

NATS - Nota Técnica – 62/2021

Data: 25/10/2021

Demandante: Unidade de Cirurgia Especializada/Neurocirurgia

Tecnologia em Avaliação: Substituto de Dura-máter

Sumário

1. Demanda.....	1
2. Contexto	1
3. Pergunta estruturada	2
4. Descrição da tecnologia solicitada.....	2
5. Regulação sanitária	2
6. Evidência encaminhadas	3
7. Evidência encontradas	3
8. CONCLUSÃO.....	8
9. Referências	8

1. Demanda

Avaliação da eficácia e segurança do substituto de Dura-máter

2. Contexto

A dura-máter é a mais externa das três membranas que envolvem o cérebro e a medula espinhal, tendo como principais funções proteger o tecido embaixo e transporte de sangue do cérebro para o coração. Os defeitos da dura-máter podem ser causados por vários fatores como traumatismo cranioencefálico, invasão tumoral, doença cerebrovascular e cirurgia da medula espinhal. Também é essencial quando há necessidade de expansão da dura-máter durante procedimentos cirúrgicos relacionados à craniotomia descompressiva, como no tratamento da malformação de Chiari. O fechamento hermético da dura-máter pode

prevenir eficazmente o vazamento de líquido cefalorraquidiano (LCR) e outras complicações como infecção e pseudomeningocele, que são fatores críticos para morbidade e mortalidade.¹

Os substitutos de Dura-máter são utilizados nos cenários relatados acima e podem ser divididos em categorias: (1) homólogo, (2) acelular, (3) natural, (4) sintético e (5) composto. A aplicação de substitutos homólogos é o "padrão ouro" para reparo dural, mas são limitados por fontes de tecido insuficientes, incisões adicionais e transmissão de doenças.¹

Nesse contexto a Unidade de Cirurgia Especializada/Neurocirurgia solicitou a padronização do substituto de Dura-máter de matriz de colágeno bovino (natural).

3. Pergunta estruturada

Paciente – paciente submetido a neurocirurgia com necessidade de substituto de Dura-máter;

Intervenção – substituto de Dura-máter (matriz de colágeno bovino);

Comparador – enxerto autólogo;

Outcome (desfecho) – vazamento de líquido cefalorraquidiano, infecção, tempo de internação

Pergunta descritiva: O uso do substituto de Dura-máter (matriz de colágeno bovino) no tratamento de defeitos da Dura-máter ou quando da necessidade expansão da Dura-máter é mais seguro e efetivo que o uso de enxerto autólogo?

4. Descrição da tecnologia solicitada

DuraGen[®] é uma matriz tridimensional do tipo I utilizada no fechamento dural. A matriz de enxerto é absorvida gradualmente e substituída por tecido conjuntivo endógeno. Tem indicação de bula como um enxerto apostado para a reparação e restauração de defeitos na duramáter em procedimentos cirúrgicos cranianos e espinais.

Duradry[®] é uma Matriz Orgânica de colágeno Tipo 1 Polimerizado e Purificado na sua forma fibrilar (esponja e filme). A matriz é biointegrada, ou seja, ocorre um processo de substituição da matriz orgânica pelo organismo receptor, que é gradativamente absorvida por colágeno produzido por fibroblastos que migram para o interior da matriz orgânica. Tem indicação de bula para reparação e correção de defeitos (retração e encolhimento) da dura-máter causadas por lesões traumáticas e/ou procedimentos cirúrgicos, quer sejam cranianos ou da coluna vertebral.

5. Regulação sanitária

O DuraGen[®] tem registro na ANVISA: 10306840037 – válido até 06/2025.

O Duradry[®] tem registro na ANVISA: 80190460002 – válido até 03/2027.

6. Evidência encaminhadas

O demandante apresentou 2 artigos científicos para embasar a indicação de uso de medicamento:

Brandão RA, Costa BS, Dellaretti MA, de Carvalho GT, Faria MP, de Sousa AA. Efficacy and safety of a porcine collagen sponge for cranial neurosurgery: a prospective case-control study. World Neurosurg. 2013 Mar-Apr;79(3-4):544-50. doi: 10.1016/j.wneu.2011.08.015. Epub 2011 Nov 7. PMID: 22120306.²

Resumo: estudo prospectivo não randomizado sobre o uso de substituto de Dura-máter (matriz de colágeno bovino) em procedimentos neurocirúrgicos. Os desfechos principais avaliados foram a incidência de fístula liquórica e infecção. O estudo comparou os resultados de 50 pacientes submetidos à neurocirurgia com necessidade de enxerto de Dura-máter na qual a matriz de colágeno suíno foi utilizada, com 50 pacientes nos quais foi utilizado material autólogo (pericrânio ou fáscia muscular). Não há explicação sobre como foi definida a escolha do método entre os pacientes. Foi observado presença de fístula liquórica em 6% dos pacientes de ambos os grupos; e 1 episódio de osteomielite no grupo controle, sem contrapartida no grupo da matriz de colágeno bovino.

Costa BS, Cavalcanti-Mendes Gde A, Abreu MS, Sousa AA. Clinical experience with a novel bovine collagen dura mater substitute. Arq Neuropsiquiatr. 2011 Apr;69(2A):217-20. doi: 10.1590/s0004-282x2011000200015. PMID: 21537564.³

Resumo: série de casos com 30 pacientes submetidos à neurocirurgia com necessidade de enxerto de Dura-máter na qual a matriz de colágeno bovino foi utilizada. Os desfechos principais avaliados foram fístula liquórica, infecção, meningite asséptica, hidrocefalia e pseudomeningocele. Foi evidenciado 1 caso de fístula liquórica, não observado outras complicações.

7. Evidência encontradas

- Foi feita revisão da literatura a partir da base de dados PUBMED com objetivo de encontrar revisões sistemáticas sobre a pergunta PICO, utilizando as seguintes estratégias de busca:
- ("Dura Mater"[Mesh] OR "Dura Mater" OR "Pachymeninx" OR "Tentorium Cerebelli" OR "Falx Cerebelli" OR "Falx Cerebri" AND "Cerebrospinal Fluid Leak"[Mesh] OR "Cerebrospinal Fluid Leak" OR "Cerebrospinal Fluid Leaks" OR "Fluid Leak, Cerebrospinal" OR "Fluid Leaks, Cerebrospinal" OR "Leak, Cerebrospinal Fluid" OR "Leaks, Cerebrospinal Fluid" OR "Cerebrospinal Fluid Leakage" OR "Cerebrospinal Fluid Leakages" OR "Fluid Leakage, Cerebrospinal" OR "Fluid Leakages, Cerebrospinal" OR "Leakage, Cerebrospinal Fluid" OR "Leakages, Cerebrospinal Fluid" OR "Spinal Cerebrospinal Fluid Leak" OR "Cerebrospinal Fluid Drainage" OR "Cerebrospinal Fluid Drainages" OR "Drainage,

Cerebrospinal Fluid" OR "Drainages, Cerebrospinal Fluid" OR "Fluid Drainage, Cerebrospinal" OR "Fluid Drainages, Cerebrospinal")

- ("Dura Mater"[Mesh] OR "Dura Mater" OR "Pachymeninx" OR "Tentorium Cerebelli" OR "Falx Cerebelli" OR "Falx Cerebri" AND "Fistula"[Mesh] OR "Fistula")
- ("Dura Mater"[Mesh] OR "Dura Mater" OR "Pachymeninx" OR "Tentorium Cerebelli" OR "Falx Cerebelli" OR "Falx Cerebri" AND "duraplasty")
- ("Dura Mater"[Mesh] OR "Dura Mater" OR "Pachymeninx" OR "Tentorium Cerebelli" OR "Falx Cerebelli" OR "Falx Cerebri" AND "dural graft")

A busca resultou em 24 revisões, nas quais a partir da avaliação do resumo e do título foram encontradas 3 revisões que respondiam à pergunta PICO (vide abaixo).

- **Raghavan A, Wright JM, Huang Wright C, Sajatovic M, Miller J. Effect of Dural Substitute and Technique on Cranioplasty Operative Metrics: A Systematic Literature Review. World Neurosurg. 2018 Nov; 119:282-289. doi: 10.1016/j.wneu.2018.08.024. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30114536.**⁴

Resumo do estudo: revisão sistemática de estudos avaliando o uso de substituto de Dura-máter em craniectomia. Os desfechos principais avaliados foram métricas operatórias (tempo cirúrgico e perda de sangue durante cirurgia) e complicações pós operatórias (infecção, convulsão, acidente vascular cerebral, nova hemorragia ou hematoma, hidrocefalia recém-diagnosticada, coleção significativa de fluidos e morte). Foram encontrados 9 estudos com um total de 922 pacientes. Todos os estudos eram series de caso ou coorte retrospectivas, exceto um ensaio clínico randomizado⁵ (que comparou matriz de colágeno com craniectomia sem substituto). Não foi realizada metanálise dos achados. O uso de substitutos durais foi associado a tempos operatórios reduzidos e menor perda de sangue com significância estatística. As complicações mais comumente relatadas foram infecção e vazamento de líquido cefalorraquidiano. No entanto, uma redução significativa nessas complicações foi observada em apenas 1 estudo.

Avaliação da qualidade do estudo pelo método GRADE⁶:

A qualidade da revisão sistemática para todos os desfechos foi considerada muito baixa.

Risco de viés = não foi realizada avaliação do risco de viés dos estudos pelos autores da revisão. Mas como a maioria dos eram series de caso ou coorte retrospectivas podemos considerar que há muito sério risco de viés.

Inconsistência = não foi possível avaliar por ausência de metanálise;

Dados diretos = sem risco;

Imprecisão = não foi possível avaliar por ausência de metanálise;

Viés de publicação = não avaliado.

- **Azzam D, Romiyo P, Nguyen T, Sheppard JP, Alkhalid Y, Lagman C, Prashant GN, Yang I. Dural Repair in Cranial Surgery Is Associated with Moderate Rates of Complications with Both Autologous and Nonautologous Dural Substitutes. World Neurosurg. 2018 May; 113:244-248. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.115. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29374609.**⁷

Resumo do estudo: revisão sistemática de estudos avaliando o uso de substituto de Dura-máter (biológicos *versus* sintéticos) em duraplastia. O desfecho principal foi falha de implante definida como uma infecção do substituto da dura-máter, vazamento de LCR ou outra complicação que necessitou a remoção e/ou substituição do material. Foram encontrados 7 estudos com um total de 462 pacientes. Todos os estudos eram series de caso ou coorte prospectivas/retrospectivas, exceto dois ensaios clínicos randomizados (um que comparou matriz de colágeno com craniectomia sem substituto⁵, o outro comparou composto de celulose biossintetizada com matriz de colágeno). Não foi realizada metanálise dos achados. A taxa de falha do implante foi de 4%. A complicação mais comum foi um vazamento de LCR (5%). Não houve diferenças significativas nas taxas de complicação total com base no tipo de material usado.

Avaliação da qualidade do estudo pelo método GRADE⁶:

A qualidade da revisão sistemática para todos os desfechos foi considerada muito baixa.

Risco de viés = não foi realizada avaliação do risco de viés dos estudos pelos autores da revisão. Mas como a maioria dos eram series de caso ou coorte retrospectivas podemos considerar que há muito sério risco de viés.

Inconsistência = não foi possível avaliar por ausência de metanálise;

Dados diretos = sem risco;

Imprecisão = não foi possível avaliar por ausência de metanálise;

Viés de publicação = não avaliado.

- **Choi EH, Chan AY, Brown NJ, Lien BV, Sahyouni R, Chan AK, Roufai J, Oh MY. Effectiveness of Repair Techniques for Spinal Dural Tears: A Systematic Review. World Neurosurg. 2021 May; 149:140-147. doi: 10.1016/j.wneu.2021.02.079. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33640528; PMCID: PMC8102333⁸**

Resumo do estudo: revisão sistemática de estudos avaliando o reparo da dura-máter com diferentes técnicas. Os desfechos primários foram vazamento de LCR e infecção pós-operatória. Foram encontrados 11 estudos com 776 pacientes. Todos os estudos eram series de caso ou coorte retrospectivas/prospectivas. A técnica mais comumente usada foi uma combinação de fechamento primário, enxerto e selante (22,7%, 176/776). Uma combinação de fechamento primário e enxerto resultou na menor taxa de vazamento de LCR (5,5%, 7/128). As taxas de infecção e déficit neurológico pós-operatório foram semelhantes, independentemente das técnicas de reparo.

Avaliação da qualidade do estudo pelo método GRADE⁶:

A qualidade da revisão sistemática para todos os desfechos foi considerada muito baixa.

Risco de viés = não foi realizada avaliação do risco de viés dos estudos pelos autores da revisão. Mas como os estudos eram series de caso ou coorte retrospectivas/prospectivas podemos considerar que há muito sério risco de viés.

Inconsistência = não foi possível avaliar por ausência de metá-análise;

Dados diretos = sem risco;

Imprecisão = não foi possível avaliar por ausência de metá-análise;

Viés de publicação = não avaliado.

- Foi feita revisão da literatura a partir da base de dados PUBMED com objetivo de encontrar ensaios clínicos randomizados (ESR) sobre a pergunta PICO, utilizando a mesma estratégia de busca da revisão sistemática:

A busca resultou em 30 ensaios clínicos randomizados, nas quais a partir da avaliação do resumo e do título foi encontrado 1 ECR que respondiam à pergunta PICO (vide abaixo) O estudo foi descrito em 2 revisões sistemáticas relatadas acima.

- **Horaczek JA, Zierski J, Graewe A. Collagen matrix in decompressive hemicraniectomy. Neurosurgery. 2008 Jul;63(1 Suppl 1):ONS176-81; discussion ONS181. doi: 10.1227/01.neu.0000335033.08274.1c. PMID: 18728597.⁵**

Resumo do estudo: ensaio clínico randomizado para avaliar o benefício do enxerto de matriz de colágeno para reduzir o tempo de operação durante a hemicraniectomia (para hipertensão intracraniana isquêmica ou traumática) e para facilitar a dissecação dural durante a cranioplastia de segundo estágio. Trinta e quatro pacientes consecutivos foram randomizados para receber matriz de colágeno durante a hemicraniectomia ou para serem submetidos ao procedimento convencional. Foi observado que entre os dois grupos (estudo *versus* controle), a diferença de tempo médio para o fechamento dural foi de 20,1 minutos (DP 3,8 min \pm 1,4 min *versus* 23,9 min \pm 18,3 min; $p < 0,01$) e a diferença média do total de tempo da operação foi de 26,6 minutos (DP 96,2 min \pm 32,1 contra 122,8 min \pm 43,4 min; $p < 0,05$). O tempo cirúrgico total necessário para o reimplante do osso foi em média 27 minutos mais curto se a matriz de colágeno foi usada para o fechamento dural durante a primeira operação (DP 112 min \pm 49,1 min *versus* 139,3 min \pm 56,8 min; $p < 0,05$). Nenhum dos pacientes que receberam o enxerto de matriz de colágeno desenvolveu derrame do líquido cefalorraquidiano persistindo por mais de 1 semana, em comparação com 33% dos pacientes do grupo controle. Não há dados sobre significância estatística.

Risco de viés pela ferramenta GRADE⁹:

Geração da sequência de randomização = não foi descrito método;

Sigilo de alocação = adequado;

Falta de cegamento = sem cegamento de pacientes, pesquisadores e avaliadores de desfecho;

Dados incompletos de desfechos = adequado;

Relato seletivo de desfechos = adequado;

Outras fontes de vieses = há incerteza se uma redução de menos de 30 minutos no tempo cirúrgico tem significância clínica para o paciente, ainda que haja a inferência de maior tempo cirúrgico se correlacionar com maiores taxas de infecção no pós-operatório em cirurgias de grande porte.

- Também foi feita pesquisa de relatório de recomendação ou diretrizes da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde) sobre o assunto.

Não foi encontrado documento sobre o assunto.

8. CONCLUSÃO

- **As evidências encaminhadas pelo demandante apresentam alto risco de viés metodológico pelo método GRADE. Isso significa que temos baixa confiança nos resultados encontrados.**
- **As evidências encontradas na pesquisa realizada são de muita baixa qualidade pelo método GRADE. Isso significa que qualquer estimativa de efeito é muito incerta e com isso há baixa confiança nos resultados encontrados.**
- **Considerada a fragilidade metodológica dos estudos (algumas inerentes mesmo aos ensaios clínicos de técnicas / materiais cirúrgicos, como impossibilidade de cegamento) e elevado grau de incerteza nos resultados, registra-se que eles apontam para menor tempo de cirurgia, sem agregar maiores taxas de complicações pós-cirúrgicas as quais não foram avaliadas com tempo adequado de seguimento. A maioria dos estudos, que apenas agregou e documentos série de casos, avaliou os dados de segurança (dentre elas as complicações pós-operatórias) em torno de 30 dias.**
- **Não é possível fazer uma recomendação de incorporação da tecnologia em decorrência da muito baixa qualidade das evidências sobre o assunto, pelo método GRADE.**
- **Por fim, ressalta-se o estimado impacto orçamentário para instituição, em torno de 10.000 a 12.000 Reais / mês (4 pacientes ao preço unitário de 2500 a 3000 Reais); os principais procedimentos atrelados ao uso do insumo pleiteado remuneram entre R\$ 800,00 à 3200,00 conforme tabela SIGTAP.**

9. Referências

1. Bi X, Liu B, Mao Z, et al. Applications of materials for dural reconstruction in pre-clinical and clinical studies: Advantages and drawbacks, efficacy, and selections. *Mater Sci Eng C*. 2020;117:111326. doi:10.1016/j.msec.2020.111326
2. Brandão RACS, Costa BS, Dellaretti MA, de Carvalho GTC, Faria MP, de Sousa AA. Efficacy and Safety of a Porcine Collagen Sponge for Cranial Neurosurgery: A Prospective Case-Control Study. *World Neurosurg*. 2013;79(3-4):544-550. doi:10.1016/j.wneu.2011.08.015
3. Costa BS, Cavalcanti-Mendes G de A, Abreu MS de, Sousa AA de. Clinical experience with a novel bovine collagen dura mater substitute. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(2a):217-220. doi:10.1590/S0004-282X2011000200015
4. Raghavan A, Wright JM, Huang Wright C, Sajatovic M, Miller J. Effect of Dural Substitute and Technique on Cranioplasty Operative Metrics: A Systematic Literature Review. *World Neurosurg*. 2018;119:282-289. doi:10.1016/j.wneu.2018.08.024
5. Horaczek JA, Zierski J, Graewe A. Collagen Matrix in Decompressive Hemispherectomy. *Oper Neurosurg*. 2008;63(suppl_1):ONS176-ONS181. doi:10.1227/01.NEU.0000312707.25073.CB
6. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-406. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
7. Azzam D, Romiyo P, Nguyen T, et al. Dural Repair in Cranial Surgery Is Associated with Moderate Rates of Complications with

Both Autologous and Nonautologous Dural Substitutes. *World Neurosurg.* 2018;113:244-248. doi:10.1016/j.wneu.2018.01.115

8. Choi EH, Chan AY, Brown NJ, et al. Effectiveness of Repair Techniques for Spinal Dural Tears: A Systematic Review. *World Neurosurg.* 2021;149:140-147. doi:10.1016/j.wneu.2021.02.079
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):407-415. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.017