



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM SAÚDE COLETIVA**



**APLICABILIDADE DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS-PRP NO
TRATAMENTO DE ÚLCERAS EM PÉ DE PACIENTES DIABÉTICO:
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

PAULO CÉSAR OLIVEIRA SOBRINHO

Salvador – Bahia

Março de 2021

**APLICABILIDADE DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS-PRP NO
TRATAMENTO DE ÚLCERAS EM PÉ DE PACIENTES DIABÉTICO:
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação do Instituto de Saúde Coletiva (ISC) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), com concentração em Avaliação de Tecnologias em Saúde, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva.

Salvador – Bahia

Março de 2021

Ficha Catalográfica
Elaboração Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

O48a Oliveira Sobrinho, Paulo César.

Aplicabilidade do plasma rico em plaquetas-PRP no tratamento de úlceras em pé de pacientes diabético: revisão sistemática com meta - análise / Paulo César Oliveira Sobrinho. – Salvador: P.C.Oliveira Sobrinho, 2021.

78 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Gildásio Daltro.

Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Coletiva) - Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia.

1. Pé Diabético. 2. Plasma Rico em Plaquetas. 3. Ensaio Clínicos Randomizados. I. Título.

CDU 616.379-008.64



**Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva – ISC
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva**

Paulo César Oliveira Sobrinho

**APLICABILIDADE DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS-PRP NO
TRATAMENTO DE ÚLCERAS EM PÉ DE PACIENTES DIABÉTICO:
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE.**

A Comissão Examinadora abaixo assinada, aprova a Dissertação, apresentada em sessão pública ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

Data de defesa: 05 de março de 2021.

Banca Examinadora:

Prof. Gildásio de Cerqueira Daltro– FMB/UFBA

Profa. Jane Mary de Medeiros Guimarães –
UFSB

Profa. Maria Ligia Rangel Santos– ISC/UFBA

Prof. Ademário Galvão Spínola– ISC/UFBA

**Salvador
2021**

Dedicatória

Dedico essa Dissertação aos meus Pais (*in memoriam*), a Urânia, Dani, Carol e aos meus Familiares que ao longo dessa vida tem contribuído para uma existência mais agradável.

Agradecimentos

A Deus por essa oportunidade e por permitir que eu possa ser uma pessoa melhor a cada dia.

Ao Prof. Dr. Gildásio Daltro por ter proporcionado, ao longo desses anos de convivência, mais qualidade na minha vida profissional. Muito obrigado!

Aos componentes da banca examinadora: Prof^{as}. Dr^{as}. Jane Mary e M^a Lígia e o Prof. Ademário Spínola, pela disponibilidade do seu valioso tempo e pelas preciosas contribuições para a consolidação desse estudo.

Aos colegas Thiago Faleiro, Thiago Rangel e Bruno Adelmo pela contribuição.

A amiga Valéria Lima e aos colegas do mestrado pela saudável convivência ao longo do curso.

As Professoras e Professores que ministraram as aulas ao longo do mestrado.

Ao Gabriel pela sua grande contribuição na análise estatística.

A Sr^a Sônia Malheiros e aos demais funcionários do PPGSC/MP/ISC/UFBA.

Ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde Coletiva (PPGSC/ISC) da Universidade Federal da Bahia pela oportunidade e pelo apoio prestado.

Aos pesquisadores que permitiram que esse estudo fosse realizado.

E por fim, mas não menos importante, agradeço a todos àqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a execução desse estudo.

Meu Muito Obrigado!

**“A melhor maneira de
ser Feliz é contribuir para a Felicidade dos outros”.**
Confúcio

RESUMO

Introdução: O plasma rico em plaquetas (PRP) é uma técnica inovadora, promissora e com resultados significativos em diversas áreas da medicina. O objetivo desse estudo é realizar uma avaliação dos resultados na aplicabilidade do PRP no tratamento de úlceras em pé de pacientes diabético. **Método:** Esse estudo é composto por uma revisão sistemática da literatura especializada e meta-análise de ensaios clínicos randomizados na aplicação do PRP em úlceras de pé diabético. Para a elaboração da pergunta de pesquisa utilizou-se do acrônimo PICOS com também na orientação nas estratégias de buscas. O protocolo desse estudo foi registrado na base de dados do PROSPERO para registro de protocolos de revisões sistemáticas. Adotou-se a metodologia proposta pelo manual da *Cochrane Collaboration* e utilizou-se o *checklist* PRISMA. A ferramenta AMSTAR 2 foi usada para avaliar a qualidade da revisão. Os critérios de inclusão foram estudos clínicos prospectivos e randomizados sem limite de data. O gráfico de *forest plot* foi utilizado na análise estatística. **Resultados:** Dos 154 artigos encontrados nas bases de ferramentas de buscas, 87 foram excluídos por duplicidade, 58 por não atenderem aos critérios de inclusão e finalizou-se com 09 artigos incluídos. Realizou-se duas análises, utilizando os desfechos de eficácia de tratamento e redução do tamanho da úlcera. Sete dos nove artigos (408 pacientes) especificaram o desfecho da eficácia do tratamento, com aumento significativo de pacientes curados. Os outros artigos restantes (224 pacientes) especificaram a redução do tamanho da úlcera, sendo estatisticamente significativo na redução do tamanho da úlcera. **Considerações finais:** Finalizando, essa RS sinalizou que o emprego de derivados de plaquetas mostrou-se uma boa opção de tratamento. Sua aplicação foi considerada uma técnica segura, eficaz e confiável para acelerar o processo de cicatrização de úlceras crônicas em pé de pacientes diabético. Trata-se de um preparado orgânico, autólogo, atóxico e de custo acessível. O uso dessa técnica poderá trazer muitos benefícios para esses pacientes e para os sistemas de saúde pública.

PALAVRAS-CHAVE: Pé diabético. Plasma rico em plaquetas. Ensaios clínicos randomizados.

ABSTRACT

Introduction: Platelet-rich plasma (PRP) is an innovative, promising technique with significant results in several areas of medicine. The aim of this study is to carry out an evaluation of the results on the applicability of PRP in the treatment of foot ulcers in diabetic patients. **Method:** This study consists of a systematic review of the specialized literature and meta-analysis of randomized clinical trials in the application of PRP in diabetic foot ulcers. For the elaboration of the research question, the acronym PICOS was used as well as in the orientation in the search strategies. The protocol for this study was registered in the PROSPERO database to register protocols for systematic reviews. The methodology proposed by the Cochrane Collaboration manual was adopted and the PRISMA checklist was used. The AMSTAR 2 tool was used to assess the quality of the review. Inclusion criteria were prospective, randomized clinical studies with no date limit. The forest plot graph was used in the statistical analysis. **Results:** Of the 154 articles found in the search engine databases, 87 were excluded due to duplication, 58 because they did not meet the inclusion criteria and ended with 09 articles included. Two analyzes were performed, using the outcomes of treatment efficacy and reduction of ulcer size. Seven of the nine articles (408 patients) specified the outcome of treatment effectiveness, with a significant increase in cured patients. The other three articles (224 patients) specified a reduction in the size of the ulcer, being statistically significant in reducing the size of the ulcer. **Final considerations:** Finally, this SR signaled that the use of platelet derivatives proved to be a good treatment option. Its application was considered a safe, effective and reliable technique to accelerate the healing process of chronic foot ulcers in diabetic patients. It is an organic, autologous, non-toxic and inexpensive preparation. The use of this technique can bring many benefits to these patients and to the public health systems.

KEYWORDS: Diabetic foot. Platelet rich plasma. Randomied controlled trails.

Lista de Figuras

Figura 1 - Mapa mundial e o número de pessoas com diabetes mellitus entre 20-79 anos em de 2019 de aproximadamente 464 milhões.....	15
Figura 2 - Gráfico com os 10 primeiros países com DM (20-79 anos) e seus gastos com saúde em 2019.....	16
Figura 3 - Imagem ilustrativa de áreas do pé com maiores risco de deformidade, pressão e de ulceração.....	22
Figura 4 - Imagem ilustrativa de alterações neuro-vascular e lesões ulcerosas no pé diabético.....	23
Figura 5 - Imagem ilustrativa das três fases da cicatrização de uma ferida.....	25
Figura 6 - Fotografias de pé de pacientes diabético com lesões ulcerosas crônicas no pé.....	26
Figura 7 - Imagem ilustrativa dos componentes sanguíneos.....	27
Figura 8 - Imagem esfregaço sanguíneo, em destaque as plaquetas.....	28
Figura 9 – Imagem ilustrativa do processo de obtenção do plasma rico em plaquetas.....	29
Figura 10 - Gráfico em floresta para a meta-análise da taxa de pacientes completamente curados nos grupos de controle e tratamento.....	55
Figura 11 - Gráfico em floresta para a meta-análise da diferença média estandardizada do tamanho final da ferida.....	57

Lista dos Quadros

Quadro 1 - Fatores de crescimento e citocinas envolvidos na regeneração tecidual.....	28
Quadro 2 - Descrição estratégia do acrônimo PICO para a elaboração da pergunta da revisão sistemática.....	31
Quadro 3 - PubMed Advance Search Builder. National Library of Medicine. Dia:05/09/2020. < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/ >.....	34
Quadro 4 - Cochrane Library. Data:06/09/2020 < https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager? >.....	35
Quadro 5 - BIREME: Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. Portal Regional da BVS. LILACS. Data:06/09/2020.....	35
Quadro 6 - DOAJ:Directory of Open Access Journals; Data:06/09/2020. < https://doaj.org/search?ref=homepage-box&source >.....	36
Quadro 7 - Web of Science: Periódicos Capes/MEC. Data: 06/09/2020. < https://www.periodicos.capes.gov.br/?option=com.pcollection&mn=70&smn=79&cid=81 >.....	36
Quadro 8 - Teste estatístico Kappa interpretação do grau de concordância.....	38
Quadro 9 - Classificação da confiança geral nos resultados da revisão AMSTAR2	40
Quadro 10 - Os artigos selecionados por autor-data, título e país.....	42
Quadro 11 - Cochrane para avaliar a qualidade de estudos clínicos controlados Higgins et al 2011.....	43

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Fluxograma do levantamento das publicações nas bases proposta....	41
Tabela 2 - Características demográficas dos pacientes que receberam PRP.....	48
Tabela 3 - Características demográficas dos pacientes do grupo controle.....	49
Tabela 4 - Características hematológicas e duração de doença de pacientes que receberam PRP no tratamento.....	50
Tabela 5 - Características hematológicas e duração de doença de pacientes do grupo de controle.....	50
Tabela 6 - Tipo de aplicação do PRP e recuperação dos ferimentos.....	52
Tabela 7 - Tipo de aplicação do medicamento usual no tratamento de Úlcera...	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BIREME /	Cento Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências
LILACS	da Saúde (Biblioteca Regional de Medicina).
CNS	Conselho Nacional de Saúde.
DAP	Doença Arterial Vasular.
DCNT	Doenças Crônicas não Transmissíveis.
DFS	Síndrome do Pé Diabético
DM	Diabetes Mellitus.
DOAJ	<i>Directory of Open Access Journals.</i>
DVP	Doença Vasular Periférica.
ECR	Ensaio Clínico Randomizado.
IDF	<i>International Diabetes Foundation.</i>
IL-6	Interleucina-6.
IWGDH	<i>International Working Group on the Diabetic Foot.</i>
MBE	Medicina Baseada em Evidências.
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.</i>
MMPs	Matriz de Metaloproteinases.
MS	Ministério da Saúde.
OMS	Organização Mundial da Saúde.
PDGF	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas.
PMN	Neutrófilos Polimorfonucleares.
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses.</i>
PROSPERO	<i>Base of Registration of Protocols of Systematic Reviews.</i>
PRP	Plasma Rico em Plaquetas.
PSBE	Práticas em Saúde Baseada em Evidências.
PUBMED	<i>National Library of Medicine, USA.</i>
PSBE	Prática de Saúde Baseada em Evidências.
SUS	Sistema Único de Saúde.
TGF- β	Fator de Crescimento Transformador beta.
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa.
VIGITEL	Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
1 OBJETIVOS	16
1.1 OBJETIVO GERAL	16
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
2 JUSTIFICATIVA	17
3 REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1 FISIOPATOLOGIA DAS ÚLCERAS CRÔNICAS EM PÉ DIABÉTICO	21
3.2 PLASMA RICO EM PLAQUETAS	27
4 MÉTODOLOGIA	30
4.1 PERGUNTA DA REVISÃO SISTEMÁTICA	31
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	32
4.3 SELEÇÃO DAS FONTES DE BUSCAS	32
4.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	37
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
4.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	39
4.7 ASPECTOS BIOÉTICOS	40
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
5.1 ARTIGOS INCLUÍDOS	44
5.2 ANÁLISE DESCRITIVA	47
5.3 ANÁLISES ESTATÍSTICAS E DISCUSSÕES	54
5.4 EFICÁCIA NA CURA DE ÚLCERA DE PÉ DIABÉTICO	54
5.4.1 Desfecho de eficácia de tratamento	54
5.4.2 Heterogeneidade	55
5.4.3 Viés de publicação	56
5.5 EFICÁCIA NA REDUÇÃO DA ÁREA DO FERIMENTO	57
5.5.1 Desfecho da eficácia de tratamento	57
CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
REFERÊNCIAS	62
ANEXO	

INTRODUÇÃO

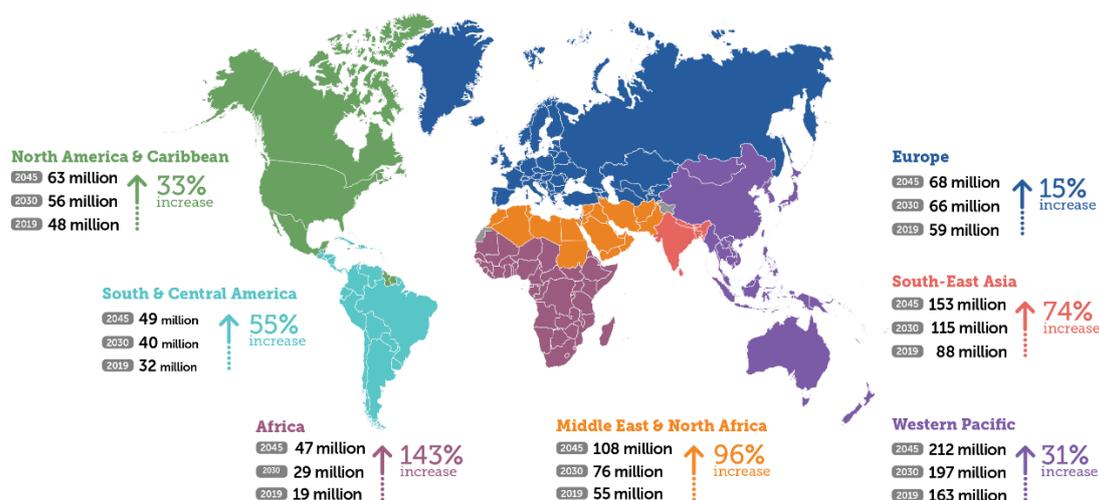
As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são multifatoriais e de longa duração, desenvolvendo-se no decorrer da vida. Constituem uma crescente causa de preocupação de saúde pública mundial, devido a sua grande morbimortalidade da população, na qualidade de vida e do impacto econômico dos países. Elas afetam os indivíduos em todas as faixas etárias e classes sociais, sendo responsáveis por cerca de 70% das mortes no mundo. Dentre as principais DCNT destaca-se o diabetes mellitus (DM) que vem sendo um dos principais agravos à saúde da população em todo o mundo (REIS et al, 2020. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

O DM é uma síndrome metabólica de origem múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade de a insulina exercer adequadamente seus efeitos. A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas e é responsável pela manutenção do metabolismo da glicose e a sua falta provoca déficit na metabolização da glicose, consequentemente aumento da taxa de açúcar no sangue de forma permanente (MINISTÉRIO DA SAÚDE: Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus, 2002).

O DM tem crescido de forma expressiva nos últimos anos em todo o mundo, tornando-se um grande problema de saúde pública mundial. A *International Diabetes Foundation* (IDF, 2019), em sua nona edição, confirmou que 9,3% da população mundial entre 20 e 79 anos de idade, aproximadamente 463 milhões de pessoas, viviam com diabetes mellitus em 2019 (figura 1). Seguindo essa projeção da IDF, estima-se que em 2045, ter-se-á aproximadamente 700 milhões de pessoas com diabetes mellitus em todo o mundo, com prevalência de 10,9%, representando um expressivo percentual de crescimento de 51,18% em 26 anos. Dois terços das pessoas com diabete vivem em áreas urbanas e três em cada quatro estão em idade produtiva. Um em cada dois adultos com diabetes não é diagnosticado. Relacionando a prevalência global por gênero, 9,0% são mulheres e 9,6% são homens. Estima-se que 79,4% das pessoas com diabetes vivem em países de baixa e média renda. O diabetes está entre as dez principais causas de morte, cerca de 4,2 milhões de mortes com idade entre 20 e 79 em 2019, 11,3% das mortes globais, equivale a uma morte a cada oito segundos. Sendo 46,2% dessas mortes ocorreram em pessoas com menos de 60 anos, estando faixa

etária de trabalho. Foram gastos 760,3 bilhões de dólares em todo mundo para tratamento do diabetes, isso equivale a 10% dos gastos globais com saúde (IDF, 2019).

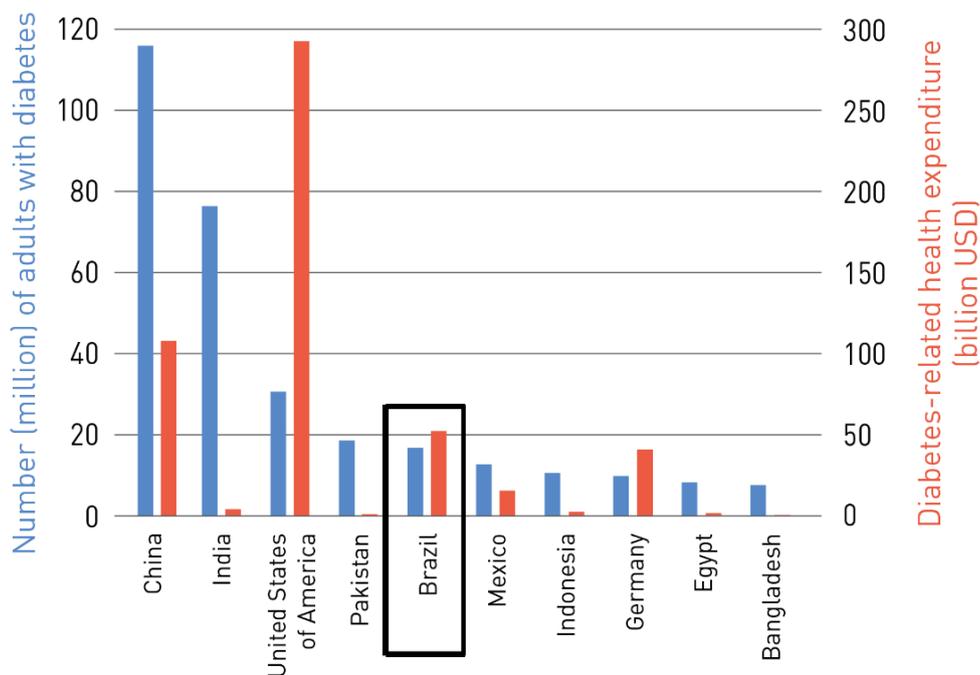
Figura 1 - Mapa mundial e o número de pessoas com diabetes mellitus entre 20-79 anos em de 2019 de aproximadamente 463 milhões.



Fonte: *International Diabetes Foundation* (IDF, 2019).

Em sua nona edição de 2019 a *International Diabetes Foundation* (IDF), o Brasil ocupa o quinto lugar no mundo entre os dez países com maior número de pacientes com diabetes mellitus e o terceiro lugar em valores gastos com o diabetes, foram 52,3 bilhões de dólares gastos em 2019 (figura 2). Existem 16,8 milhões de pacientes diabéticos no Brasil, correspondendo a uma prevalência de 11,4% na população geral entre 20 e 79 anos. Essa prevalência sobe para 19%, quando se avalia a população acima de 65 anos. O IDF projeta para aproximadamente 26 milhões de pessoas com DM no Brasil para o ano de 2045, resultando em um crescimento de 54,76% em 26 anos (IDF, 2019).

Figura 2 – Gráfico com os 10 primeiros países com DM (20-79anos) e seus gastos com saúde em 2019.



Fonte: *International Diabetes Foundation (IDF, 2019)*.

As complicações decorrente do DM podem ser agudas ou crônicas. As agudas estão relacionadas com a hipoglicemia, a hiperglicemia e a cetoacidose diabética. (GALLEGO & CALDEIRA, 2007). As crônicas se desenvolvem em decorrências das alterações micro e macrovasculares. Essas complicações incluem a retinopatia, nefropatia e a neuropatia. A neuropatia contribui para o surgimento das úlceras no pé elevando o risco de amputações (TEIXEIRA et al, 2010). Sendo essa última complicação o tema de interesse dessa revisão.

1 OBJETIVOS

1.1 OBJETIO GERAL

Avaliar a aplicabilidade do uso do plasma rico em plaquetas (PRP) no tratamento de úlceras em pé de pacientes diabético.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar a evidência científica disponível sobre o uso do plasma rico em plaquetas (PRP) no tratamento de úlceras do pé pacientes diabético;
- b) Realizar meta-análise dos estudos selecionados conforme critérios estabelecidos.

2 JUSTIFICATIVA

O pé diabético representa não apenas um problema clínico com severas repercussões sobre a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes portadores de diabetes mellitus e seus familiares, mas também econômico com grave impacto para o custeio dos sistemas de saúde em todo o mundo.

O Brasil ocupa o 5º lugar no mundo em número de pacientes com diabetes mellitus, o que corresponde a aproximadamente 16,8 milhões de pacientes diabético na população brasileira em 2019. Sendo que esses pacientes têm um risco de 25% de desenvolver uma úlcera e que essa é responsável por 85% das amputações do membro acometido desses pacientes. O diabetes atinge a todos, porém o pé diabético acomete mais a população com menor grau de escolaridade e de baixa renda.

Diante desse quadro, surgiu a necessidade de avaliação se essa nova tecnologia apresentou bons resultados no uso do PRP, no tratamento das úlceras em pé de pacientes diabético, evitando desta forma, a cronificação dessas úlceras e conseqüentemente a amputação desses membros inferiores, que provocam uma expressiva perda da qualidade de vida e de sofrimento desses pacientes e seus familiares. E que também, é responsável por elevar os custos para o Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS).

O PRP é uma tecnologia inovadora e que vem apresentando vantagens para tratamento em diversas áreas da medicina. Sendo um método de fácil execução, seguro, custo acessível e tem sido capaz de estimular a cicatrização de úlceras crônicas refratária de diferentes etiologias.

3 REVISÃO DE LITERATURA

De acordo com o *International Working Group on the Diabetic Foot* (IWGDH) o pé diabético é verificado por meio das alterações e complicações que possam ocorrer nesta extremidade, como ulceração, infecção ou destruição dos tecidos profundos, vinculado à neuropatia e ou doença arterial obstrutiva periférica nos membros inferiores de pacientes portadores de diabetes mellitus (IWGDH, 2019).

Observa-se uma prevalência de neuropatia periférica diabética nos membros inferiores oscilando de 16% a 66% na população mundial e uma prevalência de pé diabético de 3% a 13%. Também foi observado em pacientes com pé diabético um risco elevado de amputação do membro inferior em 10 a 20 vezes maior do que na população geral em 2017 (IDF, 2017).

A etiopatogenia dessa enfermidade pode ser explicada pela combinação de três fatores importantes, quais sejam, a neuropatia, a angiopatia e a infecção, sendo a infecção o principal fator agravante para o risco de amputações do pé em pacientes diabéticos (IWGDH, 2019).

A “síndrome do pé diabético” engloba um número considerável de condições patológicas como: a neuropatia, a doença arterial periférica (DAP), a neuroartropatia de Charcot, a ulceração do pé, a osteomielite e potencialmente prevenível a amputação. Essas condições podem ocorrer nos dois tipos de diabetes mellitus, tipos 1 e 2. Com frequência, esses pacientes apresentam complicações múltiplas da diabetes, sendo necessário uma abordagem multidisciplinar. Segundo esses mesmos autores, acredita-se que a cada trinta segundos ocorra uma amputação de uma parte do membro inferior no mundo, devido a essas complicações (DUARTE *et al.*, 2011).

As úlceras no pé dos pacientes portadores de diabetes mellitus representam a maior causa de amputações destas extremidades. Pacientes diabético têm um risco de 25% de desenvolvê-las ao longo da vida. As úlceras são responsáveis por 20% das internações e aproximadamente 85% das amputações que ocorrem nos membros inferiores desses pacientes. Uma grande parcela dessas amputações podem ser evitadas (MANUAL DO PÉ DIABÉTICO, 2016).

Uma pesquisa realizada em um Centro de Referência de Diabetes no município de Salvador-Bahia em 2015, sobre a incidência de ulceração e

reulceração em pé de pacientes portadores de diabetes mellitus e fatores associados, foi observado que aproximadamente 50% dos pacientes tinham o primeiro grau completo, 20,4% tinham o segundo grau incompleto e 8,4% nunca tinham estudado. Em relação à renda familiar foi observado que 77% tinham renda igual ou inferior a dois salários mínimos (FIDELIS, 2015).

Na cidade de Recife-Pernambuco foi realizado um estudo para determinar a prevalência de amputações por pé diabético e analisar as associações com fatores relacionados à pessoa e à atenção básica. Detectou-se uma prevalência de 50% de amputações. Estas amputações quando relacionadas com à pessoa: elas eram de baixa escolaridade e renda inferior a um salário mínimo; quando relacionada à atenção básica: esses pacientes informaram não ter os pés examinados e não ter recebido orientações sobre o cuidado com os pés. Segundo esse estudo, esses pacientes viviam com renda familiar de um salário mínimo (SANTOS *et al*, 2012).

Segundo o Consenso Internacional sobre Pé Diabético, o pé diabético representa um problema econômico significativo, principalmente se a amputação resulta em hospitalização prolongada, reabilitação e uma grande necessidade de cuidados domiciliares e de serviços sociais. O custo direto de uma cicatrização primária é estimado entre 7.000 a 10.000 dólares e para o amputado é estimado entre 30 mil a 60 mil dólares. Além desses custos, devem ser considerados também os custos indiretos, como a perda da qualidade de vida, a perda de produtividade e aos custos individuais desses pacientes (GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO, 2001).

Um trabalho desenvolvido sobre as estimativas dos custos do diabetes mellitus e doenças crônicas no Brasil pelas Universidades Federal do Rio de Janeiro, do Rio Grande do Sul e de Goiás no período de 2014 a 2017. Na conclusão desse trabalho, observou-se que os pacientes diabético com úlceras no pé tiveram um custo aumentado em cinco vezes quando comparado com pacientes diabético sem úlceras no pé (ANNUAL DIRECT MEDIAL COSTS, TOSCANO *et al*, 2018).

Hoffmann *et al* (2015) realizaram um estudo sobre a sobrevivência de pacientes que sofreram grandes amputações é comparável à doença maligna. A síndrome do pé diabético (DFS) é uma das mais importantes complicações negligenciadas a longo prazo. Esses autores encontraram altas taxas de mortalidade de pacientes diabético que sofreram grande amputação do membro inferior variando de 35% a 50% em 03 anos. Segundo os autores essas amputações estão associadas a uma severa redução da sobrevida e da qualidade de vida, além de altos custos socioeconômicos (HOFFMANN *et al*, 2015).

Realizando uma pesquisa na literatura científica sobre o uso do PRP, foi encontrado relatos do seu uso nas décadas de setenta e oitenta do século passado. Mas foi a partir da década de noventa com avanços na tecnologia e aprimoramento do seu uso, que surgem os primeiros trabalhos na área da odontologia, especificamente na área de cirurgia bucomaxilofacial (MARX *et al*, 1998; LANDESBURG *et al*, 1998; CAMARGO *et al*, 2012).

Foram encontrados alguns trabalhos nas diversas especialidades da medicina, como na cirurgia plástica e reconstrução (MAN *et al*, 2001; VENDRAMIN *et al*, 2010), na dermatologia (ANITUA *et al*, 2008), na oftalmologia (GEHRING *et al*, 1999). Na área da ortopedia foi encontrado nas subespecialidades como em joelho (SÁNCHEZ *et al*, 2003; GARDNER *et al*, 2007; ALMEIDA *et al*, 2012), em tendão (SÁNCHEZ *et al*, 2007), em músculo (BUBNOV *et al*, 2013), em osso (GALASSO *et al*, 2008), em lesões de hanseníase (NAGARAJU *et al*, 2017)²⁰.

Um estudo do Ministério da Saúde (MS) em 2017 mostrou que houve um crescimento do diabetes mellitus na população feminina na cidade de Salvador-Bahia de 45,4%, passando de 5,5% em 2006 para 8,0% em 2017. Nos homens o percentual foi um pouco menor. A cidade de Salvador aparece como uma das capitais que tem o maior percentual da população com diabetes mellitus, em torno de 6,6% (VIGITEL, 2017).

O pé diabético é uma das mais frequentes e incapacitantes complicações do descontrole da glicemia contribuindo para aumento de internações e elevação da taxa de amputações. Em relação ao tratamento de úlceras em pé de pacientes diabético com o uso do PRP, encontrou-se poucos estudos clínicos

prospectivos randomizados, (MARGOLIS *et al*, 2001; SALDAMACCHIA *et al* 2004, McALEER *et al*, 2006). Diante desse achado, observou-se uma lacuna para que pudéssemos explorar esse tema principalmente aqui para o Brasil. Diante do impacto econômico social que essa patologia tem provocado em todo mundo e, aqui no estado da Bahia, não tem sido diferente.

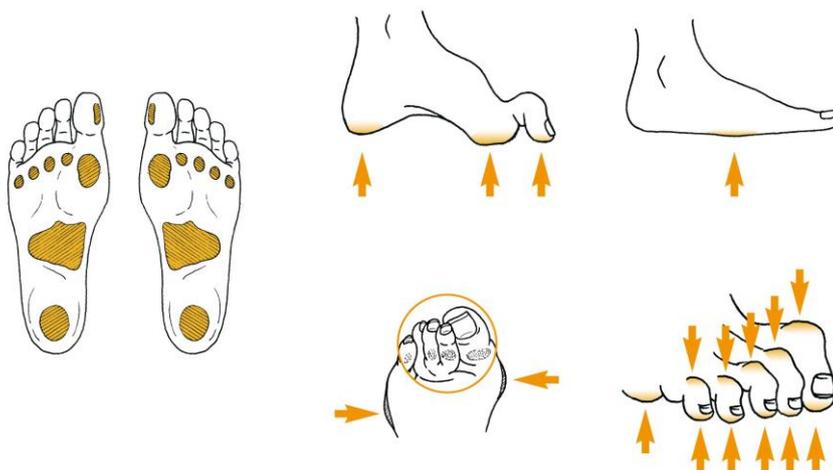
3.1 FISIOPATOLOGIA DAS ÚLCERAS CRÔNICAS EM PÉ DIABÉTICO

A etiologia do pé diabético é multifatorial. Suas lesões frequentemente resultam de uma combinação entre dois ou mais fatores de risco ocorrendo concomitantemente. Na neuropatia diabética periférica, todas as fibras, sensitivas, motoras e autonômicas, são afetadas. A neuropatia sensitiva está associada a perda da sensibilidade dolorosa, percepção da pressão, temperatura e da propriocepção. Devido à perda dessas modalidades, os estímulos para percepção de ferimentos ou traumas estão diminuídos ou nem são perceptíveis, contribuindo para o surgimento de úlceras. Geralmente, admite-se que a neuropatia motora acarrete atrofia e enfraquecimento dos músculos intrínsecos do pé, resultando em deformidades, em flexão dos dedos e em um padrão anormal da marcha. As deformidades resultarão em áreas de major pressão, como, por exemplo, sob as cabeças dos metatarsos e dos dedos. A neuropatia autonômica conduz a redução ou à total ausência da secreção sudorípara, levando ao ressecamento da pele, com rachaduras e fissuras. (GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO, 2001).

A mobilidade das articulações pode tornar-se limitada nos pacientes diabético, provavelmente devido à glicação das proteínas nas articulações, no tecido conjuntivo e na pele. As deformidades dos pés, o padrão anormal da marcha e a limitação da mobilidade das articulações resultarão em alteração da carga biomecânica dos pés, com pressão plantar elevada e provável aumento das forças de acomodação (figura 3). Devido à perda da sensibilidade protetora, o trauma repetitivo causado pela caminhada pode não ser percebido e, como resposta fisiológica natural, acarreta a formação de calos. As úlceras resultam de fatores extrínsecos ao pé insensível, como um trauma externo, em geral associados a fatores intrínsecos, como a pressão plantar aumentada. Nas

úlceras plantar, os calos formam-se devido ao estresse mecânico repetitivo (GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO, 2001).

Figura 3 – Imagem ilustrativa de áreas do pé com maiores risco de deformidade, pressão e de ulceração.

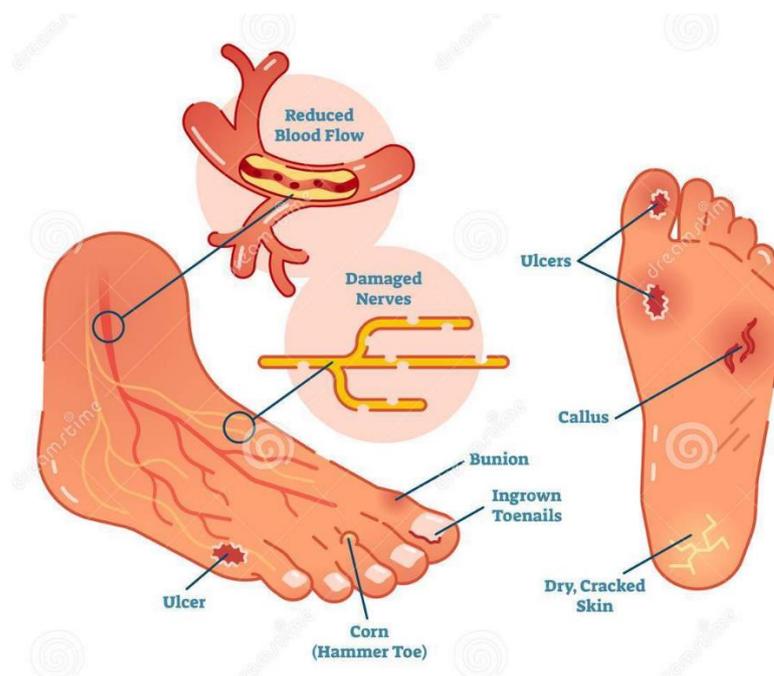


Fonte: IWGDF – Guidelines-2019.

A doença vascular periférica (DVP) é uma doença comum que afeta milhões de pessoas em todo mundo. Também conhecida como doença arterial obstrutiva periférica. Essa obstrução ocorre pelo acúmulo de lipídios, hidratos de carbono, sangue, tecido fibroso e depósito de cálcio na camada íntima da artéria, sendo conhecida como placa de ateroma (CARVALHO et al, 2010). A macroangiopatia é diminuição da circulação sanguínea nos grandes vasos, levando as doenças coronarianas, cerebrais e dos membros inferiores. A microangiopatia é a diminuição da circulação sanguínea nos pequenos vasos. Trata-se de um espessamento da membrana basal e o edema endotelial nos capilares, levando a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia. A microangiopatia tem papel importante na patogênese das úlceras do pé diabético (figura 4). Entretanto, a DVP e a neuropatia estão presentes, com maior frequência, no mesmo paciente. Edemas relativamente leves, causados, por exemplo, por traumas, trombose séptica ou infecção podem resultar em uma oclusão total das artérias distais já

comprometidas, levando à gangrena do pododáctilo e conseqüentemente amputação do mesmo ou do pé (GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO, 2001).

Figura 4 – Imagem ilustrativa de alterações neuro-vascular e lesões ulcerosas no pé diabético.



Fonte: <https://www.dreamstime.com/diabetic-foot-medical-vector-illustration-scheme-common-foot-conditions-image109053764>.

Além das alterações neurovasculares, problemas na resposta inflamatória também estão relacionados a má cicatrização de feridas. Neutrófilos polimorfonucleares (PMN) presidem a primeira onda de células imunes que invadem o leito da ferida. Embora essas células sejam conhecidas na defesa contra uma variedade de agentes infecciosos, estudos recentes mostraram que os PMN também contribuem para a produção de citocinas inflamatórias. Monócitos começam a se infiltrar no local da ferida 24 horas após a lesão, atraídos por quimiotáticos entre eles o fator 5a do complemento, fibrina subprodutos e fator de crescimento transformador beta (TGF- β) (HUBNER *et al*, 1996).

Em resposta a citocinas na ferida, os monócitos se diferenciam nos macrófagos necessários para a ferida reparar. Eles são uma importante fonte de

fatores de crescimento e seu esgotamento provoca um atraso no processo de cicatrização (DIPIETRO *et al*, 1995). A úlcera do pé diabético é geralmente uma ferida crônica que não exhibe a cascata ordenada de eventos que caracterizam cicatrização normal de feridas. Em contraste com o processo fisiológico, a reação inflamatória em feridas diabéticas está prolongada. Biópsias seriadas de tecido de granulação em úlcera neuropática e isquêmica indicou que, mesmo na ausência de infecção, a infiltração de PMN é intensa, prolongada e topograficamente não polarizados, especialmente em feridas neuropáticas.

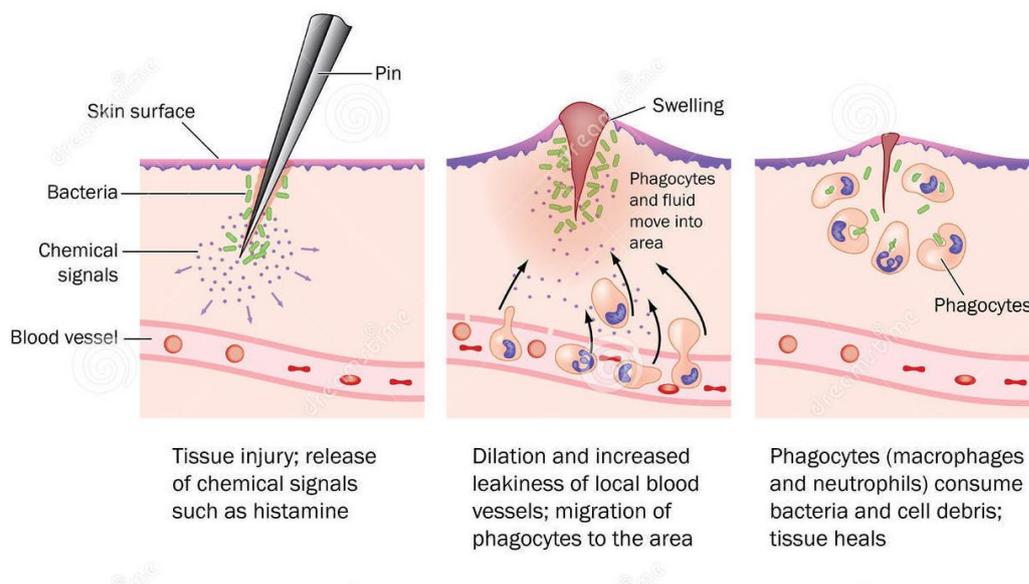
Quando ocorre uma lesão tecidual, de imediato inicia-se o processo fisiológico de cicatrização para a reparação e regeneração dos tecidos lesionados. Esse processo ocorre em uma sequência cronológica e organizada em três fases (figura 5):

1ª Fase: Fase inflamatória, ocorre uma resposta vascular e outra celular, com vasoconstrição dos vasos sanguíneos para reduzir e parar a perda sanguínea e com a ativação das plaquetas e a secreção de vários mediadores químicos e de fatores de crescimento. As plaquetas têm um papel importante na cicatrização. Essa fase dura em torno de quatro dias (RAMASASTRY *et al*, 2004; BOUGHTON *et al*, 2006).

2ª Fase: Fase proliferativa, essa fase é composta por quatro etapas fundamentais como: epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno. Tem início por volta do quarto dia após a lesão e finalizando no final da segunda semana (LAWRENCE *et al*, 1994).

3ª Fase: Fase de reparação, ocorre a deposição de colágeno de forma organizada, havendo absorção do colágeno tipo III, que foi formado inicialmente, com substituição pelo colágeno I, mais espesso, aumentando a força tênsil da ferida (BROUGHTON *et al*, 2006).

Figura 5 – Imagem ilustrativa das três fases da cicatrização de uma ferida.



Fonte: <https://www.dreamstime.com/stock-illustration-injury-inflammation-process-resulting-resolution-image95448974>

Embora o influxo de células inflamatórias na ferida seja inicialmente lento e inadequado, uma vez que ativado, forças inflamatórias potentes exclusivas do ambiente diabético surgem para sustentar a geração de citocinas pró-inflamatórias e uma produção desregulada de matriz de metaloproteinases (MMPs), que acentuadamente limitam o processo de formação de tecido de granulação e maturação.

Embora seja geralmente aceito que a úlcera diabética crônica está parada na fase inflamatória do processo de cicatrização normal, essa reação inflamatória não implica necessariamente um local bacteriano fisiológico ao controle. Pelo contrário, a prática clínica ensina que indivíduos diabéticos são mais suscetíveis a infecção da ferida e hiperinflamação, que não é patogênicamente destacável dos níveis elevados de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6) (DIPIETRO *et al*, 1995).

Estudos experimentais mostraram que macrófagos de camundongos diabéticos quebram detritos celulares muito mais lento e com menos eficiência do que os contrapartes não diabéticos. A busca de explicações sobre essa reação inflamatória exagerada identificou elementos críticos tanto fatores solúveis quanto

celulares. Dados derivados de modelos de roedor diabético documentaram uma expressão prolongada da proteína inflamatória macrofágica-2 e proteína quimioatraente de macrófagos-1. Anticorpos neutralizantes contra essas quimiocinas evidenciaram que sua desregulação e expressão sustentada parece estar diretamente associado ao aumento prolongado da infiltração de PMN e macrófagos na ferida diabética (O'BRIEN *et al*, 2006).

Evidência convincente indica que o PMN é crítico para a aquisição de um fenótipo pró-degradativo resultando em desequilíbrio entre a síntese e a degradação da matriz (figura 6). Os granulócitos secretam citocinas pró-inflamatórias, particularmente TNF- α e IL-1 β . Ambas as citocinas são capazes de estimular diretamente a síntese de MMPs. PMN secretam, entre outros, MMP-8 que foi identificado como o predominante colagenase em feridas não cicatrizantes (NWOMEH *et al*, 1999).

Figura 6 – Fotografias de pé de pacientes diabético com lesões ulcerosas crônicas no pé.



Fonte: Ambulatório do Pé Diabético. Ambulatório Professor Magalhães Neto. Complexo HUPES.

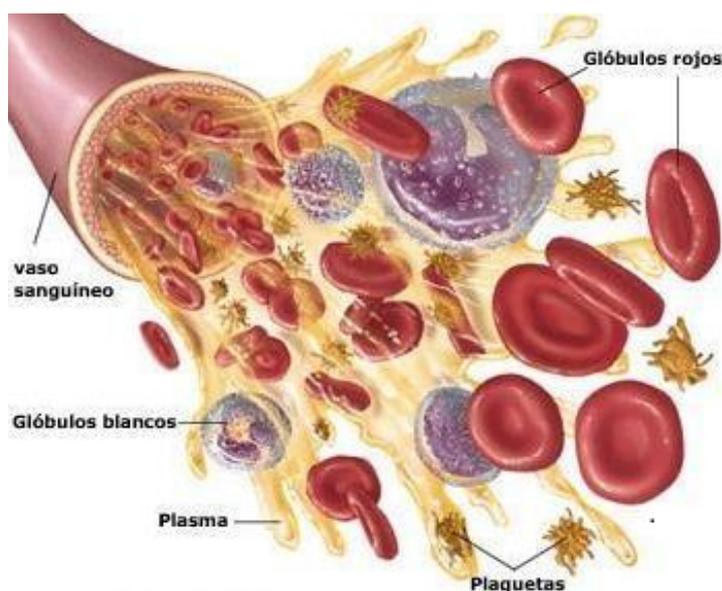
A infiltração prolongada de PMN também está ligada à elastase, superprodução de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio dentro do local da ferida; tudo com um notável potencial citotóxico e pró-degradante. De fato, a alta circulação de PMN e os níveis de elastase estão associados a um controle glicêmico deficiente e atualmente são considerados um marcador de risco para o desenvolvimento de angiopatia diabética (PIWOWAR *et al*, 2000).

3.2 PLASMA RICO EM PLAQUETAS

As plaquetas, também chamadas de trombócitos, são pequenos fragmentos citoplasmáticos, anucleados, derivados de células da medula óssea denominadas de megacariócitos. A produção dos megacariócitos pela medula óssea e sua fragmentação em plaquetas dura cerca de dez dias, sendo regulado pelo hormônio trombopoietina que é produzido pelo fígado e pelos rins. Elas possuem um tempo de vida entre oito e dez dias, depois desse tempo são destruídas e retirada da circulação pelo baço (CARNEIRO & JUNQUEIRA, 2008).

As plaquetas desempenham papel importante no processo de formação do tampão plaquetário, fundamental para evitar grandes sangramentos. Ela é parte dos componentes sanguíneo que é composto por: os glóbulos vermelhos, os glóbulos brancos, as plaquetas e o plasma que é responsável por formar o fluido indispensável para a vida animal. Para que a cascata de coagulação e o processo de formação do tampão plaquetário ocorra de maneira fisiológica, é necessário que a quantidade de plaquetas circulante no sangue esteja entre 150.000 e 450.000/mm³ de sangue (figura 7) (SOBOTTA, 2007).

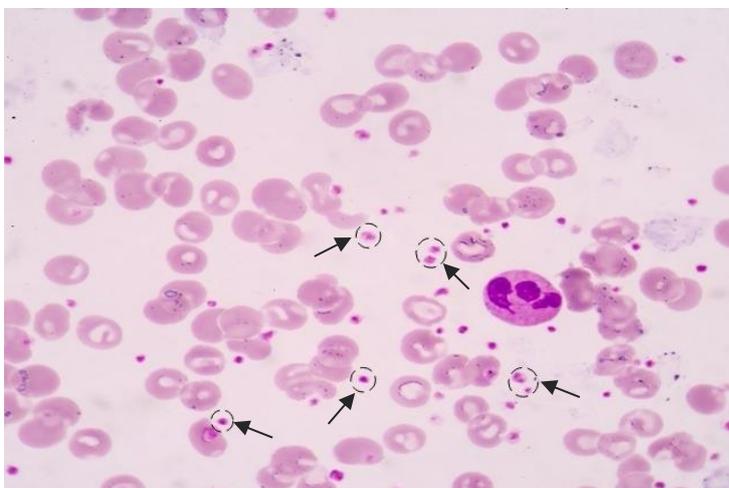
Figura 7 - Imagem ilustrativa dos componentes sanguíneos.



Fonte: Imagem colegioglennndoman.edu.co

Dentre os elementos figurados, as plaquetas são os menores componentes presentes no sangue, medindo entre 1,5 a 3.0 μ m de diâmetro sendo visualizadas em microscópios potentes, setas em destaque (figura 8). Elas são o componente mais importante para a regeneração cicatricial dos ferimentos, devido à liberação dos fatores de crescimento e suas propriedades anti-inflamatória, anti-infecciosa, antialérgicas e regenerativa. Aumentando as mitoses, a angiogênese e a atividade macrofágica (ANDRADE *et al*, 2007; COSTA *et al*, 2016).

Figura 8 - Imagem esfregaço sanguíneo onde se observa em destaque as plaquetas.



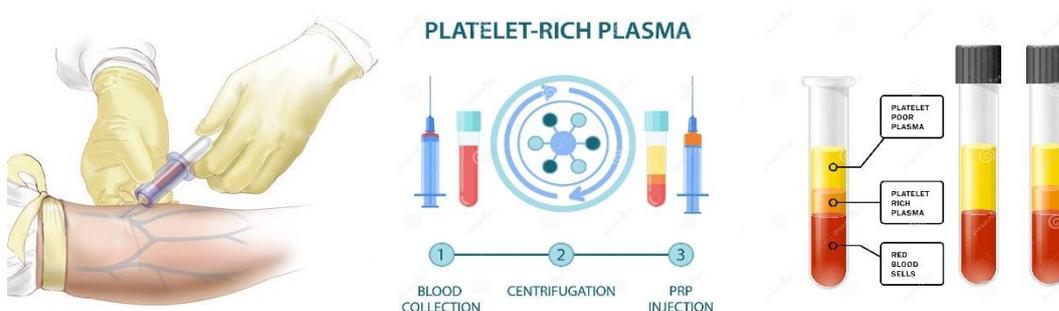
Fonte: <https://www.tuasaude.com/funcao-das-plaquetas/>

O PRP também chamado de plasma enriquecido com plaquetas, concentrado de plaquetas ou de gel de plaquetas é obtido do sangue autólogo do paciente (GARCIA *et al*, 2005). O PRP autólogo foi descrito no início da década de setenta como subproduto das incipientes técnicas de aféreses. Porém, sua aplicação na medicina regenerativa se deu em meados da década seguinte, devido ao avanço no conhecimento das moléculas bioativas presentes (KNIGHTON *et al*, 1986).

O PRP é um produto derivado do processamento laboratorial de sangue autógeno, colhido no período pré-operatório e rico em fatores de crescimento. Esse processamento permite a concentração de grande número de plaquetas com seus fatores de crescimento (figura 9). O PRP pode ser obtido por dois métodos: por meio da centrifugação, sendo o método mais utilizado nas pesquisas clínicas, devido a simplicidade da técnica, do material utilizado na obtenção e do baixo custo (LANDESBURG *et al*, 2000). E por meio da aférese,

esse método utiliza um kit estéril descartável instalado a máquina coletora, apresenta níveis mais elevado de concentração de plaquetas, porém com custo mais elevado (WEIBRICH *et al*, 2003). O volume sanguíneo necessário depende do protocolo utilizado e existem vários na literatura (CHOUKROUN *et al*, 2006).

Figura 9 - Imagem ilustrativa do processo de obtenção do plasma rico em plaquetas.



Fonte: <https://www.dreamstime.com/blood-separation-platelets-centrifuge-test-tube-prp-infographics-platelet-rich-plasma-image154285726>.

A terapêutica do PRP fundamenta-se na aceleração da cicatrização, por meio da concentração dos fatores de crescimento (quadro 1). O termo fator de crescimento denomina um grupo de polipeptídeos que estão envolvidos na proliferação e diferenciação celular e morfogênese de tecidos e órgãos da embriogênese até a fase adulta. Esses polipeptídeos são capazes de regular diversos eventos celulares como a síntese de DNA, a quimiotaxia, a citodiferenciação e a síntese de matriz extracelular (PONTUAL *et al*, 2004; PICARD *et al*, 2015; COSTA *et al*, 2016).

Quadro 1 - Fatores de crescimento e citocinas envolvidos na regeneração tecidual.

Acrônimo	Fator de crescimento	Características
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaqueta.	Mitógeno, quimiotático, promove a angiogênese, ativa o TGF β .

TGF	Fator de crescimento transformador α e β .	Promove a formação da matriz extracelular, síntese de colágeno e elastina, proliferação e diferenciação celular.
FGF	Fator de crescimento fibroblasto.	Proliferação de fibroblastos, célula endotelial e estimula a angiogênese. Importante nas lesões musculares e tendões.
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina.	Proliferação e diferenciação celular. Importante na formação óssea.
EGF	Fator de crescimento epitelial.	Mitógeno, promove a reepitelização e síntese de colágeno. Importante no tratamento de feridas, tratamento de pele e lesão na córnea.
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular.	Angiogênico, diferenciação celular e síntese de colágeno.
HGH	Fator de crescimento do hepatócito/fator de dispersão.	Intensifica a proliferação de células endoteliais e epiteliais e motilidade celular.
TGF- β	Fator de crescimento transformador.	Quimiotáticos PMNs, macrófagos, linfócitos, fibroblastos e céls musc lisas, angiogênese e fibroplasia, inibe produção das MMPs.
KGF	Fator de crescimento do ceratinócito.	Estimula a migração, proliferação e diferenciação de ceratinócito.
TNF	Fator de necrose tumoral.	Ativa os macrófagos, regula outras citocinas e funções múltiplas.
IL-1 etc	Interleucinas.	Muitas funções: quimotático aos PMNs(IL-1), fibroblastos(IL-4), angiogênese(IL-8), regulação de outras citocinas.
IFN etc	Interferons	Ativa os macrófagos, inibe a proliferação de fibroblasto e síntese MMPs, regula outras citocinas.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Existem estudos que relatam a utilização do PRP na regeneração tecidual em pacientes com diminuição da capacidade de cicatrização, como no caso dos

pacientes diabéticos. Quanto mais elevado for o número de plaquetas, conseqüentemente, aumenta o número de fatores de crescimento segregados por elas para induzir a cura e regeneração de tecidos. O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) é o fator de regeneração envolvido em quase todo processo de reparação tecidual. Sendo o primeiro fator de crescimento na ferida, atuando nos mecanismos de mitose, angiogênese, ativação de macrófagos para desbridamento e fonte para outros fatores atuarem, síntese de colágeno e regeneração óssea (TZENG *et al*, 2013; COSTA *et al*, 2016). Em um outro estudo observou-se um número cinco vezes maior do concentrado de plaquetas após uma segunda centrifugação (GASPERINI, 2003).

4 METODOLOGIA

Esse estudo é composto por uma revisão sistemática da literatura especializada e meta-análise de ensaios clínicos randomizados na aplicação do PRP em úlceras de pé diabético. A RS é classificada como um estudo secundário com o objetivo de sumarizar evidências provenientes de estudos primários desenvolvidos para responder uma questão de interesse. Ela é conduzida por uma revisão abrangente, imparcial e reproduzível da literatura especializada para obter uma visão geral e confiável da questão de interesse

O protocolo desse estudo foi registrado na base de dados do PROSPERO no dia 30 de agosto de 2020 para registro de protocolos de revisões sistemáticas (www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/CRD nº).

O PROSPERO é uma base de dados internacional para registro prospectivo de revisões sistemáticas, gratuita, mantida pelo *Centre of Reviews and Dissemination*, da Universidade de York, sendo financiada pelo *National Institute for Health Research* (NIHR), com a finalidade de fornecer uma lista abrangente de revisões em desenvolvimento, evitando duplicidades de revisões. Ela foi disponibilizada virtualmente em fevereiro de 2011, sendo composta de uma documentação permanente de 22 itens obrigatórios e 18 itens opcionais dos precedentes de uma revisão (BOOTH, 2012/13; PACHECO *et al*, 2018).

Adotou-se a metodologia proposta pelo manual da *Cochrane Collaboration* (HIGGINS *et al*, 2011) e, utilizou-se o *checklist* PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*. A recomendação PRISMA consiste em um *checklist* com 27 itens e um fluxograma de quatro etapas, tendo como objetivo ajudar os autores a melhorarem o relato de revisões sistemáticas e meta-análises (MOHER *et al*, 2009; GALVÃO *et al*, 2015).

O autor declara não haver nenhum conflito de interesse assim como não houve nenhuma fonte oficial de financiamento dessa revisão.

4.1 Pergunta da revisão sistemática

Essa revisão sistemática tem como finalidade responder a seguinte pergunta: “quais os resultados da aplicabilidade do PRP no tratamento de úlceras em pé de pacientes diabético. É um método seguro, eficaz e de baixo custo?”.

Na elaboração dessa pergunta utilizou-se da técnica do acrônimo PICOS (*Patient or Problem, Intervention, Comparison, Outcome, study*), como também na orientação nas estratégias de buscas (quadro 2). Dentro da Prática de Saúde Baseada em Evidências (PSBE), esse acrônimo é um modelo recomendado para simplificar a construção da pergunta de pesquisa e facilitar o processo de busca da mesma.

Quadro 2 - Descrição estratégia do acrônimo PICO para a elaboração da pergunta da revisão sistemática.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Paciente/População	Pacientes >18anos, ambos os sexos com úlceras em pé e com diabetes mellitus
I	Intervenção	Uso do plasma rico em plaquetas (PRP)
C	Controle	Uso de curativo tradicional
O	Desfecho/Resultado	Regressão do tamanho da lesão e cicatrização das úlceras
S	Tipo de Estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Para a realização da revisão sistemática e meta-análise foram selecionados estudos clínicos prospectivos e randomizados que avaliaram o emprego do PRP no tratamento de úlceras do pé de pacientes diabético.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: pacientes de todas as idades, ambos os sexos masculino e feminino, com úlceras no pé e diagnóstico de diabetes e, tendo como desfecho após a aplicação do PRP, cicatrização dessas úlceras e regressão do tamanho da lesão.

Os critérios de exclusão da pesquisa foram todos os estudos acerca do tema, que não fossem ensaios clínicos randomizados.

4.3 Seleção das fontes de buscas

Para as buscas pelos artigos que respondessem à pergunta formulada, foram selecionadas as seguintes bases de ferramentas de buscas eletrônica-internet, na língua inglesa, sem restrição de tempo: na PubMed (*National Library of Medicine, USA*), na Cochrane (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*), na Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), DOAJ (*Directory of Open Access Journals*) e na *Web of Science*.

Utilizou-se também a “literatura cinzenta” para as buscas dos artigos como forma de diminuir os riscos de viés de publicação. A Quarta Conferência Internacional sobre Literatura Cinzenta (GL’99 Conference Program, 1999) em Washington, DC, a definiu como: “aquilo que é produzido em todos os níveis de governo, acadêmicos, empresariais e industriais em formato impresso e eletrônico, mas que não é controlado por editores comerciais”. As buscas ocorreram nas seguintes bases: *Grey Literature Network Service* (GreyNet), *Grey Literature Report* (GreyLitReport) e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD).

Para as estratégias de buscas foram utilizados os seguintes descritores do MeSH Database (Medical Subject Heading Section) da PubMed: “diabetic foot”,

“platelet rich plasma” e “randomized controlled trials” e suas variações conforme os manuais de busca das respectivas bases. Como também, utilizou-se dos operadores Booleanos *OR* e *AND* na pesquisa.

P: Condição de saúde de interesse

((Diabetic foot) OR (Foot, Diabetic) OR (Diabetic Feet) OR (Feet, Diabetic) OR (Foot Ulcer, Diabetic))

("Diabetic Foot"[Mesh])

I: Intervenção

((Platelet-Rich Plasma) OR (Plasma, Platelet-Rich))

("Platelet-Rich Plasma"[Mesh])

S: Delineamento dos estudos incluídos

((Randomized Controlled Trials as Topic) OR (Clinical Trials, Radomized) OR (Trials, Randomized Clinical) OR (Controlled Clinical Trials, Randomized) OR (Randomized Controlled Trial) OR (Equivalence Trial) OR (Pragmatic Clinical Trial)) OR (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])) OR ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))

A PubMed é uma base de dados da literatura internacional da área médica e biomédica, produzida pela *National Library of Medicine* (NLM-USA), com serviço de busca de livre acesso que inclui mais de 21 milhões de citações de artigos e periódicos, sendo o maior componente de busca livre acesso à base de dados MEDLINE que indexa em torno de 5 mil revistas publicadas nos Estados Unidos e mais de 80 países desde do ano de 1966 (quadro 3).

Quadro 3 - PubMed Advance Search Builder. National Library of Medicine.
Dia:05/09/2020. < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>>

Search	Query	Results	Time
#4	Search: #1 AND #2 AND #3	44	20:58:23
#3	Search: ((Randomized Controlled Trials as Topic) OR (Clinical Trials, Radomized) OR (Trials, Randomized Clinical) OR (Controlled Clinical Trials, Randomized) OR (Randomized Controlled Trial) OR (Equivalence Trial) OR (Pragmatic Clinical Trial)) OR (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])) OR ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))	5,539,615	20:56:15
#2	Search: ((Platelet-Rich Plasma) OR (Plasma, Platelet-Rich))	12,208	20:55:43
#1	Search: ((Diabetic foot) OR (Foot, Diabetic) OR (Diabetic Feet) OR (Feet, Diabetic) OR (Foot Ulcer, Diabetic))	15,970	20:55:11

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A Cochrane é uma rede de relacionamento global independente composta por pesquisadores, profissionais, pacientes e pessoas interessadas em saúde, com mais de 37 mil colaboradores em 130 países. A Biblioteca Cochrane é uma coleção de bancos de dados em medicina e outras especialidades de saúde e no seu núcleo está a coleção de Revisões Cochrane, um banco de dados com mais de 7.500 revisões sistemáticas que resumem e interpretam os resultados da pesquisa médica. O seu início foi no ano de 1996 (quadro 4).

Quadro 4 - Cochrane Library. Data:06/09/2020

<<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>>

ID	Search	Hits
#1	((Diabetic foot) OR (Foot, Diabetic) OR (Diabetic Feet) OR (Feet, Diabetic) OR (Foot Ulcer, Diabetic))	3256
#2	((Platelet-Rich Plasma) OR (Plasma, Platelet-Rich))	2002
#3	#1 AND #2	46

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A Lilacs é o mais importante e abrangente índice da literatura científica e técnica da América Latina de Caribe. É uma base de dados de informação bibliográfica em ciências da saúde, com cerca 886 revistas e mais de 800 mil artigos. Criada no ano de 1982, como resultado de um esforço coletivo coordenado pelo Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências de Saúde (BIREME) (quadro 5).

Quadro 5 - BIREME: Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. Portal Regional da BVS. LILACS. Data:06/09/2020

<<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/>>

Search	Results
tw:(w:(ti:((tw:((foot ulcer, diabetic))) AND (tw:((plasma, platelet-rich)))))) AND (type of_study: ("clinical_trials"))	26

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A DOAJ é um site de busca de periódicos científicos e acadêmicos que disponibilizam todo o seu conteúdo gratuitamente e com padrões de alta qualidade, graças as revisões de controle de qualidade editorial. Atualmente com mais de 15 mil periódicos de acesso aberto e mais de 5 milhões de artigos de

todas as áreas da ciência, tecnologia, medicina, ciências sociais e humanas. Criada na Universidade de *Lund* na Suécia no ano de 2003 (quadro 6).

Quadro 6 - DOAJ:Directory of Open Access Journals; Data:06/09/2020.

<https://doaj.org/search?ref=homepage-box&source=>

Search	Results
"diabetic foot" AND "platelet rich plasma".	13

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

O *Web of Science* é um site que fornece acesso baseado em assinatura a vários bancos de dados que fornecem dados abrangentes de citações para muitas disciplinas acadêmicas diferentes. Foi originalmente produzido pelo *Institute for Scientific Information* e atualmente é mantido pela *Clarivate Analytics* (Estados Unidos). Seu lançamento ocorreu em 1997 (quadro 7).

Quadro 7 - Web of Science: Periódicos Capes/MEC. Data: 06/09/2020.

<https://www.periodicos.capes.gov.br/?option=compcollection&mn=70&smn=79&cid=81>

Search	Results
"diabetic foot" AND "platelet rich plasma".	25

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Grey Literature Network Service (GreyNet) foi fundado em 1992, na Holanda, com o objetivo de fomentar e nortear as ações dos profissionais que trabalham com literatura cinzenta. Suas principais atividades incluem a International Conference Series on Grey Literature, a criação e manutenção de recursos baseados na web, uma Listserv moderada e uma lista de distribuição combinada,

The Grey Journa (TGJ) e desenvolvimento de currículo. Utilizou-se das palavras chaves para busca: “Diabetic” AND “foot” AND “ulcer” AND “platelet-rich plasma” AND “randomized clinical controlled trials”. Nenhum resultado foi encontrado.

Grey Literature Report (GreyLitReport) é um recurso abrangente de saúde urbana produzido pela *The New York Academy of Medicine* entre 1999 e 2016. A partir de janeiro de 2017. Esse site e o banco de dados do *Grey Literature Report* foram descontinuados e não foram mais atualizados, porém os recursos ainda permanecem acessíveis. Os materiais coletados estão em política de saúde e ciência, saúde pública, saúde de populações vulneráveis e especiais e nas áreas de medicina geral e doenças nas quais a Academia tem interesses de pesquisa. Os recursos da literatura Grey são catalogados e indexados usando o MeSH. “Diabetic foot” OR “Foot, Diabetic” OR “Diabetic Feet” OR “Feet, Diabetic” OR “Foot Ulcer, Diabetic” AND “Platelet-Rich Plasma” OR “Plasma, Platelet-Rich” AND “Randomized Controlled Trials as Topic” OR “Clinical Trials, Radomized” OR “Trials, Randomized Clinical” OR “Controlled Clinical Trials, Randomized” OR “Randomized Controlled Trial”. Nenhum resultado foi encontrado.

Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD) é coordenada pelo Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia (IBICT) foi lançada em 2002. Hoje a BDTD se consolida como uma das maiores iniciativas, do mundo, para a disseminação e visibilidade de teses e dissertações. Utilizou-se das palavras chaves: “diabetes” AND “pé” AND “úlceras” AND “ensaios clínicos randomizados”. Nenhum resultado foi encontrado.

4.4 Seleção dos estudos

As buscas pelos artigos foram realizadas nas bases de ferramentas de busca online nos dias 05 e 06 de setembro de 2020. Para minimizar erros e reduzir o potencial de viés as buscas pelos artigos foram realizada independentemente por dois avaliadores. Sendo um o próprio autor (P.C.O.S.) e o outro um médico especialista e com mestrado em pé diabético (T.B.F.). Os avaliadores fizeram a leitura de títulos e resumos para selecionar os estudos que atendessem os

critérios de seleção. Quando o título ou resumo revelaram informações insuficientes para determinar a adequação para a inclusão foi realizada análise do artigo completo. As divergências foram resolvidas por meio de discussão em grupo entre os avaliadores. Utilizou-se do teste estatístico Kappa (quadro 8) para avaliação do grau de concordância entre os dois revisores (LANDIS *et al*, 1977). As referências dos estudos selecionados também foram analisadas em busca de artigos que poderiam ter sido perdidos na busca eletrônica.

Quadro 8 - Teste estatístico Kappa interpretação do grau de concordância.

Valores de Kappa	Interpretação
<0,00	Ausência de concordância
0-0,20	Concordância pobre
0,21-0,40	Concordância leve
0,41-0,60	Concordância moderada
0,61-0,80	Concordância substantiva
0,81-1,00	Concordância quase perfeita

Fonte: Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.

Para avaliação da qualidade interna dos estudos incluídos foi utilizado a ferramenta da Cochrane de avaliação de risco de viés (Cochrane Risk of Bias Tool). Essa ferramenta avalia diferentes domínios relacionados a risco de vieses, são eles: geração da sequência de randomização, sigilo da alocação, cegamento de participantes e equipe, cegamento na avaliação de desfecho, dados incompletos de desfechos, relato seletivo de desfechos e outras fontes de vieses. Para cada um desses domínios é avaliado o risco de viés e classificado em: alto, incerto ou baixo risco de viés (HIGGINS *et al*, 2011).

4.5 Análise estatística

Para às análises estatísticas que serão descritas nas seções a seguir, utilizou-se do gráfico em floresta (*forest plot*).

O *forest plot* é o método gráfico mais usual de uma meta-análise. Ele particulariza as informações individuais dos estudos incluídos e sumariza em uma única figura todas as informações sobre o efeito/precisão do tratamento e a contribuição de cada estudo para análise, sendo este o método preferido pela maioria dos pesquisadores (BERWANGER *et al* 2007; SANTOS *et al*, 2013). Originalmente o *forest plot* foi desenvolvido para comparar estudos clínicos randomizados que abordavam um mesmo tema, entretanto, atualmente o seu uso tem sido aplicado também em estudos observacionais. Graber *et al* (2012) relataram que esse gráfico é projetado para ilustrar a força relativa dos resultados do tratamento em vários estudos quantitativos que abordaram a mesma questão (GRABER *et al*, 2012). A finalidade desse gráfico é apontar em que direção os estudos estão sinalizando.

4.6 Avaliação da qualidade

Para avaliação da qualidade da revisão foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2. O AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews), é uma ferramenta de medição para avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados, publicado em 2007. O AMSTAR passou por um processo de reformulação para permitir a avaliação também, de estudos clínicos não randomizados de intervenções de saúde. Originalmente era composto por 11 domínios de avaliação, passando atualmente para 16 domínios e a chamar-se de AMSTAR 2 (anexo I). Para cada domínio avaliado será respondido: “sim”, “parcialmente sim” ou “não”. O AMSTAR 2 não deve ser usado para obter uma pontuação geral (quadro 9), como era usado no AMSTAR original. A RS é considerada bem feita quando todos os domínios receberem um “sim” (SHEA *et al*, 2017).

Quadro 9 - Classificação da confiança geral nos resultados da revisão (AMSTAR 2).
<<https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>>

Nível	Características
Alto	Nenhuma ou uma fraqueza não crítica: a revisão sistemática fornece um resumo preciso e abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse.
Moderado	Mais de uma fraqueza não crítica*: a revisão sistemática tem mais de uma fraqueza, mas nenhuma falha crítica. Pode fornecer um resumo preciso dos resultados dos estudos disponíveis que foram incluídos na revisão.
Baixo	Uma falha crítica com ou sem deficiências não críticas: a revisão tem uma falha e pode não fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse.
Criticamente baixo	Mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas: a revisão tem mais de uma falha crítica e não deve ser considerada para fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis.

*Vários pontos fracos não críticos podem diminuir a confiança na revisão e pode ser apropriado mover a avaliação geral de moderada para baixa confiança.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

4.7 Aspectos bioéticos

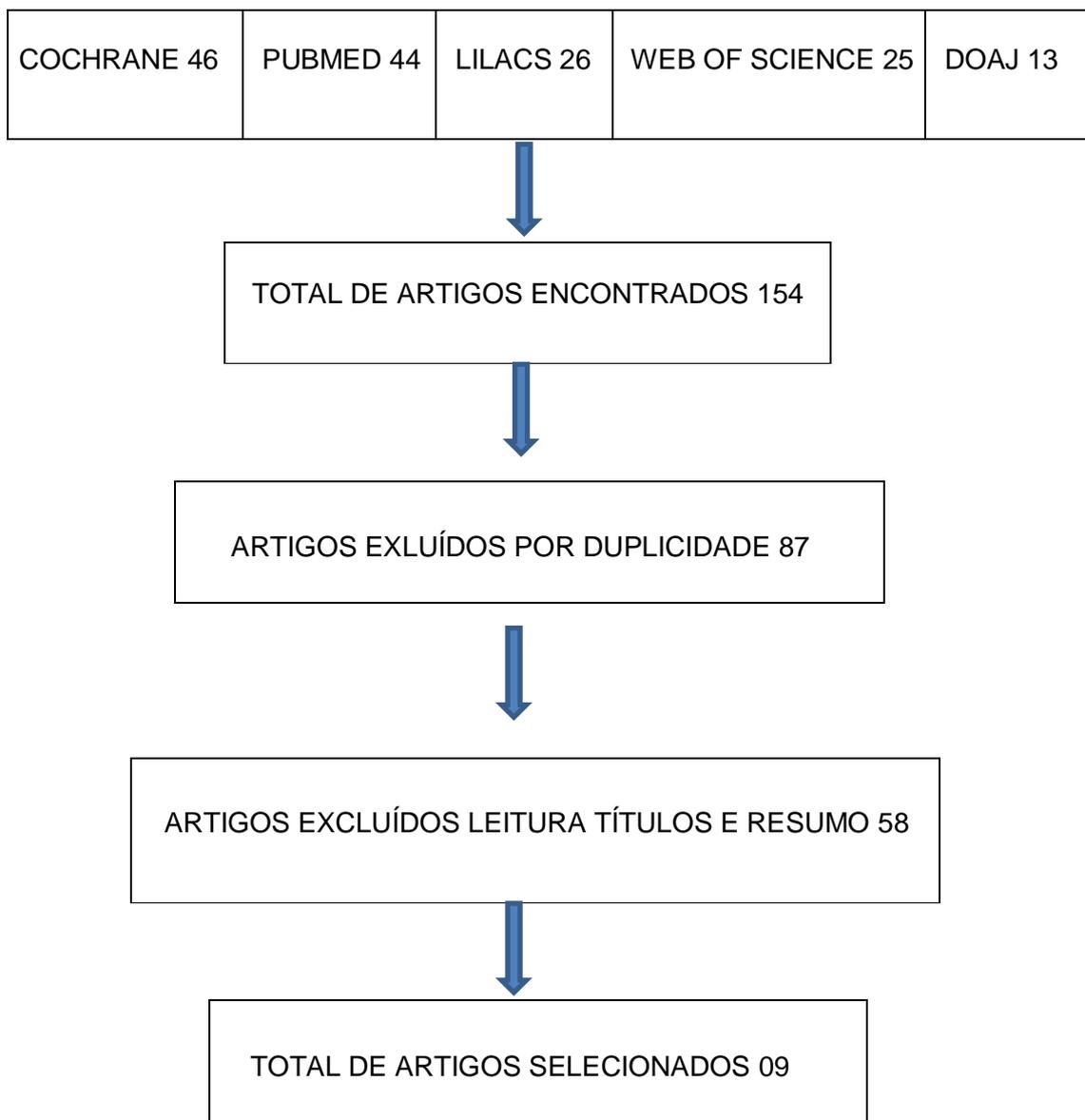
O estudo não precisou da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, visto que usou dados secundários, em concordância com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466/2012.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após realização da busca nas bases de ferramentas de buscas propostas, obteve-se um total de 154 artigos. Sendo que 46 artigos foram encontrado na COCHRANE, 44 artigos na PUBMED, 26 artigos na LILACS, 25 artigos na WEB OF SCIENCE e 13 artigos na DOAJ. Desse total, 87 publicações foram excluídas por apresentarem duplicidade. Em seguida 58 publicações foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão após leitura de seus títulos e/ou resumos.

E finalizou-se com um total de 09 artigos que foram incluídos para revisão sistemática e metanálise conforme o fluxograma (tabela 1).

Tabela 1: Fluxograma do levantamento das publicações nas bases proposta.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Seguem a distribuição dos 09 artigos selecionados segundo as bases pesquisadas: 05 artigos da PubMed (Gude *et al*, Ahmed *et al*, Xinyuan *et al*, Driver *et al* e Elsaid Ahmed *et al*); 02 artigos na Cochrane (Li *et al* e Karimi *et al*)

01 artigo na *Web of Science* (El-Mabood *et al*) e 01 artigo DOAJ (Rout *et al*) estão descritos na tabela a seguir por autor-data, título e país (quadro 10).

Quadro 10 - Os artigos selecionados por autor-data, título e país.

Autor-data	Título	País
Ahmed <i>et al.</i> , 2017	Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers.	Egito
Driver <i>et al.</i> , 2006	A Prospective, Randomized, Controlled Trial of Autologous Platelet-Rich Plasma Gel for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers	EUA
Elsaid <i>et al.</i> , 2019	Randomized Controlled Trial on Autologous Platelet-Rich Plasma Versus Saline Dressing in Treatment of Non-healing Diabetic Foot Ulcers	Egito
El-Mabood <i>et al.</i> , 2017	Platelet-rich plasma versus conventional dressing: does this really affect diabetic foot wound-healing outcomes	Egito
Gude <i>et al.</i> , 2019	Aurix Gel Is an Effective Intervention for Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Pragmatic Randomized Controlled Trial	EUA
Karimi <i>et al.</i> , 2015	The Effect of Platelet Rich Plasma Dressing on Healing Diabetic Foot Ulcers	Irã
Li <i>et al.</i> , 2015	Autologous platelet-rich gel for treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers: a prospective, randomized clinical trial	China
Rout <i>et al.</i> , 2017	A Study on the Role of Platelet Rich Plasma in the Management of Chronic Ulcers	Índia
Xinuyuan <i>et al.</i> , 2019	Clinical Study of Local Injection of Autologous Platelet-rich Plasma in Treatment of Diabetic Foot Ulcer	China

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

No quadro 11 abaixo é apresentado os critérios para avaliação individual da qualidade da evidência dos estudos clínicos incluídos nesta revisão. Utilizou-se a ferramenta da Cochrane de avaliação de risco de viés (Cochrane Risk of Bias

Tool), onde são avaliados diferentes domínios relacionados a risco de vieses. São eles: “geração da sequência de randomização”, baixo risco para todos os artigos; “sigilo da alocação”, baixo risco para todos os artigos; “cegamento de participantes e equipe”, os artigos de Ahmed *et al* (2017), Driver *et al* (2006) e Kaimi *et al* (2015) foram de baixo risco, todos os outros artigos foram de alto risco; “cegamento na avaliação de desfecho”, incerto para todos os artigos; e “dados incompletos de desfechos”, baixo risco para todos os artigos (HIGGINS *et al*, 2011).

Quadro 11 – Cochrane para avaliar a qualidade de estudos clínicos individuais. Higgins *et al* 2011.

RISCO DE VIÉS						
Estudos	Geração Rando- mização	Sigilo da Aloca- ção	Cegamento Equipe Pacientes	Cegamento Avaliação Desfecho	Dados Incompleto Desfechos	Relato Seletivo Desfechos
Ahmed <i>et al</i> 2017	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo
Driver <i>et al</i> 2006	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo
Elsaid <i>et al</i> 2019	Baixo	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo
El- Mabood <i>et al</i> 2018	Baixo	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo
Gude <i>et al</i> 2019	Baixo	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo
Karimi <i>et al</i> 2015	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo
Li <i>et al</i> 2015	Baixo	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo
Rout <i>et al</i> 2017	Baixo	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo

Xinyuan <i>et al</i> 2019	Baixo	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo
------------------------------	-------	-------	------	---------	-------	-------

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

5.1 Os artigos incluídos

1- Ahmed et al, Egito 2017. Estudo comparativo prospectivo, randomizado, controlado, cego realizado nos Departamentos de Patologia Cirúrgica e Clínica no Hospital Universitário de Suez Canal, no período de 2012-2014. O objetivo foi de avaliar o valor do gel de PRP autólogo em úlceras diabéticas limpas com curativo de pomada antisséptica usada ambulatorial. Total 56 pacientes, dividido em dois grupos de 28 pacientes. Inclusão: idade de 18 a 80 anos; ambos os sexos; úlceras no pé por mais de seis semanas; úlcera graus I – II e estágio A ou C sistema de classificação da Universidade do Texas (USA). Exclusão: tamanho da úlcera inferior a 2cm²; sinais ou sintomas de infecção; índice de pressão de tornozelo-braquial <0,8; pacientes gestantes e lactante; fração de ejeção <30; hemoglobina <10mg/dL; plaquetas <150.000/dL; linfedema associado; recusa para doar sangue para o procedimento. Curativos duas vezes por semana com o “cirurgião cego” ao tipo de curativo. Foi registrada uma taxa de 4% de infecção no grupo do PRP e 21% grupo controle, efeito antimicrobiano. No final de 12 semanas: 86% cura do grupo do PRP e 68% do grupo controle. A conclusão que o gel de PRP autólogo acelera efetivamente a cicatrização de úlceras limpas de pé diabético comparado com o curativo de pomada convencional.

2- Driver et al, USA 2006. Primeiro estudo clínico prospectivo, randomizado, controlado, cego e multicêntrico teve com objetivo avaliar a segurança e eficácia do gel de PRP autólogo no tratamento de úlceras não cicatrizantes em pé de diabéticos comparado com curativo de gel salino. Total 72 pacientes dividido em dois grupos: estudo com 40 e controle com 32 pacientes. Inclusão: pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2 entre 18 e 95 anos com úlcera no pé pelo menos quatro semanas; úlceras entre 0,5 cm² e 20 cm² não infectadas e sem exposição de osso, músculo, ligamentos ou tendões, grau I-A do sistema de classificação da Universidade do Texas (USA). Exclusão: hemoglobina <10,5mg/dL; plaquetas

<100.000/dL; albumina <2,5g/dL; gestantes e lactantes; má perfusão; osteomielite; quimio ou radioterapia nos últimos três meses da randomização; reparo vascular periférico nos últimos 30 dias; abuso de álcool ou drogas no último ano antes da randomização; conflito religioso ou cultural com uso do gel de PRP; distúrbio psicológico. Curativos duas vezes por semana. Uma auditoria independente levou à exclusão de 32 pacientes devido a violações do protocolo e falha na conclusão. Final de 12 semanas: 68,4% úlceras cicatrizadas grupo de PRP e 42,9% grupo controle. Tempo médio para o fechamento: 45 dias grupo estudo e 85 dias grupo controle. A conclusão que o gel de PRP é seguro, melhorou cicatrização e preveniu amputações.

3- Elsaid et al, Egito 2019. Ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado realizado no ambulatório do Departamento de Cirurgia Geral do Hospital Universitário de Mansoura (MUH) de agosto de 2017 a fevereiro de 2019. O objetivo avaliar o papel do gel de PRP no tratamento de úlcera limpa pé diabético com o curativo regular de solução de salina. Total 24 pacientes em dois grupos de 12. Inclusão: adultos de ambos os sexos com úlcera não infectadas mais de 12 semanas. Exclusão: plaquetas <150.000/dL; hemoglobina <10mg/dL; albumina <2,5g/dL; má perfusão; osteomielite; quimio ou radioterapia nos últimos três meses. Curativos duas vezes por semana. Final de 20 semanas: dois desfechos; 25% cicatrizadas estudo e 0% controle; 66,6% diminuição tamanho no estudo e 58,3% no controle. Conclusão que o gel reduziu tempo de cura e do tamanho da úlcera.

4- El-Mabood et al, Egito 2018. Estudo prospectivo, randomizado, controlado realizado na Unidade Vascular Geral do Serviço de Cirurgia do Hospital Universitário da Benha de outubro de 2015 a julho de 2017. Objetivo de comparar o PRP com curativo convencional em úlceras no pé diabético. Total 80 pacientes em dois grupos de 40. Inclusão: úlceras não cicatrizadas acima três meses; idades entre 31 e 66 anos, ambos os sexos; plaquetas >150.000/dL; albumina >2,5g/dL; hemoglobina >10,5mg/dL. Exclusão: cardiopatas; gestantes e lactante; má perfusão do membro; osteomielite; quimio ou radioterapia nos últimos três meses da randomização. Curativo semanal. Final de 12 semanas: dois desfechos; 97,5% cicatrizadas no PRP e 82,5% controle; no PRP menos dor, menos infecção

e menos fala na cicatrização. Conclusão que o PRP permite a cura e reduz as taxas de infecção e exsudatos.

5- Gude et al, USA 2017. Estudo clínico prospectivo, randomizado, controlado, pragmático, multicêntrico. Objetivo avaliar o uso gel PRP com curativo convencional. Total 129 pacientes: 66 grupo estudo 63 controle. Inclusão: ambos os sexos maiores de 18 anos; úlceras entre 0,5 e 50cm² e graus I a V de Wagner; ter seguro de Medicare. Exclusão: plaquetas <150.000/dL; albumina <2,5g/dL; hemoglobina <10mg/dL; uso de quimioterápicos; malignidade na área da ferida. Curativo duas vezes por semana. Final de 13 semanas: 48,5% de curas grupo estudo e 30,2% controle. Conclusão que PRP beneficiou na cura das úlceras, diminuindo a necessidade de cuidados avançados e caros.

6- Karimi et al, Irã 2016. Ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado, duplo-cego realizado no Hospital Shahid Beheshti de Kashan, entre julho 2014 a abril 2015. Objetivo investigar o efeito do PRP na cicatrização de úlceras nos pés diabéticos. Total 50 pacientes em dois grupos de 25. Inclusão: disposição para participar; úlceras graus I e II de Wagner; plaquetas >100.000/dL; hemoglobina >10mg/dL. Exclusão: má perfusão e trombose venosa; osteomielite; quimio ou radioterapia. Curativos a cada dois dias. Final de três semanas: profundidade de 19,08 para 4,56mm e 15,08 para 13,03mm e a área de 12,79 para 2,68mm² e 14,17 para 11,88mm², respectivamente no uso do PRP e do controle. Conclusão que o PRP poderia diminuir significamente a profundidade e a área superficial das úlceras. Recomenda-se o seu uso.

7- Li et al, China 2015. Estudo clínico prospectivo, randomizado, controlado realizado no Hospital Diabetic Foot Care Center do West China, Universidade de Schuan, de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2011. Objetivo examinar a segurança e a eficácia do gel PRP em úlceras crônicas diabéticas refratárias. Total 117 pacientes: 59 grupo estudo e 58 controle. Inclusão: diabéticos maiores de 18 anos; úlcera com mais de duas semanas; índice de pressão de tornozelo-braquial $\geq 0,6$; plaquetas $\geq 100.000/dL$. Exclusão: úlceras malignas; cardio, hepato ou nefropatia; osteomielite; quimio ou radioterapia há três semanas do estudo. Curativo a cada três dias. Final de 12 semanas: 89,1% cura com PRP e 71,2%

controle. Conclusão que o PRP foi segura e eficaz no tratamento das úlceras e acelerou a velocidade de cicatrização.

8- Rout et al, Índia 2017. Um estudo clínico prospectivo, randomizado, controlado realizado no Departamento de Cirurgia Geral, Maharaja Krishna Chandra Gajapati Medical College & Hospital, Berhampur, Odisha, em 2017. Objetivo comparar a eficácia do PRP com curativo convencional iodo povidona em úlceras nos pés diabéticos. Total 60 pacientes em dois grupos de 30. Inclusão: úlceras infectadas. Curativo foi com injeção de PRP nas bordas da úlcera semanalmente. Final de 04 semanas: 66,9% redução úlcera no PRP e 50,5% no controle. Conclusão que o PRP foi seguro e acelerou o processo de cicatrização.

9- Xinyuan et al, China 2019. Estudo clínico prospectivo, randomizado, controlado realizado no Departamento de Cirurgia Ortopédica, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Pequim, de outubro 2017 a outubro de 2018. Objetivo investigar a eficácia da injeção local de PRP no tratamento de úlcera pé diabético. Total de 90 pacientes dividido em três grupos de 30: grupo A= injeção PRP; grupo B= curativo gel de PRP; grupo C= curativo convencional. Inclusão: úlcera no pé refratária DM tipo 2, com quatro semanas; sem infecção grave; índice de pressão de tornozelo-braquial $\geq 0,4$. Exclusão: plaquetas $< 100.000/dL$; albumina $< 3,0g/dL$; hemoglobina $> 10mg/dL$; gestantes e lactantes; doença mental. Curativo três vezes por semana. Final 12 semanas: A= 93,2%; B= 52,1%; C= 21,3% de cura. Conclusão que o PRP pode promover a cicatrização das úlceras diabéticas devido a seus fatores de crescimento e células anti-inflamatórias.

5.2 Análise descritiva

Para a composição do banco de dados, utilizou-se primeiramente de variáveis que são comparáveis, uma vez que foram utilizados em outros artigos selecionados. Dessa forma, tais variáveis foram classificadas e separadas em grupo de dados, por exemplo, “grupo de dados demográficos dos participantes das pesquisas”, “grupo de dados referente aos ferimentos” do “tempo de Diabetes Mellitus” e da “Úlcera no pé dos participantes”, desde o primeiro diagnóstico.

Tais informações foram padronizadas (unidade de medida e separação por artigo) em seus respectivos grupos e serão apresentados em formas de tabela. Ressalta-se que o estudo apresentado pelo artigo de Xinyuan et al. (2019), apresenta dois grupos de pacientes que receberam PRP em seus tratamentos e um grupo controle. Portanto, de modo a facilitar a classificação e futuras análises estatísticas, optou-se por tratar cada um desses grupos que receberam PRP no tratamento como supostamente de estudos distintos (classificados como Xinyuan1 et al. (2019) para o grupo que recebeu aplicação do plasma via injeção local e compressa de gaze e Xinyuan2 et al. (2019) que recebeu aplicação do plasma apenas via compressa de gaze), com ambos tendo o mesmo grupo de controle para comparação.

A seguir é apresentado as tabelas com a descrição dos dados dos artigos no tocante às características demográficas dos pacientes estudados (tabelas 2 e 3).

Tabela 2 – Características demográficas dos pacientes que receberam PRP.

Autores	Nº de pacientes (Masc/Femin)	Proporção de pcts do gênero masculino	Idade, média (desvio padrão) [anos]	Tempo de tratamento dos pcts PRP [sem]	Países
Li et al., 2015	48 (30M/18F)	62,5%	61,4 (± 13,1)	12	China
Ahmed et al., 2017	28 (20M/8F)	71,4%	43,2 (± 18,2)	12	Egito
Karimi et al., 2015	25 (5M/20F)	20,0%	-	3	Irã
Rout et al., 2017	30	-	-	4	EUA
Gude et al., 2019	66 (51M/15F)	77,3%	64,7	12	EUA
Driver et al., 2006	19 (16M/3F)	84,2%	56,4 (± 10,2)	12	EUA
Xinyuan1 et al., 2019	30 (14M/16F)	46,7%	66,8	12	China
Xinyuan2 et al., 2019	30 (18M/12F)	60,0%	65,8	12	China
Mabood et al., 2017	40	-	-	12	Egito
Elsaid et al., 2019	12	-	-	20	Egito

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Tabela 3 – Características demográficas dos pacientes do grupo controle.

Autores	Nº de pacientes (Masc/Fem)	Proporção pcts do gênero masculino	Idade, média (desvio/padrão) [anos]	Tempo de tratamento dos pcts [semanas]	Países
Li et al., 2015	55 (36M/19F)	65,5%	64,1 (± 9,4)	12	China
Ahmed et al., 2017	28 (18M/10F)	64,3%	49,8 (± 15,4)	12	Egito
Karimi et al., 2015	25 (18M/7F)	72,0%	-	3	Irã
Rout et al., 2017	30	-	-	4	EUA
Gude et al., 2019	63 (49M/14F)	77,8%	66,9	12	EUA
Driver et al., 2006	21 (16M/5F)	76,2%	57,5 (± 9,1)	12	EUA
Xinyuan et al., 2019	30 (13M/17F)	43,3%	65,2	12	China
Mabood et al., 2017	40	-	-	12	Egito
Elsaid et al., 2019	12	-	-	20	Egito

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Todos os estudos considerados nas análises apresentaram critérios de exclusão e inclusão na seleção dos pacientes que pretendiam participar dos tratamentos. Alguns dos artigos apresentam dados hematológicos dos pacientes que foram estudados (pacientes que receberam o tratamento e pacientes do grupo de controle) e também a duração desde diagnóstico da Diabetes Mellitus e da Úlcera no pé. Acreditando-se que tais fatores podem ser relevantes numa análise comparativa, tais dados também foram agrupados para estudo e são apresentados nas tabelas subsequentes (tabelas 4 e 5).

Tabela 4 – Características hematológicas e duração de doença de pacientes que receberam PRP no tratamento.

Autores	Hemoglobina, média (desvio padrão) [g/dL]	HbA1c, média (desvio padrão) [%]	Plaquetas, média (desvio padrão) [$10^9/L$]	Quantidade pacientes fumantes [%]	Duração DM, média (desvio padrão) [meses]	Duração da Úlcera pé, média (desvio padrão) [dias]
Li et al., 2015	11,1 (\pm 1,97)	9,8 (\pm 3,1)	216 (\pm 75,9)	-	90	30
Ahmed et al., 2017	12,7 (\pm 1,5)	7,0 (\pm 0,5)	205 (\pm 20)	61	-	87,5 (\pm 7,0)
Karimi et al., 2015	>10	8,38 (\pm 1,03)	>100	8	161,76 (\pm 79,68)	-
Rout et al., 2017	-	-	-	-	-	-
Gude et al., 2019	>10	-	>100	57	-	>30
Driver et al., 2006	13,7	8	264	-	-	>30
Xinyuan1 et al., 2019	> 9,0	-	>100	-	506,4	401,5
Xinyuan2 et al., 2019	> 9,0	-	>100	-	549,6	365
Mabood et al., 2017	-	-	-	-	-	-
Elsaid et al., 2019	-	-	-	-	-	-

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Tabela 5 – Características hematológicas e duração de doença de pacientes que receberam PRP no tratamento.

Autores	Hemoglobina, média (desvio padrão) [g/dL]	HbA1c, média (desvio padrão) [%]	Plaquetas, média (desvio padrão) [$10^9/L$]	Quantidade pacientes fumantes [%]	Duração DM. Média (desvio padrão) [meses]	Duração da Úlcera no pé, média (desvio padrão) [dias]
Li et al., 2015	11,4 (\pm 2,53)	9,8 (\pm 3,0)	196 (\pm 82,8)	-	120	23
Ahmed et al., 2017	12,1 (\pm 1,6)	6,9 (\pm 0,6)	190 (\pm 19)	13	-	80,5 (\pm 19,6)

Karimi et al., 2015	>10	7,86 (\pm 0,88)	>100	0	144,96 (\pm 83,16)	-
Rout et al., 2017	-	-	-	-	-	-
Gude et al., 2019	>10	-	>100	46	-	>30
Driver et al., 2006	13,1	8	264	-	-	>30
Xinyuan et al., 2019	> 9,0	-	>100	-	612	467,2
Mabood et al., 2017	-	-	-	-	-	-
Elsaid et al., 2019	-	-	-	-	-	-

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Por fim, o tipo de aplicação do PRP ou medicamento usual no tratamento de Úlcera (para pacientes do grupo de controle), variação da área do ferimento após o tratamento e a quantidade de ferimentos completamente curados foram levantados e comparados para se entender melhor a eficácia dos resultados desse tratamento. Ressalta-se que cada artigo apresenta sua singularidade em relação ao método de medição da área de ferimento e também na apresentação da área final do ferimento após o tratamento e em relação a quantidade de ferimentos completamente curados.

Por exemplo, Li *et al.* (2020) citam que a área dos ferimentos foi obtida com a utilização de software de processamento de imagens. Ahmed *et al.* (2017) e Driver *et al.* (2006) calcularam a área através do tamanho da largura do ferimento multiplicado pelo comprimento do ferimento. Por outro lado, Rout *et al.* (2017) e Karimi *et al.* (2015) estimaram o tamanho da área dos ferimentos através de fotos digitais. Ademais, destaca-se que no estudo de Karimi *et al.* (2015) foi utilizado o software AutoCAD para o cálculo da área através da foto digital e tal valor foi apresentado em mm², entretanto, tudo indica que houve um erro de unidade e tal valor deveria ser expresso em cm², visto que os valores apresentados em mm² não condiz com a realidade do tamanho dos ferimentos por serem muito pequenos.

Acrescenta-se que para a estimativa da área final da ferida após o tratamento, foi utilizado a média da taxa de redução de área de cada nível estabelecido no

estudo para o artigo de Li *et al.* (2020). Já para o artigo de Xinyuan *et al.* (2019), tal valor foi estimado através da taxa de cura (*healing rate*) apresentado no estudo. Para o artigo de Ahmed *et al.*, a área final do ferimento foi estimada através da taxa de cura apresentada por semana de triagem.

Pelo motivo de apenas dois artigos apresentarem dados sobre o volume do ferimento e/ou profundidade do ferimento, tal variável não foi analisada. Em relação à quantidade de ferimentos completamente curados, destaca-se que para o estudo de Driver *et al.* (2006), os valores utilizados foram os valores sem a separação por tamanho de ferida. Os dados descritos anteriormente estão apresentados nas tabelas a seguir (tabelas 6 e 7).

O artigo de El-Mabood *et al.* (2017) não apresenta dados referentes aos tamanhos iniciais e finais das feridas, apenas dados referentes a velocidade de cicatrização. Já Elsaid *et al.* (2019) apresentam dados referentes a tamanho das feridas, porém isso foi realizado através de medidas horizontais e longitudinais máximos, sendo feito um cálculo médio com a propagação de erro necessária. Elsaid *et al.* (2019) também apresentam uma classificação intermediária de parcialmente curado.

Ao analisar esses resultados e considerando não estar exemplificada a metodologia de definição para a categoria de parcialmente curado, foi definido por agrupar todos os indivíduos dessa categoria em “curados”.

Tabela 6 – Tipo de aplicação do PRP e recuperação das úlceras.

Autores	Tipo de aplicação (PRP)	Área inicial do ferimento, média (desvio padrão) [cm ²]	Área final do ferimento, média (desvio padrão) [cm ²]	Ferimentos completamente curados [%]
Li <i>et al.</i> , 2015	topical gel	4,1	0,16	89,1
Ahmed <i>et al.</i> , 2017	topical gel	5,33	2,93	86
Karimi <i>et al.</i> , 2015	topical gel	12,79 (± 14,86)	2,68 (± 5,94)	40
Rout <i>et al.</i> , 2017	injection + dessing	8,73 (± 6,3)	2,96 (± 2,65)	66,9

Gude et al., 2019	topical gel	4,1	-	48,5
Driver et al., 2006	topical gel	3,4 (\pm 4,5)	-	68,4
Xinyuan1 et al., 2019	injection + dressing	23,22	1,58 (\pm 0,19)	93,2
Xinyuan2 et al., 2019	gel + dressing	21,6	10,35 (\pm 0,11)	52,1
Mabood et al., 2017	gel + dressing	-	-	97,5
Elsaid et al., 2019	gel + dressing	22,89	8,54	91,7

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Tabela 7 – Tipo de medicamento usual no tratamento das úlceras.

Autores	Tipo de aplicação do medicamento usual	Área inicial do ferimento, média (desvio padrão) [cm ²]	Área final do ferimento, média (desvio padrão) [cm ²]	Ferimentos completamente curados [%]
Li et al., 2015	topical gel	2,9	0,71	71,2
Ahmed et al., 2017	topical gel	5,72 (\pm 0,8)	3,92	68
Karimi et al., 2015	topical gel	14,17 (\pm 8,52)	11,88 (\pm 13,65)	36
Rout et al., 2017	dressing	9,03 (\pm 5,65)	4,74 (\pm 3,65)	50,5
Gude et al., 2019	topical gel	5,6	-	30,2
Driver et al., 2006	topical gel	3,6 (\pm 4,0)	-	42,9
Xinyuan et al., 2019	dressing	23,04	18,13 (\pm 0,24)	21,3
Mabood et al., 2017	dressing	-	-	82,5
Elsaid et al., 2019	dressing	12,56	10,74	58,3

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

5.3 Análises estatísticas de discussões

Glass definiu meta-análise como uma análise estatística de grandes coleções de resultados de estudos individuais com o propósito de integrar os achados destes estudos (GLASS, 1976). A síntese produzida por meta-análise é ponderada, sendo atribuído um peso diferente a cada estudo, de modo que cada um contribua diferentemente para a conclusão final. Existem basicamente dois tipos de modelos utilizados em meta-análise: modelo de efeito fixo, quando o efeito de interesse é o mesmo para todos os estudos; modelo aleatório, quando o efeito de interesse não é o mesmo para todos os estudos. O método gráfico mais usual na apresentação dos resultados de uma meta-análise é *forest plot* (gráfico floresta). Trata-se de uma exibição gráfica de resultados estimados de uma quantidade de estudos científicos sobre a mesma questão. Ele tem como objetivo apontar a direção dos estudos, se esse estudo favorece ou não uma determinada intervenção. Nele é visualizado uma sumarização em uma única figura todas as informações sobre o efeito-precisão do tratamento e a contribuição de cada estudo para a análise (RODRIGUES & ZIEGELMANN, 2010).

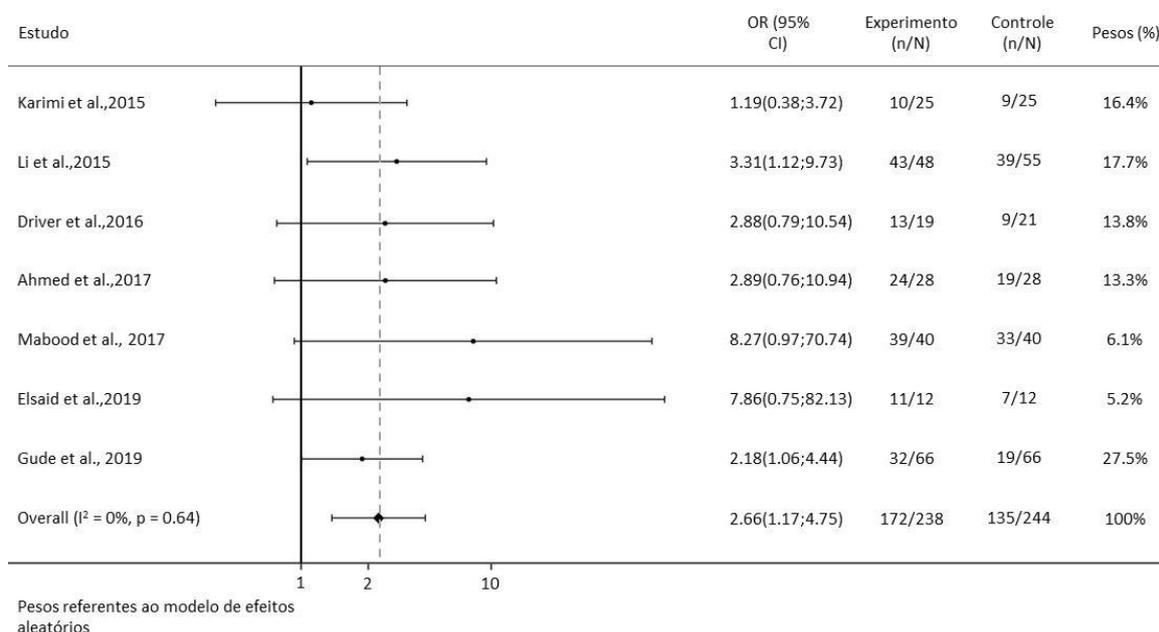
Foram realizadas duas análises, utilizando dois desfechos: o desfecho de eficácia de tratamento e o desfecho na redução do tamanho da úlcera. Isso foi possível de ser realizado devido a possibilidade de comparação, dados às informações presentes nos artigos incluídos.

5.4 Eficácia na cura de Úlcera de Pé Diabético

5.4.1 Desfecho da eficácia de tratamento

Sete dos nove artigos especificaram este desfecho, envolvendo um total de 408 pacientes. Comparando com o grupo de controle, o tratamento com o plasma rico em plaquetas aumentou significativamente o número de pacientes curados das úlceras no pé. A eficácia do tratamento é estatisticamente significativa (OR = 2.66(1.17;4.75), $I^2 = 0\%$ e $P = 0.64$; conforme figura 10).

Figura 10 – Gráfico em floresta para a meta análise da taxa de pacientes completamente curados nos grupos de controle e tratamento.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

5.4.2 Heterogeneidade

A heterogeneidade em revisões sistemáticas é a variabilidade ou diferença entre os estudos incluídos em relação à estimativa de efeitos (CLARKE *et al*, 1998). Ela pode ocorrer por três situações:

- heterogeneidade estatística é a variação entre os resultados dos estudos, podendo ser por: heterogeneidade clínica ou metodológica, escolha errada das medidas de efeito do tratamento ou acaso;
- heterogeneidade metodológica consiste nas variações relacionadas com a randomização, sigilo da alocação, cegamento, perdas e exclusões;
- heterogeneidade clínica é a diferença real entre os estudos devido às suas características: participantes, intervenções e desfechos clínicos.

A heterogeneidade dos estudos foi quantificada pelo método de Higgin's & Thompson's (I^2) (2002). O método avalia a percentagem de variabilidade nos efeitos que não é causada pelo erro de amostragem. Este indicador foi escolhido

por não ser tão sensível a mudanças no número de artigos quanto o método de Cochran apresentado por Higgins & Thompson (2003) e Higgins *et al.* (2011). O valor encontrado de $I^2 = 0\%$, ou seja, não observou-se heterogeneidade no grupo dos artigos analisados.

5.4.3 Viés de publicação

O viés de publicação é a tendência de os resultados publicados estarem sistematicamente diferentes da realidade. Análise de ensaios clínicos com protocolo registrado na base de registros *Clinical Trial.gov* revelou que menos de 70% dos estudos são publicados (ROSS *et al.*, 2012). Um outro estudo relata que o viés de publicação é um estudo com tamanho de efeito alto tem mais probabilidade de ser publicado do que um estudo com tamanho de efeito baixo (ROTHSTEIN *et al.*, 2005). O método de pequenas amostras foi utilizado para esta análise.

De acordo com Rothstein *et al.* (2005), os modelos por trás dos métodos mais comuns de viés de pequenas amostras têm as seguintes premissas:

- a) provável que grandes estudos sejam publicados, com resultados significativos ou não;
- b) estudos de tamanho moderado alto risco de não serem publicados o que significa que apenas alguns estudos estarão ausentes;
- c) pequenos estudos correm maior risco de não serem significativos e, portanto, ausentes.

Apenas pequenos estudos com um tamanho de efeito muito grande se tornam significativos e serão encontrados na literatura publicada. O método de pequenas amostras concentra-se particularmente em pequenos estudos com tamanhos de efeitos pequenos e na falta deles. A não publicação de resultados pode ser devida à decisão do autor ou dos editores que não têm interesse na divulgação de resultados sem expressão estatística (PEREIRA *et al.*, 2014).

A utilização dessa técnica é recomendada para meta-análises com dez ou mais estudos e é baseada em questões de estimativa e de precisão. A fim de

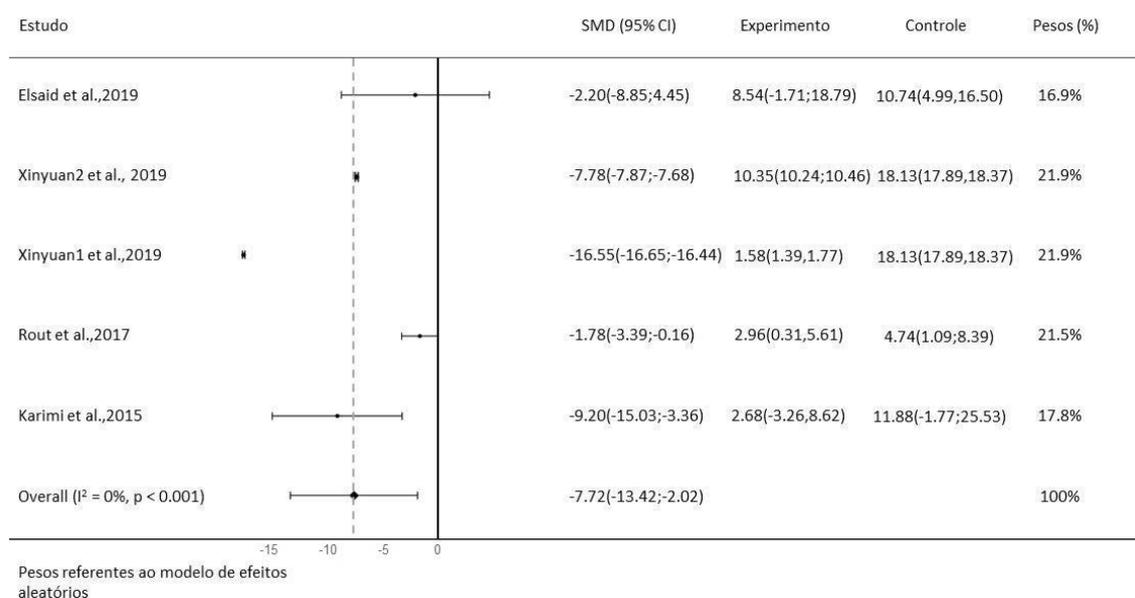
evitar que estudos pouco precisos possam encontrar resultados estatisticamente significativos ou não. Diante disso, não foi possível a construção do gráfico funil (PEREIRA *et al*, 2014). Os estudos de maior precisão estariam mais próximo do valor real e situados na parte mais estreita do funil e os estudos pouco precisos estariam distribuídos simetricamente na parte mais larga do funil (HIGGINS *et al*, 2011).

5.5 Eficácia na redução da área do ferimento

5.5.1 Desfecho da eficácia de tratamento

Os artigos que especificaram o desfecho de redução do tamanho da úlcera envolveram um total de 224 pacientes. A aplicação do PRP quando comparando com o grupo controle reduziu significativamente o tamanho da área do ferimento. A eficácia do tratamento é estatisticamente significativa. A heterogeneidade dos estudos foi quantificada pelo método de Higgin's & Thompson's (I^2) (2002). (SMD = -7.72(-13.42;-2.02), $I^2 = 0\%$ e $P < 0.001$; conforme figura 11).

Figura 11 – Gráfico em floresta para a meta análise da diferença média estandardizada do tamanho final da ferida.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prática da medicina baseou-se em conhecimento empírico desde pelo menos o tempo de Galeno. O termo Medicina Baseada em Evidências (MBE) originou-se do Movimento da Epidemiologia Clínica Anglo-Saxônica na Universidade McMaster no Canadá no início dos anos noventa que definiu como sendo o “processo de sistematicamente descobrir, avaliar e usar achados de investigações como base para decisões clínicas”, ou seja, na aplicação da melhor evidência disponível, integrada à expertise do profissional, considerando os valores e preferências do paciente (EVIDENCE BASED MEDICINE WORKING GROUP, 1992). Para Keith et al, o MBE baseia-se na noção de que as decisões dos médicos devem nortear-se não apenas em evidências em geral, mas em evidências da mais alta qualidade (KEITH *et al*, 2015).

O fundamento filosófico da MBE foi iniciado nos primeiros anos do século XVIII por René Descartes em Paris. Seguido pela publicação do primeiro ensaio clínico controlado sobre a cura do escorbuto na tripulação do navio trazido por Dom João VI em 1808 (GOMES, 1808). As ideias de Pierre Charles Alexandre Louis, em 1834, que associou dados numéricos a resultados de atos médicos, quando contrariou a conduta vigente, que tratava quase todas as doenças com sangria (LOUIS, 1835). Tendo sido o fundador da “Médecine d’Observations” e o grupo de médicos que integrou essa sociedade desfrutou de grande notoriedade científica (MEDEIROS *et al*, 2002).

O primeiro ensaio clínico controlado randomizado cego para testar a estreptomicina no tratamento da tuberculose foi realizado por Bradford Hill e Archibald Cochrane em 1948 (HILL, B; COCHRANE, A, 1948). Sendo que o Professor Archibald Cochrane é considerado o criador da ideia da medicina baseada em evidências em nossa era. No seu livro *Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services* de 1972, ele inspirou e influenciou positivamente a sociedade médica para avaliação de evidências confiáveis. Em 1979 ele escreveu: “Uma crítica a nossa profissão é que não temos sumários clínicos que apareçam e situzem de maneira periódica organizados por especialidades e subespecialidades de todos os ensaios clínicos que existem no momento” (STAVROU *et al*, 2014). A organização internacional *Cochrane*

Collaboration criada para responder à necessidade de organizar de forma sistemática os resultados de investigação em medicina, facilitando a tomada de decisões. Essa organização ocupa um assento na Assembleia da Organização Mundial de Saúde (OMS). O nome *Cochrane* é em reconhecimento ao trabalho do Professor Archibald Cochrane.

O conceito de MBE evoluiu ao longo desses anos sendo hoje denominado de Prática de Saúde Baseada em Evidências (PSBE) passando a envolver todas às áreas responsáveis pela atenção à saúde. Esse conceito baseia-se na tríade de elementos fundamentais da PSBE: “Evidência Científica”, “Experiência Profissional” e “Preferências e Valores do Paciente” (SACKETT et al, 1996; PETERSEN, 2015).

A quantificação do nível de evidência para cada estudo clínico fornece o contexto adequado em que cada estudo deve ser interpretado e promove um maior reconhecimento de estudos de nível superior de evidência, que geralmente são mais confiáveis para aplicação no atendimento ao paciente. Assim, um índice de nível de evidência não só diz ao clínico como interpretar os resultados de um estudo específico, mas também ajuda ele ou ela a decidir se as práticas clínicas devem ser alteradas por causa deles. É por esta razão que todo o conceito de nível de evidência é tão fundamentalmente importante. Uma vez que a classificação de nível de evidência pode ter um impacto sobre o atendimento ao paciente (BENNETT et al, 2000; WILLIAM et al, 2005).

Descrito pela primeira vez por David Sackett et al (1996), os níveis de evidência preconizados pelo Centro Oxford para Medicina Baseada em Evidência são amplamente utilizados como método padrão para classificar a evidência científica em todo mundo. Segundo a escala proposta pela Oxford, as revisões sistemáticas com metanálise de ensaios clínicos randomizados são qualificados como estudos de nível 1A sendo portanto o padrão ouro de evidência científica (MAKHDOM et al, 2013).

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) constituem-se em uma poderosa ferramenta de teste de intervenções para a saúde. São estudos analíticos, prospectivos e experimentais e têm por finalidade testar o efeito de uma intervenção. ECR mal conduzidos podem levar a resultados tendenciosos. A qualidade de um ensaio clínico randomizado é definido como a probabilidade de

um estudo planejado gerar resultados sem tendências e que se aproximem da realidade terapêutica. O contínuo aperfeiçoamento nos cuidados da saúde depende dos resultados dos trabalhos realizados em que não haja vieses (SANTOS *et al*, 2011).

Para avaliação da qualidade da evidência dos estudos incluídos foi utilizado a ferramenta da Cochrane de avaliação de risco de viés (Cochrane Risk of Bias Tool). São avaliados diferentes domínios relacionados a risco de vieses, são eles: geração da sequência de randomização, sigilo da alocação, cegamento de participantes e equipe, cegamento na avaliação de desfecho, dados incompletos de desfechos, relato seletivo de desfechos e outras fontes de vieses. Para cada domínio é avaliado o risco de viés em: alto risco, incerto e baixo risco de viés (HIGGINS *et al*, 2011).

Os derivados de plaquetas tem mecanismo de ação, no tratamento de úlceras crônicas, ainda não completamente compreendido. No entanto, é reconhecida a capacidade de reduzir as concentrações de metaloproteinases nos tecidos de granulação dos pacientes tratados com derivados de plaquetas flutuaram e atingiram o nível mais baixo por volta do 15^o dia de tratamento (HE *et al*, 2012).

Além da redução da concentração das metaloproteinases também se estuda a atividade antibacteriana dos derivados de plaquetas. Foi encontrada atividade antimicrobiana contra *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. De fato, as plaquetas desempenham um papel importante no sistema de defesa do hospedeiro. A anormalidade da quantidade e qualidade das plaquetas pode exacerbar a infecção e aumentar sua mortalidade relacionada (SUN *et al*, 2009; TANG *et al*, 2002).

As plaquetas ativadas podem não apenas liberar vários fatores de crescimento (YUAN *et al*, 2008) que desempenham um papel importante na melhora da cicatrização de úlceras, mas também proteínas bactericidas (TANG *et al*, 2002). Asfaha *et al* (2007) e Amable *et al* (2013) relataram que o menor número de complicações poder ser devido ao fato das plaquetas exercerem efeitos anti-inflamatório e analgésico. Os concentrados de plaquetas contêm uma série de materiais que possuem atividade antibacteriana, incluindo o fator plaquetário 4, regulado após a ativação da proteína normal expressa e secretada por células T, peptídeo ativador de tecido conjuntivo 3, proteína básica plaquetária, timosina beta-4, fibrinopeptídeo A e fibrinopeptídeo B (CHEN *et al*, 2013).

As revisões sistemáticas e meta-análises representam um importante avanço para subsídio de recomendações atualizadas das melhores evidências para a tomada de decisões por profissionais de saúde e gestores. Porém uma importante limitação na elaboração dessas revisões é o viés de publicação, devido alguns pesquisadores ou editores de revistas não publicarem pesquisas com resultados não significante. A expertise do profissional é de grande importância na avaliação crítica dos resultados dessas revisões.

Entre os nove artigos clínicos selecionados nessa pesquisa, um total de 632 pacientes, não foram reportadas complicações relacionadas ao tratamento com o PRP. Esse tratamento melhorou os graus de cicatrização da úlcera, melhorou analgesia e acelerou a velocidade de cura da mesma, levando a recuperação da função do membro acometido, conseqüentemente diminuindo a taxa de amputação desse segmento, comparando com os curativos tradicionais.

Finalizando, essa RS sinalizou que o emprego de derivados de plaquetas mostrou-se uma boa opção de tratamento. Sua aplicação foi considerada uma técnica segura, eficaz e confiável para acelerar o processo de cicatrização de úlceras crônicas em pé de pacientes diabético. Trata-se de um preparado orgânico, autólogo, atóxico e de custo acessível. O uso dessa técnica poderá trazer muitos benefícios para esses pacientes e para os sistemas de saúde pública.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, M. G. S.; DANTAS, D. B.; SADIGURKSY, M. **Efeitos biológicos do plasma rico em plaquetas**. R Ci méd biol. 2007 Maio-Ago;6 (2):204-13.

AHMED, M. et al. **Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers**. Ann Vasc Surg January 2017; 38:206–211. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.04.023.

ALMEIDA, A. M. et al. **Patellar bone healing with platelet-rich plasma: a prospective randomized controlled trial**. Am J Sports Med.2012;40(6):1282–8.

AMABLE, P. R. et al. **Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors**. Stem Cell Res Ther. 2013 Jun 7;4(3):67. Doi:101186/scrt218. PMID: 23759113. PMCID: PMC3706762.

ANDRADE, M. G. S.; DANTAS, D. B.; SADIGURSKY, M. **Efeitos biológicos do plasma rico em plaquetas**. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, v.6, n.2, p. 204-213, 2007.

ANITUA, E. et al. **Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers**. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2008;84(2):415–21. 116.

ASFAHA, S. et al. **Protease activated receptor-4: a novel mechanism of inflammatory pain modulation**. British Journal of Pharmacol. 2007;150:176–185. PMC2042908.

BAUJAT, B. et al. **A Graphical Method for Exploring Heterogeneity in Meta-Analyses: Application to a Meta-Analysis of 65 trials**. Stat Med September 2002; 30;21(18):2641-52. DOI: 10.1002/sim.1221.

BENNETT, S.; BENNETT, J. W. **The 63ontexto63o evidence-based practice in occupational therapy: informing clinical decisions.** Austral Occup Ther J. 2000;47:171-80.

BERWANGER, O. et al. **Como Avaliar Criticamente Revisões Sistemáticas e Metanálises?** Na. Bras. Ter Intensiva, vol.19, n.4, pp. 475-480. J. B. (2007).

BOOTH, A. **PROSPERO's progress and activities 2012/13.** Syst Na. 2013;2:111. PMID: 24330739; doi: 10.1186/2046-4053-2-111.

BRASIL. **MANUAL DO PÉ DIABÉTICO: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica** [Internet]. Ministério da Saúde. 2016. 62 p.

BROUGHTON, G.; JANIS, J. E.; ATTINGER, C. E. **Wound healing: na overview.** Plast Reconstr Surg 2006; 117(7 Suppl):1e-S-32e-S.

BUBNOV, R.; YEVESEENKO, V.; SEMENIV, I. **Ultrasound guided injections of platelets rich plasma for muscle injury in professional athletes. Comparative study.** Med Ultrason. 2013;15(2):101–5.

CAMARGO, G. A. C. G. et al. **Utilização do plasma rico em plaquetas na odontologia.** Odontol. Clín. Cient. Vol.11nº.3. Recife jul\set. 2012.

CARNEIRO, J.; JUNQUEIRA, L. **Histologia Básica.** Junqueira e Carneiro 5ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. Edição 2008.

CARVALHO, A. C. A. et al. **Desenvolvimento de placas de ateroma em pacientes diabéticos e hipertensos.** Ver de Ciências Médicas e Biológicas. 2010; 9(Supl.1): 73-77. <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/>

CAVANAGH, P. R.; SIMONEAU, G. G.; ULBRECHT, J. S. **Ulceration, unsteadiness and uncertainty: The biomechanical consequences of diabetes mellitus.** J Biomechanics 1993;26(Suppl):23-40.

CHEN, L. et al. **Antibacterial effect of autologous platelet-rich gel derived from subjects with diabetic dermal ulcers in vitro.** *J Diabetes Res.* 2013;2013:269527. Doi:10.1155/2013/269527

CHOUKROUN, J. et al. **Platelet- rich 64ontext (PRF): A second-generation platelet concentrate.** Part V: Histologic evaluations of PRF effects on 64ont all o graft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral EndodRadiol*, v. 101, p.299- 303, 2006.

CLARKE, M.; GODWIN, J. **Systematic reviews using individual patient data: a map for the minefields?** *Ann Oncol* 1998;9:827-33.

COSTA, P. A.; SANTOS, P. **Plasma rico em plaquetas: uma revisão sobre seu uso terapêutico.** Universidade do Oeste de Santa Catarina – UNOESC. RBAC. 2016;48(4):311-9. DOI:10.21877/2448-3877.201600177.

DIPIETRO, L. A. **Wound healing: the role of the macrophage and other 64onte cells.** *Shock* 1995; 4:233–40.

DRIVER, V. R. et al. **A Prospective, Randomized, Controlled Trial of Autologous Platelet-Rich Plasma Gel for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers.** *Ostomy Wound Manage* June 2006; 52(6):68-87.

DUARTE, N.; GONÇALVES, A. **Pé diabético: artigo de revisão.** *Angiologia e Cirurgia Vascular.* 2011;7(2):65-79.

Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/ang/v7n2/v7n2a02.pdf>.

Elsaid, A. et al. **Affiliations expand. Randomized Controlled Trial on Autologous Platelet-Rich Plasma Versus Saline Dressing in Treatment of Non-healing Diabetic Foot Ulcers.** PMID: 31811339 DOI: 10.1007/s00268-019-05316-0

EL-MABOOD. et al. **Platelet-rich plasma versus conventional dressing: does this affect diabetic foot wound-healing outcomes.** ?.(Original

Article)(Report). The Egyptian Journal of Surgery, 2018, Vol.37(1), p.16 [Periódico revisado por pares]. Doi:10.4103/ejs.ejs_83_17.

Evidence-based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP. PMID:1404801. Doi: 10.1001/jama.1992.03490170092032.

FIDELIS, C. **Grau de risco de ulceração e reulceração do pé diabético e fatores associados:** dissertação de mestrado apresentada no PPgMS (Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde). Salvador [s.n], 2015.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. **Systematic reviews of the literature: steps for preparation.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 23, n. 1, p. 183–184. Brasília Jan/Mar 2014. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000100018>.

GALVÃO, T. F.; PANSANI, T. S. A.; HARRAD, D. **Principais itens para relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA.** Epidemiol. Serv. Saúde vol.24 nº2 Brasília April/June2015. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>

GALLEGO, R.; CALDEIRA, J. **Complicações agudas da diabetes mellitus.** Revista Portuguesa de Clínica Geral, v. 23, p. 565-575, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.32385/rpmgf.v23i5.10406>

GARCIA, R. L. L. et al. **Plasma rico em plaquetas: uma revisão da literatura.** Na Bras Implantodont Prótese Implant. 2005;12(47/48):216-9.

GARDNER, M. J. et al. **The efficacy of autologous platelet gel in pain control and blood loss in total knee arthroplasty. Na analysis of the haemoglobin, narcotic requirement and range of motion.** Int Orthop. 2007;31(3):309–13.

GASPERINI, G. **Análise quantitativa do protocolo de obtenção do plasma rico em plaquetas.** Núcleo de cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial do HU-

UFSC. Florianópolis. Tese [Especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial do HU-UFSC] – Universidade Federal de Santa Catarina; 2003.

GLASS, G. V. **Primary, secondary, and meta-analysis of research.** *Educational Researcher*. Vol.5, Nº10 (Nov.1976), pp: 3-8. Pulished by: American Educational Research Association. <https://doi.org/10.2307/1174772>.

GEHRING, S. et al. **Preparation of autologous platelets for the ophthalmologic treatment of macular holes.** *Transfusion*. 1999;39(2):144–8.

GRUPO DE TRABALHO SOBRE PÉ DIABÉTICO. **CONSENSO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO/** publicado sob a direção de Hermelinda Cordeiro Pedrosa; tradução de Ana Cláudia de Andrade, Hermelinda Cordeiro Pedrosa. Brasília, DF: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal; 2001.

GL'99 Conference Program. **Fourth International Conference on Grey Literature: New Frontiers in Grey Literature.** GreyNet, Grey Literature Network Service. Washington D.C. USA, 4-5 October 1999.

GOMES, L. **1808: como uma rainha louca, um príncipe medroso e uma corte corrupta enganaram Napoleão e mudaram a história de Portugal e do Brasil.** São Paulo: Editora Planeta do Brasil; 2007. ISBN 978-85-7665-3202.

GUDE, W. et al. **Aurix Gel Is na Effective Intervention for Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Pragmatic Randomized Controlled Trial.** *Advances in Skin & Wound Care* September 2019; 32(9):416-426.
DOI: 10.1097/01.ASW.0000577140.19174.9e.

GRABER, L. W.; VIG, K. W. L. **Ortodontia: Princípios e Técnicas Atuais.** Rio de Janeiro – RJ: Elsevier Brasil, 2012. 1112 p. ISBN:8535251979.

HE, L. P. et al. **Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.** 2012;43(5):757-761.

HIGGINS, J. P.; GREEN, S. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. Version 5.1.0.Oxford: The Cochrane Collaboration; (updated march 2011).

HIGGINS, J. P. et al. Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. **The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials**. BMJ. 2011;343:d5928.

HIGGINS, J. P.; THOMPSON, S. G. **Quantifying Heterogeneity in a Meta-Analysis**. Stat Med June 2002, 21(11):1539-58. DOI: 10.1002/sim.1186.

HIGGINS, J. P. et al. **Measuring Inconsistency in Meta-Analyses**. BMJ September 2003; 327(7414):557-60. DOI: 10.1136/bmj. 327.7414.557.

HILL, B.; COCHRANE, A. **STREPTOMYCIN treatment of tuberculous meningitis**. Lancet. 1948;1(6503):582-96. PMID: 18911226.

HOFFMANN, M. et al. **Survival of diabetes patients with major amputation is comparable to malignant disease**. Diab Vasc Dis Res. 2015 Jul;12(4):265-71. Doi: 10.1177/1479164115579005. Epub 2015 Apr 28.

HUBNER, G. et al. **Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice**. Cytokine 1996;8:548–56.

IDF 2017: INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Atlas 8th edn. Brussels, Belgium: 2017.

<<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2018/poster-atlas-idf-2017.pdf>>

IDF 2019: INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Atlas 9th edn. Brussels, Belgium: 2019. Available at: <<http://www.diabetesatlas.org>>

IWGDF. IWGDF GUIDELINES ON THE PREVENTION AND MANAGEMENT OF DIABETIC FOOT DISEASE. 2019; Available from:<www.iwgdfguidelines.org>

KARIMI, R. et al. **The Effect of Platelet Rich Plasma Dressing on Healing Diabetic Foot Ulcers.** Nurs Midwifery Stud September 2016; 5(3):e30314. DOI: 10.17795/nmsjournal30314.

KEITH, D. et al. **Level of Evidence Gap in Orthopedic Research.** ORTHOPEDICS |. Healio.com/Orthopedics. N.09,V.35,p 1416-19, set-2012.

KNIGHTON, D. R. et al. **Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF).** Annals of surgery, v.204,n.3,p.322.1986.

LANDESBERG, R.; MOSES, M.; KARPATKIN, M. **Risks of using platelet rich plasma gel.** J Oral Maxillofac Surg. 1998;56(9):1116-7.

LANDESBERG, R.; ROY, M.; GLICKMAN, R. S. **Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation.** J Oral Maxillofac Surg. 2000;58(3):297–300. 113.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. **The measurement of observer agreement for categorical data.** Biometrics. 1977 Mar;33(1):159-74. PMID:843571.

LAWRENCE, W. T.; DIEGELMANN, R. F. **Growth factors in wound healing.** Clin Dermatol 1994; 12(1):157-69.

LI, L. et al. **Autologous platelet-rich gel for treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers: a prospective, randomized clinical trial.** Wound Repair Regen July-August 2015; 23:495–505. DOI: 10.1111/wrr.12294.

LOUIS, P. C. A. **Recherches Sur Les Effets De La Saignée Dans Quelques Maladies Inflammatoires Et Sur L'action De L'émétique Et Des Vésicatoires Dans La Pneumonie.** Paris: Librairie de l'Académie royale de médecine; 1835.

MAKHDOM, A. S. I. M. et al. **Level of evidence of clinical orthopedic surgery research in Saudi Arabia.** Saudi medical journal. 34. 395-400. 2013.

MAN, D.; PLOSKER, H.; WINLAND-BROWN, J. E. **The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (69ontext glue) in cosmetic surgery.** *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:229-37.

MANUAL DO PÉ DIABÉTICO. Estratégias para o cuidado da pessoa com doenças crônicas. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Brasília-2016.

MARGOLIS, D. J. et al. **Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers.** *Diabetes Care.* 2001; 24(3):483–8.

MARX, R. E. et al. **Platelet-rich plasma: Growth 69onte enhancement for 69ont grafts.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(6):638–46.

MCALEER, J. P.; KAPLAN, E.; PERSICH, G. **Efficacy of concentrated autologous platelet – derived growth factors in chronic lower – extrmity wounds.** *J. Am Podiatric Med Association* (2006) 96 (6): 482-488.

MEDEIROS, L. R.; STEIN, A. **Níveis de evidência e graus de recomendação da medicina baseada em evidências.** *Revista AMRIGS, Porto Alegre,* 46 (1,2): 43-46, jan.-jun. 2002.

MOHER, D. et al. **The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.** *PloS Med* 6(6): e1000097. 2009. Doi:10.1371/journal.pmed1000097.

NAGARAJU, U. et al. **Autologous platelet-rich 69ontext matrix in non-healing trophic ulcers in patients with Hansen’s disease.** *J Cutan Aesthet Surg* 2017;10:3-7

NWOMEH, B. C. et al. **MMP-8 is the predominant 69ontexto69o in healing wounds and nonhealing ulcers.** *J Surg Res* 1999;81: 189–95.

O'BRIEN, B. A. et al. **A deficiency in the in vivo clearance of apoptotic cells is a feature of the NOD mouse.** J Autoimmun 2006;26:104–15.

OLKIN, I. et al. **A Graphical Display of Study Heterogeneity.** Res Synth Methods September 2012; 3(3):214-23. DOI: 10.1002/jrsm.1.

PACHECO, R. L. et al. **PROSPERO: base de registro de protocolos de revisões sistemáticas. Estudo Descritivo.** Diagn. Tratamento; 23(3):[101-104], jul.-set.2018. fig,tab. ID: bilio-969297. BR12.1.

PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T. F. **Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas.** Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, 23(4):775-778, out-dez 2014 doi: 10.5123/S1679-49742014000400021.

PETERSEN, A. **Hope in Health: The Socio-Politics of Optimism.** Palgrave Macmillan UK, 2015. P. 50-52.

PICARD, F. et al. **The growing evidence for the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds: A review and a proposal for a new standard care.** Wound Repair Regen;23(5): 638-43, 2015 Sep.

PIWOWAR, A.; KNAPIK-KORDECKA, M.; WARWAS, M. **Concentration of leukocyte elastase in plasma and polymorphonuclear neutrophil extracts in type 2 diabetes.** Clin Chem Lab Med 2000;38:1257–261.

PONTUAL, M. A.B.; MAGINI, R. S. **Plasma rico em plaquetas (PRP) e fatores de crescimento: das pesquisas científicas à clínica odontológica.** Ed. São Paulo: editora; 2004.

RAMASASTRY, S. S. **Acute wounds.** Clin Plast Surg. 2005 Apr;32(2):195-208. Doi: 10.1016/j.cps.2004.12.001.PMIC: 15814117.

REIS, B. S. M. T. et al. **TENDÊNCIA TEMPORAL DA PREVALÊNCIA DOS FATORES DE RISCO E DE PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS EM BELO HORIZONTE, MG.** REME. Na Min Enferm.2020; 24:e1307. DOI: 10.5935/1415-2762.20200044.

RODRIGUES, C. L.; ZIEGELMAN, P. K. **Metanálise: Um Guia Prático.** Clinical & Biomedical Research. Vol 30, Nº 04. 2010. Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS.

ROSS, J. S. et al. **Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross sectional analysis.** BMJ. 2012 Jan;344(d7292):1-10.

ROTHSTEIN, H. R.; SUTTON, A. J.; BORENSTEIN, M. **Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments.** John Wiley & Sons, Ltd October 2005. DOI: 10.1002/0470870168.

ROUT, T. K. et al. **A Study on the Role of Platelet Rich Plasma in the Management of Chronic Ulcers.** J. Evid. Based Med. Healthc October 2017; 4(86), 5051-5053. DOI: 10.18410/jebmh/2017/1009.

SACKETT, D. L. et al. **Evidence based medicine: what it is and what it isn't.** BMJ. 1996 jan 13; 312(7023):71-2.

SALDALAMACCHIA, G. et al. **Uso del gel di plastrine 71ontexto per la cura dele ulcere del piede diabético.** GIDM Lavoro Originale 2004; 24:103-105.

SÁNCHEZ, M. et al. **Plasma rich in growth factors to treat na articular cartilage avulsion: a case report.** Med Sci Sports Exerc. 2003;35(10):1648–52.

SÁNCHEZ, M. et al. **Comparison of surgically repaired Achilles 71onte tears using plateletrich 71ontext matrices.** Am J Sports Med. 2007;35(2):245–51.

SANTOS, E.; CUNHA, M. **Interpretação Crítica dos Resultados Estatísticos de uma Meta-Análise: Estratégias Metodológicas.** Millenium, 44 (jan/junho) 2013. Pp. 85-98.

SANTOS, I. C. R. V. et al. **Prevalência e fatores associados a amputações por pé diabético.** Ciênc. Saúde coletiva [online]. 2013, vol.18, n.10 [cited 2015-10-26], pp. 3007-3014.

SANTOS, J. G. R. P.; BARBOSA, F. T.; FRAGA, T. S. **A qualidade dos ensaios clínicos randomizados,** publicados no Jornal Vascular Brasileiro; J Vasc Bras 2011, Vol. 10, Nº1.

SCHWARZER, G.; CARPENTER, J. R.; RÜCKER, G. **Meta-Analysis with R.** Springer International Publishing. October 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-21416-0.

SHEA, B. J. et al. **AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both.** BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008. Doi:10.1136/bmj.j4008.

SINGH, S. P. et al. **Role of platelet-rich plasma in healing diabetic foot ulcers: a prospective study.** J Wound Care;27(9): 550-556, 2018 09 02.

SOBOTTA, J. **Atlas de Histologia, Citologia e Anatomia Microscópica.** 7ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. Edição 2007.

STAVROU, A.; CHALLOUMAS, D.; DIMITRAKAKIS, G. **Archibald Cochrane (1909-1988): the fateher of evidence-based medicine.** Interative Cardiovascular and Thoracic Sugery.18(2014)121-124.DOI:10.1093/icvts/ivt451. Oxford University Press. PMC3867052.

STERNE, J. A.; EGGER, M. **Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis.** J Clin Epidemiol. 2001 Oct; 54(10):1046-55. Doi: 10.1016/s0895-4356(01)00377-8. PMID:11576817.

SUN, H. et al. **“Reduced thrombin generation increases host susceptibility to group A streptococcal infection.”** Blood, vol. 113, no. 6, pp. 1358–1364, 2009.

TANG ,Y. Q.; YEAMAN, M. R; SELSTED, M.E. **“Antimicrobial peptides from human platelets, ”**Infection and Immunity, vol.70, no.12, pp. 6524–6533,2002.

TEIXEIRA, C. J.; et al. **Pé diabético: perfil metabólico e socioeconômico de pacientes atendidos pelo laboratório de ensino e pesquisa da Universidade Estadual de Maringá.** Arquivo Ciência Saúde UNIPAR, Umuarama, v. 14, n. 2, p. 125-132, maio/ago. 2010.

TOSCANO, C. M. et al. **ANNUAL DIRECT MEDICAL COSTS OF DIABETIC FOOT DISEASE IN BRAZIL: A Cost of Illness Study.** Int J Environ Res Health. 2018 Jan 8;15(1):89. Doi:103390/ijerph15010089.

TZENG, Y. S. et al. **Treatment of nonhealing diabetic lower extremity ulcers with skin graft and autologous platelet gel: a case series.** Biomed Res Int. 2013;2013:837620.

VAN NETTEN, J. J. et al. **IWGDF Definitions and criteria for diabetic foot disease.** 2019; Available from:<<https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads>>

VENDRAMIN, F. S.; FRANCO, D.; FRANCO, T. R. **Utilização do plasma rico em plaquetas autólogo nas cirurgias de enxertos cutâneos em feridas crônicas.** Na. Bras. Cir. Plástica. 2010; 25(4): 589-94.

VIECHTBAUER, W.; CHEUNG, M. W-L. **Outlier and Influence Diagnostics for Meta-Analysis.** Research Synthesis Methods October 2010; 1(2), 112–125. DOI: 10.1002/jrsm.1126061377.

VIGITEL BRASIL 2017. MS. **Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Estimativas sobre frequência e distribuição sócio-demográfica de fatores de risco e proteção para doenças**

crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no distrito federal em 2017.

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf

WEIBRICH, G. et al. **Comparison of platelet, leukocyte, and growth factor levels in point-of-care platelet-enriched plasma, prepared using a modified Curasan kit, with preparations received from a local blood bank.** Clin Oral Impl Res. 2003;14(3):357–62.

WILLIAM, T. et al. **Level of Evidence in Orthopaedic Journals.** J. Bone Joint Surg. Am. 87:2632-2638, 2005.

World Health Organization. **Noncommunicable diseases progress monitor.** ISBN: 978-92-4-000049-0. 2020.

XINYUAN, Q.; JIANGNING, W. **Clinical Study of Local Injection of Autologous Platelet-rich Plasma in Treatment of Diabetic Foot Ulcer.** Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery December 2019; 33(12). DOI: 10.7507/1002-1892.201905124.

YUAN, N. et al. **“Preparation of autologous platelet-rich gel for diabetic refractory dermal ulcer and growth factors analysis from it,”** Zhong guo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, vol.22, no.4, pp.468–471, 2008.

Anexo I: AMSTAR 2

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes:	Optional (recommended)	
<input checked="" type="checkbox"/> Population	<input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> Intervention		<input type="checkbox"/> No
<input checked="" type="checkbox"/> Comparator group		
<input checked="" type="checkbox"/> Outcome		
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	
<input checked="" type="checkbox"/> review question(s)	<input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> a search strategy	<input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity	<input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes
<input checked="" type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria	<input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> a risk of bias assessment		
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:		
<input checked="" type="checkbox"/> <i>Explanation for</i> including only RCTs		<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including only NRSI		<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including both RCTs and NRSI		
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):	
<input checked="" type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)	<input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies	<input type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy	<input type="checkbox"/> searched trial/study registries	<input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes
<input checked="" type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)	<input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature	
	<input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review	
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
<input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include		<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		<input type="checkbox"/> No
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		

For Yes, either ONE of the following:		<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies		<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.		
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		
For Partial Yes:	For Yes, must also have:	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	<input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	<input type="checkbox"/> Partial Yes
		<input type="checkbox"/> No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?		
For Partial Yes (ALL the following):	For Yes, should also have ALL the following:	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> described populations	<input checked="" type="checkbox"/> described population in detail	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> described interventions	<input checked="" type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> described comparators	<input checked="" type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)	
<input type="checkbox"/> described outcomes	<input checked="" type="checkbox"/> described study's setting	
<input type="checkbox"/> described research designs	<input checked="" type="checkbox"/> timeframe for follow-up	
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
RCTs		
For Partial Yes, must have assessed RoB from	For Yes, must also have assessed RoB from:	<input type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes
<input checked="" type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	<input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> No
		<input type="checkbox"/> Includes only NRSI
NRSI		
For Partial Yes, must have assessed RoB:	For Yes, must also have assessed RoB:	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> from selection bias	<input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> No
		<input type="checkbox"/> Includes only RCTs
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?		
For Yes		<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies		<input type="checkbox"/> No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?		

RCTs	
For Yes:	
<input checked="" type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
For NRSI	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	
For Yes:	
<input checked="" type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	
For Yes:	
<input checked="" type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	<input type="checkbox"/> No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	
For Yes:	
<input checked="" type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	<input type="checkbox"/> No
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	
For Yes:	
<input checked="" type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	<input type="checkbox"/> No

Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833365/>