internet]. Vol. 96, Medicine. 2017. p. e7262.



# Ortopedia e Medicina Esportiva

## Enxerto ósseo alogênico:

- 1 ECR, 21 participantes
- Maior incidência de consolidação óssea após um ano
- Evidência de muito baixa qualidade
- Sem diferenças em relação à melhora funcional

Griffin XL, Wallace D, Parsons N, Costa ML. Platelet rich therapies for long bone healing in adults [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 10.1002/jat.2718 [doi] England: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.



# Odontologia

- Tratamento de defeitos intraósseos periodontais
- Cicatrização alveolar pós-extracional
- Uso associado ao enxerto ósseo para implantes dentários
- Disfunção temporomandibular



# Odontologia

- **Tratamento de defeitos intraósseos periodontais:**
- 12 ECR, 399 participantes
- O PRP se associou a um maior aumento do nível clínico de inserção e à maior redução da profundidade da bolsa periodontal.
- Evidência de baixa qualidade.

Hou X, Yuan J, Aisaiti A, Liu Y, Zhao J. The effect of platelet-rich plasma on clinical outcomes of the surgical treatment of periodontal intrabony defects: A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, BMC Oral Health. 2016. p. 71.



# Odontologia

## **Enxerto ósseo para implantes dentários:**

- 7 ECR, 154 participantes
- Parece não haver benefício em relação à formação óssea e em relação à viabilidade do implante.
- Evidência de baixa a muito baixa qualidade.

Pocaterra A, Caruso S, Bernardi S, Scagnoli L, Continenza MA, Gatto R. Effectiveness of platelet-rich plasma as an adjunctive material to bone graft: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Vol. 45, International journal of oral and maxillofacial surgery. 2016. p. 1027–34.



# Implicações para a prática

- Existem evidências sobre a efetividade do PRP em algumas situações clínicas.
- Evidências de moderada qualidade:
  1. Tendinopatias crônicas (redução de dor no longo prazo e incapacidade funcional no médio prazo)
  2. Osteoartrite de quadril (redução da dor no médio prazo)
  3. Utilização intraoperatória de artroplastia total de joelho (menor perda sanguínea, menores quedas dos níveis de hemoglobina).

Os demais achados (evidência de baixa e muito baixa qualidade) devem ser interpretados com cautela.

## Interpretação da qualidade da evidência de acordo com o GRADE

Nível	Definição	Implicações
Alta	Forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado	Improvável que estudos adicionais modifiquem a estimativa de efeito.
Moderada	Confiança moderada no efeito estimado	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa de efeito.
Baixa	A confiança no efeito é limitada	Trabalhos futuros provavelmente terão impacto importante sobre a estimativa de efeito.
Muito baixa	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Adaptado de Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.



# Limitações

- Revisões sistemáticas com inclusão de estudos heterogêneos
- Heterogeneidade em relação ao produto PRP  
(técnica de obtenção, ativação, concentração de plaquetas, alogênico x autólogo, condições de armazenamento)
- Estes fatores podem ser modificadores de efeito.



# Implicações para a pesquisa

- Ensaios clínicos randomizados bem desenhados e adequadamente conduzidos ainda se fazem necessários para a avaliação da efetividade do PRP nas diferentes situações clínicas.



# Implicações para a pesquisa

Não foram identificadas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados para as seguintes indicações:

- Prevenção da infecção de ferida cirúrgica após cirurgia cardíaca
- Promoção da viabilidade de enxerto de gordura
- Alopecia androgênica
- Utilização do PRP em cirurgias estéticas em geral
- Doenças da cartilagem articular
- Doença degenerativa de disco intervertebral (discopatia)
- Fasceíte plantar



# Próximas etapas

- Possivelmente condução de revisões sistemáticas, de acordo com a definição de áreas prioritárias / estratégicas.
- Levantamento de evidências adicionais de efetividade, ao nível de ensaios clínicos randomizados.
- Abordagem das demais questões relevantes para utilização efetiva e segura do produto.

## Seminário Internacional Sobre o Uso e a Regulação do Plasma Rico em Plaquetas

<b>Escopo da pergunta</b>	<b>Metodologia para o levantamento de evidências e/ou outras metodologias</b>
<b>Definições do produto/terapia</b>	<b>Scoping review da literatura sobre o tema</b> <b>Levantamento das definições utilizadas por órgãos regulatórios/guidelines internacionais.</b>
<b>Efetividade clínica do PRP</b>	<b>Overview de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados.</b> <b>Revisões sistemáticas de ensaios clínicos (situações clínicas não abordadas na overview)</b>
<b>Aspectos de segurança relacionados ao PRP</b>	<b>Overview de revisões sistemáticas que tenham incluído ensaios clínicos randomizados, não randomizados e estudos observacionais. Caso não sejam identificadas revisões sistemáticas para determinada condição clínica, serão incluídos ensaios clínicos randomizados</b> <b>Serão avaliadas as revisões sistemáticas abordando a segurança do PRP, em relação a qualquer tipo de comparador, em qualquer situação clínica.</b>
<b>Utilização de sangue alogênico</b>	<b>Revisão sistemática sobre intervenções para minimizar o risco de infecção.</b> <b>Levantamento dos procedimentos recomendados por órgãos regulatórios/guidelines internacionais.</b>
<b>Aspectos legais sobre a produção de PRP</b>	<b>Levantamento de legislação internacional sobre a produção de PRP.</b>



**HOSPITAL  
SÍRIO-LIBANÊS**

[www.hsl.org.br](http://www.hsl.org.br)