

# Custo e efetividade do Plasma Rico em Plaquetas na cicatrização de úlcera varicosa: Metanálise

*Cost and effectiveness of Platelet Rich Plasma in the healing of varicose ulcer: Meta-analysis*  
*Costo y efectividad del Plasma Rico en Plaquetas en la cicatrización de úlcera varicosa: Metaanálisis*

**Beatriz Guitton Renaud Baptista de Oliveira<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0001-7494-7457

**Magali Rezende de Carvalho<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0002-2261-5570

**Andrea Pinto Leite Ribeiro<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0002-2862-3774

<sup>1</sup>Universidade Federal Fluminense. Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

## Como citar este artigo:

Oliveira BGRB, Carvalho MR, Ribeiro APL.  
Cost and effectiveness of Platelet Rich Plasma  
in the healing of varicose ulcer: Meta-analysis.  
Rev Bras Enferm. 2020;73(4):e20180981.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0981>

## Autor Correspondente:

Beatriz Guitton Renaud Baptista de Oliveira  
E-mail: [beatrizguitton@globo.com](mailto:beatrizguitton@globo.com)



EDITOR CHEFE: Dulce Aparecida Barbosa  
EDITOR ASSOCIADO: Marcia Magro

**Submissão:** 14-02-2019    **Aprovação:** 07-08-2019

## RESUMO

**Objetivos:** analisar as evidências acerca do custo e da efetividade do Plasma Rico em Plaquetas no tratamento de úlceras venosas comparado às outras terapias tópicas. **Métodos:** revisão sistemática, com busca nas bases de dados COCHRANE, EMBASE, MEDLINE via PubMed, LILACS, CINAHL, SCOPUS, sem recorte temporal e nos idiomas inglês, português e espanhol. **Resultados:** foram incluídos 15 artigos. Uma análise de custo-minimização demonstrou que o custo do Plasma Rico em Plaquetas é de €163,00 ± 65,90, pouco superior ao custo do curativo padrão. Quanto à efetividade, os resultados dos estudos associados à metanálise sugerem uma tendência de que o Plasma Rico em Plaquetas é efetivo na cicatrização das úlceras venosas. **Conclusões:** conclui-se que há poucos estudos acerca do custo do Plasma Rico em Plaquetas e esse produto tende a ser efetivo na cicatrização de úlceras venosas. Entretanto, são necessários mais estudos clínicos controlados e randomizados para que se possa estabelecer uma recomendação mais forte.

**Descritores:** Plasma Rico em Plaquetas; Úlcera Varicosa; Custos e Análise de Custo; Cicatrização; Metanálise.

## ABSTRACT

**Objectives:** to analyze the evidence on the cost and effectiveness of Platelet Rich Plasma in the treatment of venous ulcers compared to other topical therapies. **Methods:** systematic review, with search in the databases: COCHRANE, EMBASE, MEDLINE via PubMed, LILACS, CINAHL, SCOPUS, without temporal cut and in the English, Portuguese and Spanish languages. **Results:** fifteen articles were included, a cost-minimization analysis showed that the cost of Platelet Rich Plasma is € 163.00 ± 65.90, slightly higher than the cost of standard dressing. Regarding effectiveness, the results of the studies associated with the meta-analysis suggest a tendency that Platelet Rich Plasma is effective in the healing of venous ulcers. **Conclusions:** it is concluded that there are few studies about the cost of Platelet Rich Plasma and this product tends to be effective in the healing of venous ulcers. However, more controlled and randomized clinical studies are necessary in order to establish a stronger recommendation.

**Descriptors:** Platelet-Rich Plasma; Varicose Ulcer; Costs and Cost Analysis; Wound Healing; Meta-Analysis.

## RESUMEN

**Objetivos:** analizar las evidencias acerca del costo y de la efectividad del Plasma Rico en Plaquetas en el tratamiento de úlceras venosas comparado a las otras terapias tópicas. **Métodos:** revisión sistemática con la búsqueda en bases de datos: Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE via PubMed, LILACS, CINAHL, SCOPUS, hay un tiempo y en inglés, portugués y español. **Resultados:** se incluyeron 15 artículos, un análisis de costo-minimización demostró que el costo del Plasma Rico en Plaquetas es de € 163,00 ± 65,90, poco superior al costo del vendaje estándar. En cuanto a la efectividad, los resultados de los estudios asociados al metaanálisis sugieren una tendencia de que el Plasma Rico en Plaquetas es efectivo en la cicatrización de las úlceras venosas. **Conclusiones:** se concluye que hay pocos estudios acerca del costo del Plasma Rico en Plaquetas y que ese tiende a ser efectivo en la cicatrización de úlceras venosas. Todavía, son necesarios más estudios clínicos controlados y aleatorizados para que se pueda establecer una recomendación más fuerte.

**Descriptor:** Plasma Rico en Plaquetas; Úlcera Varicosa; Costos y Análisis de Costo; Cicatrización de Heridas; Metaanálisis.

## INTRODUÇÃO

As úlceras venosas representam 70 a 80% das úlceras crônicas da perna e têm como etiologia a Insuficiência Venosa Crônica e a hipertensão venosa<sup>(1)</sup>. São consideradas um desafio para pacientes, profissionais e sistemas de saúde devido à sua cronicidade, à recorrência e ao alto custo para seu tratamento. Além disso, as úlceras venosas podem causar considerável impacto negativo na qualidade de vida do paciente<sup>(2)</sup>.

A terapia compressiva tem sido considerada padrão-ouro para o tratamento das úlceras venosas tanto para promover o processo de cicatrização como para evitar recidivas<sup>(3)</sup>. No entanto, faz-se necessário o uso de coberturas que possam contribuir para o processo de cicatrização das úlceras venosas, mantendo o meio úmido, diminuindo a dor, reduzindo o exsudato e oferecendo mais conforto ao paciente<sup>(4)</sup>.

Uma tecnologia que tem sido considerada como promissora no processo de cicatrização é o Plasma Rico em Plaquetas (PRP). Proveniente da centrifugação do sangue total, é rico em fatores de crescimento e proteínas estruturais, que estimulam a produção de colágeno e matriz extracelular por meio de quantidades mínimas de plasma, favorecendo a reparação tissular, estimulando a neovascularização e a regeneração tecidual<sup>(5)</sup>.

O PRP atua nas diversas fases da cicatrização, promovendo o encurtamento da fase inflamatória, por meio da hemostasia, da matriz provisional de fibrina e diminuição do biofilme, o qual favorece a formação de tecido de granulação (quimiotaxismo, angiogênese e proliferação celular), estimulação da epitelização, proliferação e migração de queratinócitos e remodelação, com síntese de matriz extracelular<sup>(6)</sup>. O PRP tem sido utilizado em feridas de diversas etiologias e na integração de enxertos, com uma técnica de preparo considerada eficiente, segura e de baixo custo<sup>(7)</sup>.

O PRP tem sido considerado uma alternativa de tratamento com menor custo e melhoria na qualidade de vida num período de cinco anos para pacientes com úlceras diabéticas<sup>(8)</sup>. Nestas, o PRP tem sido considerado uma tecnologia custo-efetiva que permite cicatrização mais rápida, devendo ser levada em consideração principalmente em úlceras de longa duração<sup>(9)</sup>.

Tendo em vista a necessidade de tecnologias que sejam custo-efetivas no tratamento das úlceras venosas, surgiram as seguintes perguntas de pesquisa: O Plasma Rico em Plaquetas é efetivo na cicatrização de úlceras venosas quando comparado às outras terapias tópicas? O Plasma Rico em Plaquetas é custo-efetivo no tratamento de úlceras venosas quando comparado às outras terapias tópicas?

## OBJETIVOS

Analisar as evidências acerca do custo e da efetividade do PRP no tratamento de úlceras venosas comparado às outras terapias tópicas.

## MÉTODOS

### Aspectos éticos

Por se tratar de revisão sistemática, não houve a necessidade de aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos.

## Desenho, período e local do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática, cujas buscas foram realizadas entre 04 e 06 de julho de 2018. Foi utilizado o *check-list* Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA) para elaboração do fluxograma e para Revisão Sistemática e Metanálise<sup>(10)</sup>.

A busca compreendeu as bases de dados COCHRANE, *Evidence-Based Medicine* (EMBASE), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* – MEDLINE) via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature* (CINAHL), SCOPUS e referências dos artigos encontrados, por meio da associação de termos descritores e palavras livres (busca booleana), correspondentes aos blocos conceituais da população e da intervenção.

## População ou amostra; critérios de inclusão e exclusão

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados, não randomizados; estudos prospectivos como coortes, séries de casos; estudos quase-experimentais; estudos econômicos - custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização, custo direto e/ou indireto que analisassem o custo e/ou a efetividade do PRP autólogo de uso tópico em úlceras venosas de pacientes sem distinção de faixa etária, no contexto ambulatorial ou hospitalar. Os critérios de exclusão foram os seguintes: estudos em que o PRP fosse injetado por via intradérmica ou subcutânea, perilesional ou no leito da úlcera; protocolos de pesquisa sem resultados; PRP associado a enxertos; PRP de origem homóloga; estudos que incluíram úlceras de múltiplas etiologias sem análise por subgrupo.

A exclusão dos estudos que utilizaram o PRP por aplicação subcutânea ou intradérmica foi realizada após leitura de título, resumo ou texto completo. O produto de interesse desta revisão foi o PRP de uso tópico, motivo pelo qual os estudos com outras vias de administração foram excluídos, visto que a forma de apresentação e formulação do PRP tópico é diferente do PRP aplicado por via intradérmica ou subcutânea, pois geralmente podem ser acrescidas substâncias para dar consistência ao PRP, formando um gel. Além disso, o mecanismo de resposta relacionado à via de administração tópica pode ser diferente das demais vias.

## Protocolo do estudo

Foram utilizados os seguintes descritores: (*Mesh terms*): Úlcera varicosa (*Varicose ulcer*); Úlcera da perna (*Leg ulcer*); Plasma Rico em Plaquetas (*Platelet-Rich Plasma*); e palavras-chave relacionadas *Venous ulcer*, *Venous leg ulcer*, nos idiomas inglês, espanhol, português. Não foram utilizados termos relacionados aos desfechos selecionados para ampliar a evocação da informação, optando-se, portanto, por uma busca sensível. As estratégias de busca foram adaptadas para cada base de dados. Não foi realizado recorte temporal.

A busca nas bases de dados e os estudos selecionados foram analisados quanto à pertinência ao tema de pesquisa, ao desenho do estudo, aos resultados, às indicações e às principais conclusões dos autores.

A revisão sistemática permite a apropriação de evidências que possam contribuir para tomada de decisão quanto à avaliação de tecnologias em saúde. As etapas seguidas foram definição do problema clínico e critérios para busca, seleção de bases de dados e descritores, elaboração dos testes de relevância, aplicação do Teste de Relevância I aos resumos dos artigos identificados, aplicação do Teste de Relevância II aos artigos na íntegra e elaboração do quadro com a síntese dos artigos<sup>(11)</sup>. A seleção dos artigos e a extração dos dados foram realizadas por dois pesquisadores, (A.P.L.R.) e (M.R.C.), de forma independente. Após leitura de título e resumo, houve uma discussão das discordâncias quanto à inclusão de artigos com um terceiro avaliador (B.G.R.B.G.). Todos os estudos que apresentaram potencial para inclusão passaram pela leitura completa e aplicação dos critérios de exclusão. Foram utilizados formulários específicos e bancos de dados para cada etapa da Revisão Sistemática, constando nome dos autores, título, país de origem, ano e revista de publicação, desenho do estudo, população, intervenção, desfechos avaliados e resultados.

Para avaliar a efetividade do PRP na cicatrização, foram consideradas as seguintes variáveis de desfecho: redução em cm<sup>2</sup> da área inicial da úlcera, porcentagem de cicatrização, n° de úlceras cicatrizadas (cicatrização completa) e tempo até a cicatrização. Para avaliar o custo do PRP, foram considerados os custos extraídos de análises de custo e avaliações econômicas encontrados.

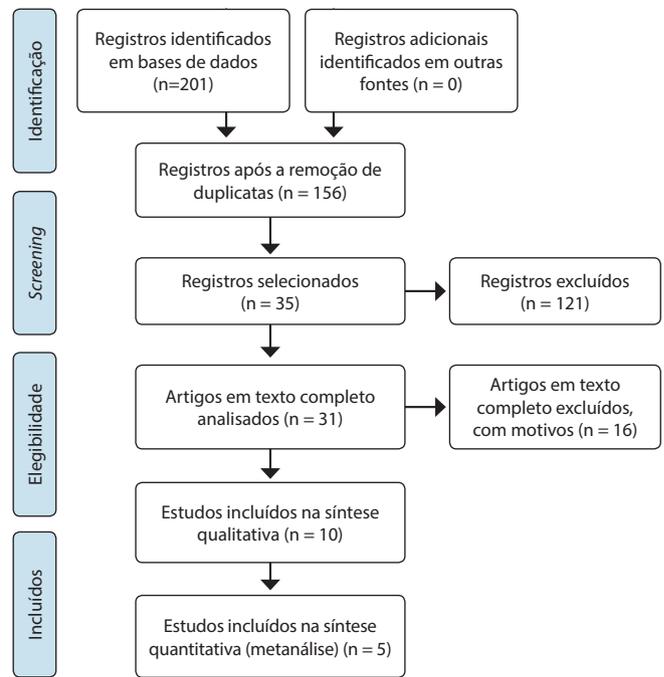


Figura 1 – Fluxograma dos estudos encontrados, 2018

### Análise dos resultados e estatística

Os estudos foram analisados quanto ao nível de evidência e grau de recomendação propostos pela *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*, que considera o desenho de estudo como critério para o nível de evidência, variando na escala de 1 a 5, bem como o grau de recomendação com variação de A a D, realizado por dois avaliadores, sem discordância entre si<sup>(12-13)</sup>. O nível de concordância entre os avaliadores foi avaliado pelo coeficiente de concordância de Kappa, 0,873 (p-valor < 0,001), com intervalo de 95% de confiança de Kappa (1,0-0,718)

Foi realizada metanálise dos ensaios clínicos controlados, com a heterogeneidade avaliada estatisticamente por meio do teste Chi-quadrado, considerando análise por efeito fixo quando a heterogeneidade for menor que 50%.

Foram encontrados 201 registros. O fluxograma dos estudos é apresentado na Figura 1.

### RESULTADOS

Foram encontrados 15 artigos que avaliaram a efetividade do Plasma Rico em Plaquetas de origem autóloga, dos quais um artigo apresentou resultados de uma análise de custo-minimização<sup>(14)</sup>.

A análise de custo-minimização realizada por Burgos-Alonso *et al.*<sup>(14)</sup> demonstrou que o custo do PRP é de €163,0 ± 65,9 [81.2 - 244.8] Euros aplicado uma vez por semana no contexto ambulatorial, comparado ao tratamento padrão realizado 2 a 3 vezes por semana, com uma média de 2,5 vezes por semana, que foi de €147,3 ± 29,7 [110.4- 184.2] (p valor 0.640), num tempo de seguimento de nove semanas. A média do tempo de tratamento para o Grupo Intervenção foi de 46,6 minutos e para o grupo controle foi de 21,7 minutos (p < 0,001).

A Tabela 1 apresenta os estudos de efetividade do PRP no tratamento de úlceras venosas.

Tabela 1 – Caracterização dos estudos de efetividade do Plasma Rico em Plaquetas em úlceras venosas, 2018

Autor/ Ano/ País	Desenho do estudo	Intervenções/ N° de participantes	Nível de evidência/ Grau de recomendação Oxford
Burgos-Alonso <i>et al.</i> <sup>(14)</sup> 2018 Espanha	Estudo piloto de Ensaio Clínico Randomizado com análise de custo-minimização Tempo de seguimento (TS) = 9 semanas	Gel de Plasma Rico em Plaquetas (n = 7) <i>versus</i> Tratamento padrão (n = 5)	1b/A
Moneibet <i>al.</i> <sup>(15)</sup> 2018 Egito	Caso-controle TS = 6 semanas	Plasma Rico em Plaquetas (n = 20) <i>versus</i> Tratamento convencional com gaze vaselinada e salina (n = 20)	3b/B
Cardeñosa <i>et al.</i> <sup>(16)</sup> 2017 Espanha	Ensaio Clínico Randomizado TS = 24 semanas	Gel de plaquetas ricas em fatores de crescimento (n = 55) <i>versus</i> Solução salina (n = 47)	1b/A

Continua

Continuação da Tabela 1

<b>Autor/ Ano/ País</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Intervenções/ Nº de participantes</b>	<b>Nível de evidência/ Grau de recomendação Oxford</b>
Somani&Raj <sup>(17)</sup> 2017 Índia	Ensaio Clínico Randomizado TS = 4 semanas	Fibrina rica em plaquetas (n = 9) <i>versus</i> Solução salina (n = 6)	1b/A
Senet et al. <sup>(18)</sup> 2003 França	Ensaio Clínico Randomizado Duplo cego TS = 12 semanas	Plaquetas autólogas congeladas (n = 8) <i>versus</i> Hidrocolóide (n = 7)	1b/A
Stacey et al. <sup>(19)</sup> 2000 Austrália	Ensaio Clínico Randomizado Duplo cego TS = 9 meses	Plaquetas lisadas (n = 42) <i>versus</i> Placebo (n = 44)	
Pinto et al. <sup>(20)</sup> 2018 Chile	Coorte prospectiva TS = 1 ano	Membrana de Fibrina rica em leucócito e plaqueta (L-PRF) (n = 32)	2b/B
Waniczek et al. <sup>(21)</sup> 2015 Polônia	Série de casos TS = 10 semanas	Plasma Rico em Plaquetas (n = 10)	4/C
Kim et al. <sup>(22)</sup> 2013 República da Coreia	Série de casos TS = Não informa	Gel de plaquetas autólogo ou líquido (n = 3)	4/C
Park et al. <sup>(23)</sup> 2013 Coreia do Sul	Estudo piloto TS = 6 semanas	Gel de Plasma Rico em Plaquetas (n = 16)	4/C
Sarvajnamurphy et al. <sup>(7)</sup> 2013 Índia	Série de casos TS = 6 semanas	Gel de plaquetas (n = 17)	4/C
Leon et al. <sup>(24)</sup> 2011 EUA	Estudo observacional de banco de dados de 39 centros TS = 2,1 semanas	Gel de Plasma Rico em Plaquetas (Autogel™) (n = 32)	4/C
Frykberget et al. <sup>(25)</sup> 2010 EUA	Série de casos TS = 2,8 semanas	Gel de Plasma Rico em Plaquetas (Autogel™) (n = 16)	4/C
O'Connell et al. <sup>(26)</sup> 2008 EUA	Estudo piloto TS = 16 semanas	Membrana de fibrina rica em plaquetas (MFRP)/ 1 a 3 aplicações/ (n = 17) Tam. 11,2 (0,7-58)	4/C
Gürgen, M <sup>(27)</sup> 2008 Noruega	Estudo prospectivo TS = 10 meses	Plasma Rico em Plaquetas (n = 7)	4/C

De acordo com a Tabela 1, observa-se que cinco estudos (33%) são ensaios clínicos randomizados, oito (53%) são prospectivos sem comparador, um (7%) é caso-controle e um (7%) estudo observacional. Quanto à localização, os estudos foram realizados em diversos países, com predomínio dos países europeus (33%), asiáticos (26%), seguidos dos Estados Unidos (20%), Egito (7%), Austrália (7%) e Chile (7%). Observa-se que o termo para uso do Plasma Rico em Plaquetas também variou nos estudos, porém, por meio da leitura do método de obtenção do produto, foi constatado que todos utilizaram formas de preparo semelhantes, com diferenciação na forma final líquida ou em gel do PRP. O tempo de seguimento dos estudos variou de 2,1 semanas<sup>(24)</sup> a 12 meses<sup>(20)</sup>.

Nos estudos avaliados, a média do tamanho inicial das úlceras venosas avaliadas variou de  $5,06 \pm 8,7^{(20)}$  a  $26,3 \text{ cm}^2^{(25)}$ . A frequência de aplicação do PRP variou de uma a cinco vezes por semana, com predomínio de estudos que aplicaram o PRP uma vez por semana, sendo 47% dos estudos<sup>(7,14-17,20)</sup>. Apenas um estudo não informou a frequência das aplicações<sup>(27)</sup>.

Quanto ao nível de evidência e grau de recomendação, observa-se o predomínio de estudos de nível 4 e grau de recomendação C, sendo 54% dos estudos. Cinco estudos (33%) eram ensaios clínicos randomizados com nível de evidência 1b e grau de recomendação A. Um outro estudo possuía nível e grau 2b/B, por ser uma Coorte, e outro 3b/B, caso-controle.

A Tabela 2 apresenta os resultados dos desfechos relativos à efetividade do PRP dos estudos incluídos.

Como houve apenas um estudo que apresentou o custo do PRP<sup>(14)</sup>, não foi possível a realização de metanálise para o desfecho custo e/ou custo-efetividade. A Figura 2 apresenta os resultados da Metanálise para o desfecho cicatrização completa das úlceras venosas.

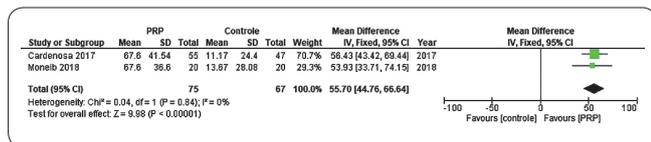
Observa-se na Figura 2 que não houve diferença significativa quanto à efetividade do PRP, considerando o desfecho cicatrização completa nos estudos avaliados. A Figura 3 apresenta os resultados da Metanálise para o desfecho redução de área das úlceras venosas.

Observa-se na figura 3 que o Plasma Rico em Plaquetas apresentou efetividade na redução de área de acordo com a metanálise dos dois estudos que avaliaram esse desfecho.

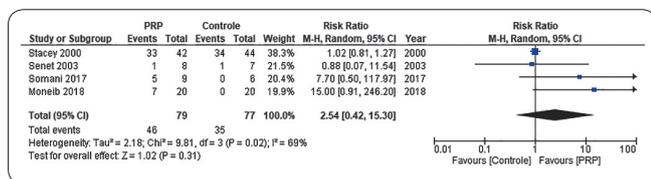
**Tabela 2** – Principais resultados quanto à efetividade do Plasma Rico em Plaquetas, 2018

Autor/ Ano	Redução da área em cm <sup>2</sup> Média (DP)		Porcentagem de redução da área (%) Média (DP)		Nº de úlceras completamente cicatrizadas/ Nº total		Tempo médio até a cicatrização Média (DP)	
	GI <sup>1</sup>	GC <sup>2</sup>	GI	GC	GI	GC	GI	GC
Burgos-Alonso, 2018	3,9	3,2	82,8	40,8	4,2/7	1/5	NI <sup>3</sup>	NI
Moneib, 2018	4,92 (11,94)	0,13 (0,27)	67,6 (36,6)	13,67 (28,06)	7/20	0/20	NI	NI
Cardeñosa, 2017	3,7	4,53	67,7 (41,54)	11,17 (24,4)	NI	NI	NI	NI
Somani & Rai, 2017	NI	NI	85,51	42,74	5/9	0/6	NI	NI
Senet, 2003	NI	NI	26,2	15,2	1/8	1/7	12 sem. <sup>4</sup>	4 sem.
Stacey, 2000	NI	NI	NI	NI	33/42	34/44	75% em 3 meses	75% em 3 meses
Pinto, 2018	NI	NI	NI	NI	27/32	NA <sup>5</sup>	9 a 15 sem.	NA
Waniczek, 2015	NI	NI	NI	NI	10/10	NA	10 sem	NA
Kim, 2013	NI	NA	90 a 95	NA	0/3	NA	20 a 24 dias	NA
Park, 2013	0,48 (0,95)	NA	NI	NA	0/16	NA	NA	NA
Sarvajnamurphy, 2013	NI	NA	94,7 (11,12)	NA	13/17	NA	5,1 (3,1) sem.	NA
Leon, 2011	NI	NA	40,2 (26,6)	NA	0/32	NA	2.1 sem.	NA
Frykberg, 2010	NI	NA	43,1 (32,4)	NA	0/16	NA	2,3 (1,4) sem.	NA
O'Connell, 2008	NI	NA	NI	NA	11/17	NA	7,1 sem.	NA
Gürgen, 2008	NI	NA	93,2 59,7 72	NA	3/7	NA	35 233 238 dias	NA

Nota: GI – Grupo Intervenção; GC – Grupo Controle; NI – Não informa; Sem. – semanas; NA – Não se aplica.



**Figura 2** – Metanálise para o desfecho cicatrização completa das úlceras venosas, 2018



**Figura 3** – Metanálise para o desfecho redução de área das úlceras venosas, 2018

## DISCUSSÃO

Os estudos foram analisados de acordo com as seguintes categorias:

### Categoria 1: Custo do PRP

Nesta revisão, identificou-se que na análise de custo-minimização realizada por Burgos-Alonso et al.<sup>(14)</sup> o custo do PRP foi superior ao do tratamento padrão (p-valor 0.640). Mesmo o PRP sendo aplicado uma vez por semana e o tratamento padrão 2 a 3 vezes por semana, a média do tempo de tratamento

dispensado para o grupo do PRP foi superior ao tratamento padrão (p < 0,001)<sup>(14)</sup>.

Na análise<sup>(14)</sup>, para o cálculo do custo, os itens avaliados foram os seguintes: tempo de tratamento, custo da realização do procedimento e dos profissionais enfermeiro e auxiliar, frequência de troca, coberturas e custos do material de preparo do PRP. O tratamento com o PRP envolvia cinco etapas: Coleta de sangue autólogo; Centrifugação; Separação de PRP de glóbulos vermelhos e leucócitos; Coagulação do PRP para formar uma cobertura biológica aplicada no leito da úlcera venosa; e curativo secundário de espuma, poliuretano ou hidrofibra.

Estudo de custo-efetividade do Plasma Rico em Plaquetas em úlceras de pele, realizada por meio do Modelo de Markov, utilizando como fonte metanálise de cinco artigos de úlceras de etiologias diversas, demonstrou que a probabilidade de cicatrização utilizando o PRP é de 56% e, com o tratamento padrão, de 31%, sendo os custos diretos associados €5224 Euros e €5133 Euros, respectivamente. O custo incremental pela maior cicatrização é de €364 Euros, num horizonte temporal de 48 semanas de tratamento<sup>(28)</sup>.

Em outro estudo comparativo, o custo do PRP foi avaliado com 81 participantes com úlceras de diversas etiologias, das quais oito eram úlceras venosas, no contexto hospitalar e ambulatorial. Identificou-se que o uso do PRP reduziu o tempo médio de internação (11 ± 2,5 dias), sendo o custo de € 785,25, enquanto que no grupo controle, que utilizou o tratamento padrão (povidone-iodine gel, Olasol™ spray, Actovegin™ gel e coberturas interativas) foi de € 1649,02, com tempo médio de hospitalização de 23,1 ± 1,5 dias. Os custos diretos avaliados

foram do tratamento com PRP durante 90 dias, considerando dias de internação, coleta do sangue e preparo do PRP, coberturas e atendimento ambulatorial<sup>(29)</sup>.

O único estudo<sup>(14)</sup> encontrado na literatura que utilizou o PRP autólogo de uso tópico especificamente em úlceras venosas fez uma análise de custo-minimização, em que foi avaliado apenas o custo sem considerar a efetividade das tecnologias envolvidas, com sugestão dos autores para a realização de estudos com amostras maiores para avaliação de custo-efetividade. Em outro estudo<sup>(28)</sup>, foi realizada a análise de custo-efetividade, entretanto, avaliou úlceras de pele de diversas etiologias, concluindo que o uso do PRP é custo-efetivo, pois o custo extra com o uso do PRP para cicatrização da úlcera é muito inferior ao do tratamento padrão utilizado a longo prazo. Os custos diretos do tratamento com PRP apresentados em outro estudo<sup>(29)</sup> demonstram que o tratamento do PRP teve um custo menor, sendo considerado como custo-efetivo, embora não tenha sido realizada uma avaliação de custo-efetividade propriamente dita e a amostra ter sido composta de úlceras de diversas etiologias, sem análise específica dos custos do subgrupo de úlceras venosas.

Dessa forma, considera-se que são necessários mais estudos com metodologia robusta que avaliem o custo e a efetividade do PRP, especificamente em úlceras venosas, para determinar com precisão se o PRP autólogo tópico é custo-efetivo para o tratamento dessas úlceras, a fim de fazer uma recomendação mais forte.

## **Categoria 2: Efetividade do PRP**

O PRP tem sido considerado uma tecnologia promissora para cicatrização de úlceras por ser capaz de estimular fibroblastos, macrófagos, células mesenquimais e fatores de crescimento que promovem a reepitelização e neovascularização nas úlceras crônicas<sup>(30)</sup>.

Considerando os estudos prospectivos (séries de casos), observacionais e os ensaios clínicos controlados randomizados, incluídos na metanálise, observa-se nesta revisão que há uma tendência do PRP ser efetivo na cicatrização completa e na redução das úlceras venosas.

Foi verificado que o risco relativo (RR) de uma úlcera venosa cicatrizar completamente após a aplicação do PRP foi de 2,54, com Intervalo de Confiança (IC) de 0,42-15,30. Entretanto, o resultado não foi estatisticamente significativo, pois o IC inclui o valor 1. Observa-se que houve discrepância entre os estudos mais recentes<sup>(15,17)</sup> e os mais antigos<sup>(18-19)</sup>, sendo os resultados mais promissores apresentados pelos estudos conduzidos em 2017 e 2018<sup>(15,17)</sup>. Contudo, é necessário ressaltar que o número de participantes dos estudos foi limitado, pois, apesar das úlceras venosas apresentarem uma chance de cicatrizar completamente 7,7 vezes maior no estudo de Somani & Rai<sup>(17)</sup> (RR: 7,70, IC: 0,50-117,97) e 15 vezes no estudo de Moneib et al.<sup>(15)</sup> (RR: 15,0, IC: 0,91-246,20), nota-se que os intervalos de confiança nesses estudos são muito amplos, incluindo 1, o que sinaliza cautela na interpretação desse achado. Avaliando o desfecho redução da área da ferida, observou-se que as úlceras venosas tratadas com PRP apresentaram uma redução 55,7% maior em média do que as úlceras do grupo controle (Média: 55,70, IC: 44,76-66,64),  $p < 0,005$ . Portanto, sugere-se que novos estudos, com rigor metodológico e número de participantes mais robusto, sejam conduzidos para validar essa tendência favorável ao uso do PRP.

Revisão que avaliou a efetividade de diversos tipos de tratamento para úlceras venosas demonstra que os poucos estudos clínicos randomizados que avaliaram a efetividade do PRP não permitem afirmar a efetividade na cicatrização de úlceras venosas e que mais estudos precisam ser realizados<sup>(31)</sup>.

Revisão mais recente que avaliou a efetividade do Plasma Rico em Plaquetas em úlceras crônicas demonstrou que, dos 10 ensaios clínicos randomizados avaliados, quatro eram de pacientes com úlceras crônicas, três eram de pacientes com úlceras venosas e três de úlceras diabéticas. Concluiu, dessa forma, que não estava claro se o PRP autólogo melhorava a cicatrização de úlceras crônicas, no geral, comparado ao tratamento padrão, mas considerou que o PRP aumenta a cicatrização de úlceras diabéticas. No caso das úlceras venosas, não era clara a efetividade do PRP, sendo que que mais estudos clínicos controlados deveriam ser realizados para uma recomendação<sup>(32-33)</sup>.

As revisões citadas avaliaram os ensaios clínicos randomizados<sup>(31,33)</sup>, publicados anteriormente a esta revisão, e como desfecho não houve avaliação de custo. Dessa forma, esta revisão contribui com evidências do custo do PRP e da efetividade dos estudos recentes, apresentando também os resultados de estudos prospectivos que, mesmo com nível de evidência C, apresentaram bons resultados com o uso do PRP.

## **Limitações do estudo**

Como limitações desta revisão, considera-se o número reduzido de estudos que estimaram o custo do PRP especificamente em úlceras venosas, dificultando a comparação da relação custo-efetividade. Quanto à efetividade do PRP, observa-se que o número de estudos é também reduzido, limitando os resultados para elaboração de metanálise.

## **Contribuições para a área da Enfermagem, Saúde ou Política Pública**

As evidências encontradas neste estudo contribuem para o conhecimento dos profissionais de saúde, como ortopedistas, odontólogos e também para enfermeiros, enquanto tecnologia para o tratamento de úlceras venosas. Considera-se, portanto, que o enfermeiro tem um papel importante na tomada de decisão quanto às tecnologias utilizadas para cicatrização das úlceras venosas.

Além disso, este estudo contribui com evidências que podem auxiliar na tomada de decisão de gestores tanto na saúde pública como privada. Assim, possibilita um debate na saúde pública brasileira em relação à temática que já é uma pauta da Agência Nacional de Vigilância Sanitária<sup>(34)</sup> e dos Conselhos Profissionais<sup>(35-36)</sup>.

Estimulam-se novas pesquisas de efetividade e custo, principalmente no contexto de saúde brasileiro, cujo Sistema Único de Saúde é bastante diferenciado em comparação com os países em que foram encontradas as evidências acerca da efetividade e do custo do PRP.

## **CONCLUSÕES**

Conclui-se que o custo do PRP na análise de custo-minimização encontrada foi de €163,0 ± 65,9 [81.2 - 244.8] Euros, pouco superior ao do tratamento padrão, €147,3 ± 29,7 [110.4- 184.2] (p valor 0.640), com tempo de procedimento de 46,6 minutos.

Quanto à efetividade, a metanálise de dois estudos sugere que o Plasma Rico em Plaquetas apresentou efetividade na redução da área úlceras venosas. Quanto à cicatrização completa, os resultados dos estudos prospectivos associados à metanálise sugerem uma tendência da efetividade do Plasma Rico em Plaquetas.

Recomenda-se que mais estudos sejam realizados para avaliar a efetividade do PRP e análises de custo, principalmente no

contexto brasileiro, possibilitando uma recomendação mais forte quanto ao uso e uma tomada de decisão para gestores e demais profissionais, como os enfermeiros, na prática clínica.

## FOMENTO

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Edital Universal 2016.

## REFERÊNCIAS

1. Marola S, Ferrarese A, Solej M, Enrico S, Nano M, Martino V. Management of venous ulcers: State of the art. *Int J Surg*. 2016;33(Suppl 1):S132-4.; doi: 10.1016/j.ijssu.2016.06.015
2. Dias TY, Costa IK, Melo MD, Torres SM, Maia EM, Torres GV. Quality of life assessment of patients with and without venous ulcer. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2014;22(4):576-81. doi: 10.1590/0104-1169.3304.2454.
3. Carvalho MR, Andrade IS, Abreu AM, Ribeiro APL, Peixoto BU, Oliveira BGRB. All about compression: A literature review. *J Vasc Nurs*. 2016;34(2):47-53. doi: 10.1016/j.jvn.2015.12.005
4. Lurie F, Bittar S, Kasper G. Optimal compression therapy and wound care for venous ulcers. *Surg Clin North Am*. 2018;98(2):349-60. doi: 10.1016/j.suc.2017.11.006.
5. Pinto JMN, Pizani NS, Kang HC, Silva LAK. Application of platelet-rich plasma in the treatment of chronic skin ulcer: case report. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2014 [cited 2018 Jul 08];89(4):638-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054752>
6. Conde-Montero E, Horacajada-Reales C, Suárez-Fernández R. Application of platelet-rich plasma for the treatment of chronic leg ulcers. *Piel*. 2014;29(4):248-54. doi: 10.1016/j.piel.2013.10.007
7. Sarvajnamurthy S, Suryanarayan S, Budamakuntala L, Suresh DH. Autologous platelet rich plasma in chronic venous ulcers: study of 17 cases. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013;6(2):97-9. doi: 10.4103/0974-2077.112671
8. Dougherty EJ. An evidence-based model comparing the cost-effectiveness of platelet-rich plasma gel to alternative therapies for patients with nonhealing diabetic foot ulcers. *Adv Skin Wound Care*. 2008;21(12):568-75. doi: 10.1097/01.ASW.0000323589.27605.71
9. Cobos R1, Aizpuru F, Parraza N, Anitua E, Orive G. Effectiveness and efficiency of platelet rich plasma in the treatment of diabetic ulcers. *Curr Pharm Biotechnol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Dec 08];16(7):630-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25934972>
10. Galvão, TF, Pansani TSA. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015;24(2):335-42. doi: 10.5123/S1679-49742015000200017
11. Pereira AL, Bachion MM. [Update in systematic literature revision review: strength criteria and degree of recommendation of literature evidences]. *Rev Gaúcha Enferm* [Internet]. 2006 [cited 2018 Aug 08];27(4):491-8. Available from: <http://seer.ufrgs.br/RevistaGauchadeEnfermagem/article/view/4633/2548>. Portuguese.
12. Oxford Centre for Evidence-based Medicine: levels of evidence [Internet]. 2011 [cited 2018 Aug 08]. Available from: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
13. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Internet]. Brasília (BR): Ministério da Saúde; 2014. [cited 2018 Aug 15]. 74 p. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_sistema\\_grade.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf)
14. Burgos-Alonso N, Lobato I, Hernandez I, Sebastian KS, Rodriguez B, March AG, et al. Autologous platelet-rich plasma in the treatment of venous leg ulcers in primary care: a randomised controlled, pilot study. *J Wound Care*. 2018;27(Sup6):S20-S4. doi: 10.12968/jowc.2018.27.Sup6.S20
15. Moneib HA, Youssef SS, Aly DG, Rizk MA, Abdelhakeem YI. Autologous platelet-rich plasma versus conventional therapy for the treatment of chronic venous leg ulcers: A comparative study. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3):495-501. doi: 10.1111/jocd.12401
16. Cardeñosa ME, Dominguez-Maldonado G, Cordoba-Fernandez A. Efficacy and safety of the use of platelet-rich plasma to manage venous ulcers. *J Tissue Viability*. 2017;26(2):138-43. doi: 10.1016/j.jtv.2016.11.003
17. Somani A, Rai R. Comparison of efficacy of Autologous Platelet-rich Fibrin versus Saline Dressing in Chronic Venous Leg Ulcers: a randomised controlled trial. *J Cutan Aesthet Surg*. 2017;10(1):8-12. doi: 10.4103/JCAS.JCAS\_137\_16
18. Senet P, Bon FX, Benbunan M, Bussel A, Traineau R, Calvo F, et al. Randomized trial and local biological effect of autologous platelets used as adjuvant therapy for chronic venous leg ulcers. *J Vasc Surg*. 2003;38(6):1342-8. doi: 10.1016/S0741
19. Stacey MC, Mata SD, Trengove NJ, Mather CA. Randomised double-blind placebo-controlled trial of topical autologous platelet lysate in venous ulcer healing. *Eur J Vasc Endovasc Surg*;20(3):296-301. doi: 10.1053/ejvs.2000.1134
20. Pinto NR, Ubilla M, Zamora Y, Del Rio V, Dohan Ehrenfest DM, Quirynen M. Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study. *Platelets*. 2018;29(5):468-75. doi: 10.1080/09537104.2017.1327654

21. Waniczek D, Mikusek W, Kaminski T, Wesecki M, Lorenc Z, Cieslik-Bielecka A. The “biological chamber” method - use of autologous platelet-rich plasma (PRP) in the treatment of poorly healing lower-leg ulcers of venous origin. *Pol Przegl Chir.* 2015;87(6):283-9. doi: 10.1515/pjs-2015-0055.
22. Kim SA, Ryu HW, Lee KS, Cho JW. Application of platelet-rich plasma accelerates the wound healing process in acute and chronic ulcers through rapid migration and upregulation of cyclin A and CDK4 in HaCaT cells. *Mol Med Rep.* 2013;7(2):476-80. doi: 10.3892/mmr.2012.1230
23. Park KY, Kim IS, Yeo IK, Kim BJ, Kim MN. Treatment of refractory venous stasis ulcers with autologous platelet-rich plasma and light-emitting diodes: a pilot study. *J Dermatolog Treat.* 2013;24(5):332-5. doi: 10.3109/09546634.2012.735637
24. Leon JM, Driver VR, Fylling CP, Carter MJ, Anderson C, Wilson J, et al. The clinical relevance of treating chronic wounds with an enhanced near-physiological concentration of platelet-rich plasma gel. *Adv Skin Wound Care.* 2011;24(8):357-68. doi: 10.1097/01.ASW.0000403249.85131.6f
25. Frykberg RG, Driver VR, Carman D, Lucero B, Borris-Hale C, Fylling CP, et al. Chronic wounds treated with a physiologically relevant concentration of platelet-rich plasma gel: a prospective case series. *Ostomy Wound Manage* [Internet]. 2010 [cited 2018 Aug 08];56(6):36-44. Available from: <https://www.o-wm.com/content/chronic-wounds-treated-physiologically-relevant-concentration-platelet-rich-plasma-gel-prosp>.
26. O’Connell SM, Impeduglia T, Hessler K, Wang XJ, Carroll RJ, Dardik H. Autologous platelet-rich fibrin matrix as cell therapy in the healing of chronic lower-extremity ulcers. *Wound Repair Regen.* 2008;16(6):749-56. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00426.x
27. Gürgen M. Treatment of chronic wounds with autologous platelet-rich plasma. *EWMA Journal* [Internet]. 2008 [cited 2018 Aug 08];8(2):5-10. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/b559/e80bee2ad1591847cb514c741a4fee2befa5.pdf>
28. Campos RC, Diez NP, Barandiaran FA. Platelet-rich plasma in skin ulcer treatment. *Wounds* [Internet]. 2013 [cited 2018 Aug 08];25(9):256-62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25867241>
29. Obolenskiy VN, Ermolova DA, Laberko LA, Semenova TV. Efficacy of platelet-rich plasma for the treatment of chronic wounds. *EWMA Journal* [Internet]. 2014 [cited 2018 Aug 08];14(1):37-41 5p. Available from: [http://old.ewma.org/fileadmin/user\\_upload/EWMA/pdf/journals/Scientific\\_articles/Articles\\_April\\_2014/Journal\\_1\\_2014\\_Obolensky\\_WEB.pdf](http://old.ewma.org/fileadmin/user_upload/EWMA/pdf/journals/Scientific_articles/Articles_April_2014/Journal_1_2014_Obolensky_WEB.pdf)
30. Romano F, Paolino FM, Rizzo BA, Russo A, Southworth S, Serra R, et al. The use of growth factors, CD34(+) cells and fibrin for the management of chronic venous ulcers. *Int Wound J.* 2016;13(5):1011-3. doi: 10.1111/iwj.12500.
31. Nelson EA. Venous leg ulcers. *BMJ Clin Evid* [Internet]. 2016 [cited 2018 Aug 08];01(1902):1-36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26771825>
32. Martinez-Zapata MJ, Marti-Carvajal AJ, Sola I, Exposito JA, Bolibar I, Rodriguez L, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):Cd006899. doi: 10.1002/14651858.CD006899.pub3.
33. Martinez-Zapata MJ, Marti-Carvajal AJ, Sola I, Exposito JA, Bolibar I, Rodriguez L, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:Cd006899. doi: 10.1002/14651858.CD006899.pub2.
34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nota técnica nº064/2015. Utilização do Plasma Rico em Plaquetas – PRP para fins terapêuticos não-transfusionais. 2015. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/4048533/4920270/Nota+T%C3%A9cnica+n%C2%BA+64+de+2015.pdf/9e770e96-780a-43ca-8a50-2d38587ecdd2>.
35. Conselho Federal de Medicina. Parecer CFM nº20/2011. 2011. Available from: [http://www.portalmedico.org.br/pareceres/cfm/2011/20\\_2011.htm](http://www.portalmedico.org.br/pareceres/cfm/2011/20_2011.htm)
36. Conselho Federal de Odontologia. Resolução nº 158, de 8 de junho de 2015. 2015. Available from: [http://www.lex.com.br/legis\\_26973840\\_RESOLUCAO\\_N\\_158\\_DE\\_8\\_DE\\_JUNHO\\_DE\\_2015.aspx](http://www.lex.com.br/legis_26973840_RESOLUCAO_N_158_DE_8_DE_JUNHO_DE_2015.aspx)