

Tratamento de úlceras venosas com fatores de crescimento: revisão sistemática e metanálise

Treatment of venous ulcers with growth factors: systematic review and meta-analysis

Tratamiento de úlceras venosas con factores de crecimiento: revisión sistemática y metanálisis

Magali Rezende de Carvalho¹

ORCID: 0000-0002-2261-5570

Isabelle Andrade Silveira¹

ORCID: 0000-0002-5458-0456

Beatriz Guitton Renaud Baptista de Oliveira¹

ORCID: 0000-0001-7494-7457

¹Universidade Federal Fluminense, Escola de Enfermagem
Aurora de Afonso Costa. Niterói-RJ, Brasil.

Como citar este artigo:

Carvalho MR, Silveira IA, Oliveira BGRB. Treatment of venous ulcers with growth factors: systematic review and meta-analysis. Rev Bras Enferm [Internet]. 2019;72(1):200-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0865>

Autor Correspondente:

Magali Rezende de Carvalho
E-mail: magalirecar@gmail.com



Submissão: 11-12-2017 **Aprovação:** 08-06-2018

RESUMO

Objetivo: Identificar evidências acerca dos efeitos da aplicação de fatores de crescimento na cicatrização de úlceras venosas. **Método:** Revisão sistemática e metanálise, incluindo Ensaios Clínicos Randomizados. Buscas: Ovid MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane CENTRAL, LILACS, *Web of Science*, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações; Google Acadêmico e lista de referências. **Resultados:** 802 participantes foram recrutados pelos 10 estudos incluídos: 472 no grupo intervenção (fatores de crescimento) e 330 como controle. O risco relativo para o desfecho de cicatrização completa foi de 1,06 [IC95% 0,92-1,22], $p=0.41$. Os participantes que receberam Plasma Rico em Plaquetas e Fator de Crescimento Epidérmico apresentaram uma ligeira tendência a alcançar cicatrização completa, porém sem relevância estatística ($p<0.05$). A maioria dos estudos foi classificada como moderado risco de viés. **Conclusão:** O efeito da aplicação de fatores de crescimento para cicatrização completa em úlceras venosas não está claro, sendo necessários ensaios clínicos com qualidade metodológica para recomendações mais precisas.

Descritores: Peptídeos e Proteínas de Sinalização Intercelular; Úlcera Varicosa; Cicatrização; Enfermagem Baseada em Evidências; Cuidados de Enfermagem.

ABSTRACT

Objective: To identify evidence about the effects of growth factor application on venous ulcer healing. **Method:** Systematic review and meta-analysis, including Randomized Clinical Trials. Searches: Ovid MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane CENTRAL, LILACS, Web of Science, Digital Library of Theses and Dissertations; Google Scholar and list of references. **Results:** 802 participants were recruited from the 10 included studies: 472 in the intervention group (growth factors) and 330 as control. The relative risk for the complete healing outcome was 1.06 [95% CI 0.92-1.22], $p = 0.41$. Participants who received Platelet-Rich Plasma and Epidermal Growth Factor showed a slight tendency to achieve complete healing, but without statistical relevance ($p < 0.05$). Most of the studies were classified as moderate risk of bias. **Conclusion:** The effect of the application of growth factors for complete healing in venous ulcers is not clear, and clinical trials with methodological quality are required for more accurate recommendations.

Descriptors: Intercellular Signaling Peptides and Proteins; Varicose Ulcer; Healing; Evidence-Based Nursing; Nursing Care.

RESUMEN

Objetivo: Identificar evidencias acerca de los efectos de la aplicación de factores de crecimiento en la cicatrización de úlceras venosas. **Método:** Revisión sistemática y metanálisis, incluyendo Ensayos Clínicos aleatorizados. Búsquedas: Ovid MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane CENTRAL, LILACS, *Web of Science*, Biblioteca Digital de Tesis y Disertaciones; Google Académico y lista de referencias. **Resultados:** 802 participantes fueron reclutados por los 10 estudios incluídos: 472 en el grupo intervención (factores de crecimiento) y 330 como control. El riesgo relativo para el desenlace de cicatrización completa fue de 1,06 [IC95% 0,92-1,22], $p = 0.41$. Los participantes que recibieron Plasma Rico en Plaquetas y Factor de Crecimiento Epidérmico presentaron una ligera tendencia a alcanzar una cicatrización completa, pero sin relevancia estadística ($p < 0.05$). La mayoría de los estudios se clasificaron como moderado riesgo de sesgo. **Conclusión:** El efecto de la aplicación de factores de crecimiento para cicatrización completa en úlceras venosas no está claro, siendo necesarios ensayos clínicos con calidad metodológica para recomendaciones más precisas.

Descriptores: Péptidos y Proteínas de Señalización Intercelular; Úlcera Varicosa; Cicatrización de Heridas; Enfermería Basada en la Evidencia; Cuidados de Enfermería.

INTRODUÇÃO

O reparo tecidual envolve uma série de interações complexas, dinâmicas e sequenciais envolvendo células da epiderme, derme, matriz extracelular e proteínas do plasma⁽¹⁾. Os fatores de crescimento são responsáveis por induzir efeitos simultâneos em diversos tipos celulares e provocar uma série de funções biológicas em diversos tecidos, interferindo positivamente no processo de cicatrização, o que torna o seu uso uma possibilidade terapêutica atrativa em vários seguimentos da Medicina⁽²⁻³⁾.

Os fatores de crescimento agem de maneira a inibir ou estimular a expressão gênica das células-alvo na ferida. Ao transmitirem sinais modulatórios, os fatores de crescimento regulam os processos de crescimento estimulantes e inibidores, tais como os de proliferação, diferenciação, migração e aderência⁽⁴⁾. Além disso, atuam também promovendo a quimiotaxia celular, sendo capazes de induzir a migração de diversas células, além de estimular a angiogênese e a síntese da matriz extracelular⁽²⁾.

Sendo assim, todo o processo que envolve o reparo tecidual ocorre de maneira contínua e dinâmica, ditada por numerosos fatores de crescimento e outras citocinas, como fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucinas⁽⁵⁾. Quando ocorre um desequilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias ocorre a cronificação da ferida, que permanece em uma fase inflamatória persistente e descontrolada⁽⁶⁾. Ao mesmo tempo, há uma baixa atividade mito-gênica, assim como há a presença de fibroblastos com senescência prematura e degradação da matriz celular⁽⁶⁾. A biodisponibilidade insuficiente de fatores de crescimento, seja pela síntese diminuída e/ou degradação excessiva, é uma característica marcante de feridas crônicas^(4,7). Por conseguinte, quanto maior a duração da úlcera, pior é o seu prognóstico em relação à cicatrização⁽⁸⁾.

A aplicação de fatores de crescimento vem sendo citada como fator favorecedor para o reparo tecidual de úlceras crônicas de diversas etiologias, possibilitando assim o mais rápido retorno do indivíduo às suas atividades habituais⁽⁷⁾. Considerando a prevalência das úlceras venosas, altas taxa de recidivas e o longo tratamento, é mandatório que se busquem terapias alternativas que auxiliem o reparo tecidual e promovam a volta do indivíduo acometido às suas atividades diárias normais no menor intervalo de tempo possível⁽⁹⁾.

Uma busca prévia por evidências da eficácia dos fatores de crescimento realizada nas principais bases de dados eletrônicas para busca de revisões sistemáticas (*Cochrane Library*, *Joanna Briggs Institute Library*, *Center for Review and Dissemination* - CRD - da Universidade de York e PubMed) revelou a pouca produção científica acerca dos fatores de crescimento para tratamento de úlceras venosas. Foram encontradas duas revisões sistemáticas abordando a eficácia dos fatores de crescimento (presentes no Plasma Rico em Plaquetas - PRP) em úlceras crônicas⁽¹⁰⁻¹¹⁾; e outras duas que abordavam a eficácia do PRP em úlceras diabéticas⁽¹²⁻¹³⁾. Entretanto, nenhuma das revisões avaliou os fatores de crescimento isoladamente. Além disso, somente uma delas avaliou a aplicação do PRP em úlceras venosas⁽¹⁰⁾. Contudo, esta revisão não contempla a avaliação dos outros fatores de crescimento, além de ter incluído estudos somente até janeiro de 2015. Ademais, duas revisões⁽¹²⁻¹³⁾ contemplam estudos somente com úlceras diabéticas, cuja etiologia e abordagem de tratamento difere, consideravelmente, das úlceras venosas.

Diante do exposto, o tratamento de úlceras venosas com produtos ou preparos que contenham fatores de crescimento deve ser investigado quanto à sua eficácia.

OBJETIVO

Identificar evidências na literatura científica acerca dos efeitos da aplicação de fatores de crescimento na cicatrização de úlceras venosas, comparados a outras terapias.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise, segundo as recomendações propostas pela Colaboração Cochrane⁽¹⁴⁾.

A pergunta de pesquisa, elaborada de acordo com a estratégia P.I.C.O.⁽¹⁴⁾, ficou assim determinada: Qual o efeito da aplicação de fatores de crescimento na cicatrização de úlceras venosas comparado a outras terapias?

O desfecho clínico avaliado foi o número total de úlceras cicatrizadas. Os critérios de inclusão foram: Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) que abordem o uso de fatores de crescimento associados ou não com outras terapias para o tratamento de úlceras venosas; estudos que contemplem o número total de úlceras cicatrizadas. Critérios de exclusão: estudos em andamento e protocolos de pesquisa; artigos que associam fatores de crescimento ao enxerto de pele; estudos que incluíram úlceras de múltiplas etiologias sem análise por subgrupo.

A busca nas bases de dados eletrônicas ocorreu em 6 de outubro de 2017, sendo realizada por duas revisoras independentes. Foram consultadas as seguintes bases de dados: Ovid MEDLINE (R) 1946 to 2017 Sept Week 4; EMBASE 1974 to 2017 Oct 5; Ebsco CINAHL Plus with Full Text - 1937-2017, Cochrane CENTRAL, LILACS e Web of Science - 1950-2017.

A busca por estudos oriundos de outras fontes ocorreu em setembro e outubro de 2017. Foram acessados o repositório de teses e dissertações nacional - Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações, Google Acadêmico, lista de referências dos estudos incluídos, assim como a lista de artigos relacionados a cada artigo incluído, através da plataforma PubMed. Não houve restrição quanto ao idioma ou ano de publicação.

Os tesouros MeSH, DeCs, ENTREE e Cinahl Títulos, assim como termos livres adequados, foram resgatados para a construção das estratégias de busca específicas para cada base de dados. A estratégia de busca na base de dados MEDLINE via Ovid foi elaborada a partir da estratégia Cochrane de alta sensibilidade para identificação de Ensaios Clínicos Randomizados⁽¹⁴⁾. Os tesouros e termos livres foram adaptados para a elaboração das demais estratégias de acordo com as especificidades de cada base de dados. As estratégias utilizadas estão listadas no Quadro 1.

Para a busca em outras fontes foram utilizados os tesouros MeSH e DeCs, além de termos livres combinados com os operadores booleanos AND e OR.

Após exclusão dos duplicados, os estudos foram analisados, independentemente, por duas revisoras em relação ao título e resumo. Os estudos relevantes foram resgatados na íntegra e aplicados os critérios de elegibilidade. O grau de concordância entre as duas revisoras foi estabelecido pela medida Kappa (Biostat[®] 5.0), e o índice alcançado foi de 0,83. As discordâncias

foram discutidas em reunião de consenso e os desacordos foram resolvidos com a colaboração da revisora e pesquisadora sênior.

A avaliação do risco de viés foi realizada de acordo com as recomendações da Colaboração Cochrane⁽¹⁴⁾. Os estudos foram avaliados em seis domínios (viés de seleção-geração de sequência aleatória; viés de seleção - sigilo de alocação; viés de desempenho - mascaramento dos participantes e pesquisador; viés de detecção - mascaramento do avaliador; viés de atrito - resultados incompletos devido a altas taxas de perdas, sendo consideradas perdas até 20% como: baixo, >20%≤30%: moderado, >30%: alto risco; viés de relato - relato seletivo, publicação de dados incompletos; por exemplo, faltando médias e/ou Desvio Padrão para o desfecho avaliado. Cada estudo foi classificado como baixo, moderado ou alto risco de viés de acordo com os domínios avaliados. Para avaliação do domínio de mascaramento dos pesquisadores e participantes foi considerado baixo risco tanto os estudos declarados duplo cegos quanto os estudos sem cegamento neste quesito⁽¹⁴⁾. Para avaliação do domínio de mascaramento do avaliador foi considerado baixo

risco somente quando o autor declarava o cegamento neste item⁽¹⁶⁾. Foi utilizado o sistema GRADE^(14,17) (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para avaliar a qualidade das evidências.

Foi calculado o risco relativo para as variáveis, considerando um Intervalo de Confiança de 95%. Foram realizadas análises suplementares por subgrupos por tipo de fatores de crescimento e seu risco relativo para o desfecho de cicatrização completa. A heterogeneidade foi avaliada estatisticamente, utilizando o teste Chi-quadrado e considerando análise por efeito fixo quando heterogeneidade menor que 50%. Para realização da metanálise, foi utilizado o *software* estatístico *Review Manager* (RevMan) versão 5.3.

Esta revisão seguiu as recomendações propostas pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). A presente revisão apresenta alguns resultados atualizados de uma revisão mais abrangente, cujo protocolo se encontra registrado na base de dados PROSPERO (*International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews*), sob o número CRD 42016038390.

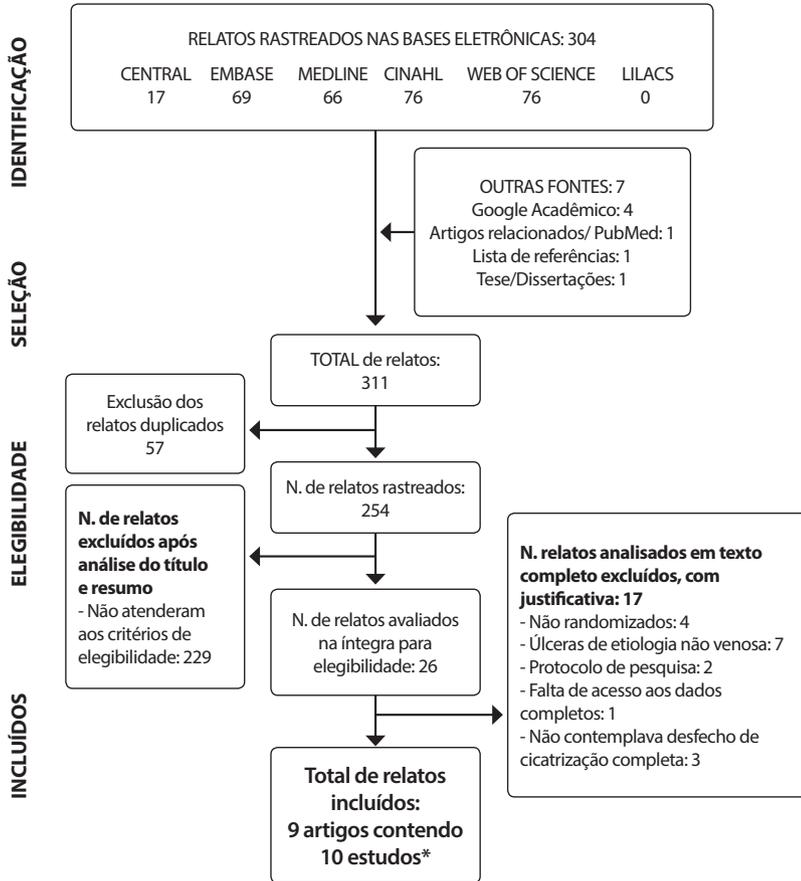
Quadro 1 - Estratégias de buscas empregadas em suas respectivas bases de dados

Base de dados	Estratégias de busca
Ovid MEDLINE(R) e EMBASE	((randomized controlled trial.pt or controlled clinical trial.pt or randomized.ab. OR placebo.ab. OR clinical trial as topic.sh. ORrandomly.ab. ORtrial.ti) not (exp animals/ not humans.sh.)) and (platelet derived endothelial cell growth factor/ OR platelet derived growth factor/ OR platelet derived growth factor a/ OR platelet derived growth factor ab/ OR platelet derived growth factor b/ OR recombinant platelet derived growth factor/ OR recombinant cytokine/ OR recombinant growth factor/ ORbecaplermin/ OR recombinant fibroblast growth factor/ OR recombinant growth factor/ OR recombinant keratinocyte growth factor/ ORsprifermin/ ORvelaferrin/ OR recombinant fibroblast growth factor 19/ OR transforming growth factor/ OR transforming growth factor alpha/ OR transforming growth factor beta/ OR recombinant transforming growth factor.mp. ORexp epidermal growth factor/ ORexp recombinant epidermal growth factor/ ORexp fibroblast growth factor/ ORexp platelet-rich plasma/ OR platelet-rich plasma.ab. OR autologous platelet-rich gel.mp. OR autologous platelet-rich plasma.mp.) and (exp leg ulcer/ OR venous leg ulcer*.ab. OR venous ulcer*.ab. OR varicose ulcer.mp.))
CINAHL	((MH "Randomized Controlled Trials") OR (MH "Clinical Trials+") OR ("controlled clinical trial") OR (MH "Clinical Trial Registry") OR (MH "Random Assignment") OR (MH "Stratified Random Sample") OR (MH "Systematic Random Sample") OR "randomized") OR ("placebo") OR ("randomly") OR (MH "Multicenter Studies") OR (MH "Intervention Trials") OR ("trial") AND ((MH "Platelet-Derived Growth Factor") OR ("platelet-derived growth factor") OR (MH "Platelet-Rich Plasma") OR (MH "Epidermal Growth Factors") OR (MH "Growth Substances+") OR (MH "Vascular Endothelial Growth Factors+") OR ("recombinant platelet-derived growth factor") OR ("fibroblast growth factor") OR ("recombinant fibroblast growth factor") OR ("recombinant endothelial growth factor") OR ("transforming growth factor") OR ("recombinant transforming growth factor") OR ("recombinant epidermal growth factor") OR (MH "Blood Platelets")) AND ((MH "Venous Ulcer") OR (MH "Leg Ulcer+") OR ("venous leg ulcer") OR ("varicose ulcer"))
Cochrane CENTRAL	((MeSH descriptor: [Intercellular Signaling Peptides and Proteins] explode all trees)OR (MeSH descriptor: [Platelet-Rich Plasma] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Platelet-Derived Growth Factor] explode all trees)OR (MeSH descriptor: [Epidermal Growth Factor] explode all trees)OR (MeSH descriptor: [Vascular Endothelial Growth Factors] explode all trees)OR (MeSH descriptor: [Fibroblast Growth Factors] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Transforming Growth Factors] explode all trees)OR(recombinant growth factor*.ab, ti (Word variations have been searched))AND((MeSH descriptor: [Varicose Ulcer] explode all trees)OR(venous leg ulcer*.ab, ti (Word variations have been searched)) OR(venous ulcer*.ab, ti (Word variations have been searched)))
LILACS	((mh: "Platelet-Rich Plasma" OR tw: growth factor\$ OR tw: recomb\$ growth factor OR mh:"Platelet-derived growth factor" OR mh:"epidermal growth fator" OR mh:"transforming Growth Factors" OR mh:"Fibroblast Growth Factors" OR mh:"Vascular Endothelial Growth Factor" OR tw:plasma ricoemplaqueta\$ OR tw:fator\$ de crescimento\$ OR tw: Factor\$ de Crecimiento\$) AND (mh:"varicose ulcer" OR tw:venous ulcer\$ OR tw:venous leg ulcer\$ OR tw: úlcervenosa)) ((mh:Platelet-Rich Plasma OR tw:growth factor\$ OR tw:recomb\$ growth factor OR tw:plasmaricoemplaqueta\$ OR tw:fator\$ de crescimento\$ OR tw: Factor\$ de Crecimiento\$) AND (mh:varicose ulcer OR tw:venous ulcer\$ OR tw:venous leg ulcer\$ OR tw: úlcervenosa)) ((tw:growth factors OR tw:fator\$decrecimiento OR tw:fator\$ de crecimiento) AND (mh:varicose ulcer OR tw:venous ulcer OR tw:venous leg ulcer OR tw:úlcervenosa OR tw:úlcervaricosa)) ((growth factors OR fator\$ de crecimiento OR factor\$ crecimiento) AND (varicose ulcer OR venous ulcer OR venous leg ulcer OR úlcervenosa))
Web of Science	(TS=(Recombinant Fibroblast Growth Factor OR Recombinant Growth Factor OR Recombinant Keratinocyte Growth Factor OR Recombinant Fibroblast Growth Factor OR Transforming Growth Factor OR Epidermal Growth Factor OR Recombinant Epidermal Growth Factor OR Fibroblast Growth Factor OR Platelet-Rich Plasma OR Autologous platelet-rich gel OR Platelet-Derived Growth Factor OR Vascular Endothelial Growth Factor) AND TS=(varicose ulcer* OR Venous ulcer* Varicose wound* OR venous leg ulcer) AND TS=(clinical trial OR random* OR trial OR randomized clinical trial))

Nota: PT (tipo de publicação); AB (palavra no resumo); SH. (descriptor MESH); ti.(palavra no título); MP. (busca no texto); MH (Major and Minor Subject Headings –vocabulário controlado MESH ou DECS); MM (Major Subject Headings - vocabulário controlado); TW(palavra no texto), TS (busca por tópico).

RESULTADOS

Foram recuperados 311 relatos após a exclusão dos duplicados e a aplicação dos critérios de elegibilidade. 9 artigos contendo resultados de 10 estudos foram incluídos nesta revisão, conforme mostra o fluxograma (Figura 1).



Nota: *9 relatos incluídos, entretanto, 1 relato reporta resultados de 2 estudos diferentes, portanto, foram analisados 10 estudos.

Figura 1 - Fluxograma de busca e seleção dos estudos

Quadro 2 - Distribuição dos estudos de acordo com os autores, fator de crescimento testado, número de participantes, frequência de aplicação, mascaramento e risco de viés

ID do estudo	Autores e ano de publicação	Fator de Crescimento testado	Número de Participantes		Frequência de Aplicação	Mascaramento	Risco de Viés
			Teste	Controle			
A	Somani et al, 2017 ⁽¹⁸⁾	PRP	9	6	1 X por semana	Não reporta	Moderado
B	Aguirre et al, 2015 ⁽¹⁹⁾	PRP	12	11	1 X por semana	Não reporta	Moderado
C	Robson et al, 2004 ⁽²⁰⁾	KGF	60µg – 123 120µg - 112	117	Troca: 2 X semana	Duplo cego	Moderado
D	Senet et al, 2003 ⁽²¹⁾	PRP	8	7	3 X semana	Duplo cego	Moderado
E	Wieman-1a, 2001 ⁽²²⁾	PDGF	35	36	Troca: diariamente	Duplo cego	Moderado
F	Wieman-1b, 2001 ⁽²²⁾	PDGF	32	32	Troca: 2 X semana	Duplo cego	Moderado

Continua

O Quadro 2 apresenta a caracterização dos estudos incluídos na análise, assim como a avaliação do risco de viés de cada estudo.

O país que mais produziu pesquisas envolvendo fatores de crescimento foi os Estados Unidos, responsável por mais da metade dos estudos incluídos na análise; todos os estudos foram publicados na língua inglesa.

Oitocentos e dois participantes com úlceras venosas foram recrutados para participar dos 10 estudos incluídos nesta revisão. A maioria dos participantes recebeu como terapia adjuvante a terapia compressiva, possuindo somente um estudo⁽¹⁸⁾ que não utilizou a bandagem compressiva. 472 participantes foram tratados com fatores de crescimento e 330 receberam o tratamento padrão e/ou placebo. Destes, 236 (50%) cicatrizaram completamente no grupo “tratados com fatores de crescimento” e 151 (45,75%) no grupo “controle”.

Com exceção de 1 estudo⁽¹⁸⁾, todos consideraram úlceras venosas crônicas com mais de 6 meses de evolução na admissão, com uma média de duração da úlcera de 14.32 meses (DP ±14.11) no grupo que recebeu fatores de crescimento e 16.04 meses (DP ±19.97) no grupo “controle”. Em relação ao tamanho, o grupo que recebeu fatores de crescimento apresentou úlceras com uma média de 8.722cm² (DP ± 2.93) e o grupo controle, uma média de 8.504cm² (DP ± 4.50).

Apenas o estudo I⁽²⁵⁾ recebeu classificação de baixo risco de viés em todos os domínios. O estudo J⁽²⁶⁾ foi classificado de alto risco por não reportar seus resultados de maneira completa. Os estudos A, B, C, D, E, F, G e H foram classificados como sendo moderado risco de viés por falhas na descrição do método de randomização e/ou sigilo de alocação ou por falhas na descrição do mascaramento aplicado na pesquisa⁽¹⁸⁻²⁴⁾.

Continuação do Quadro 2

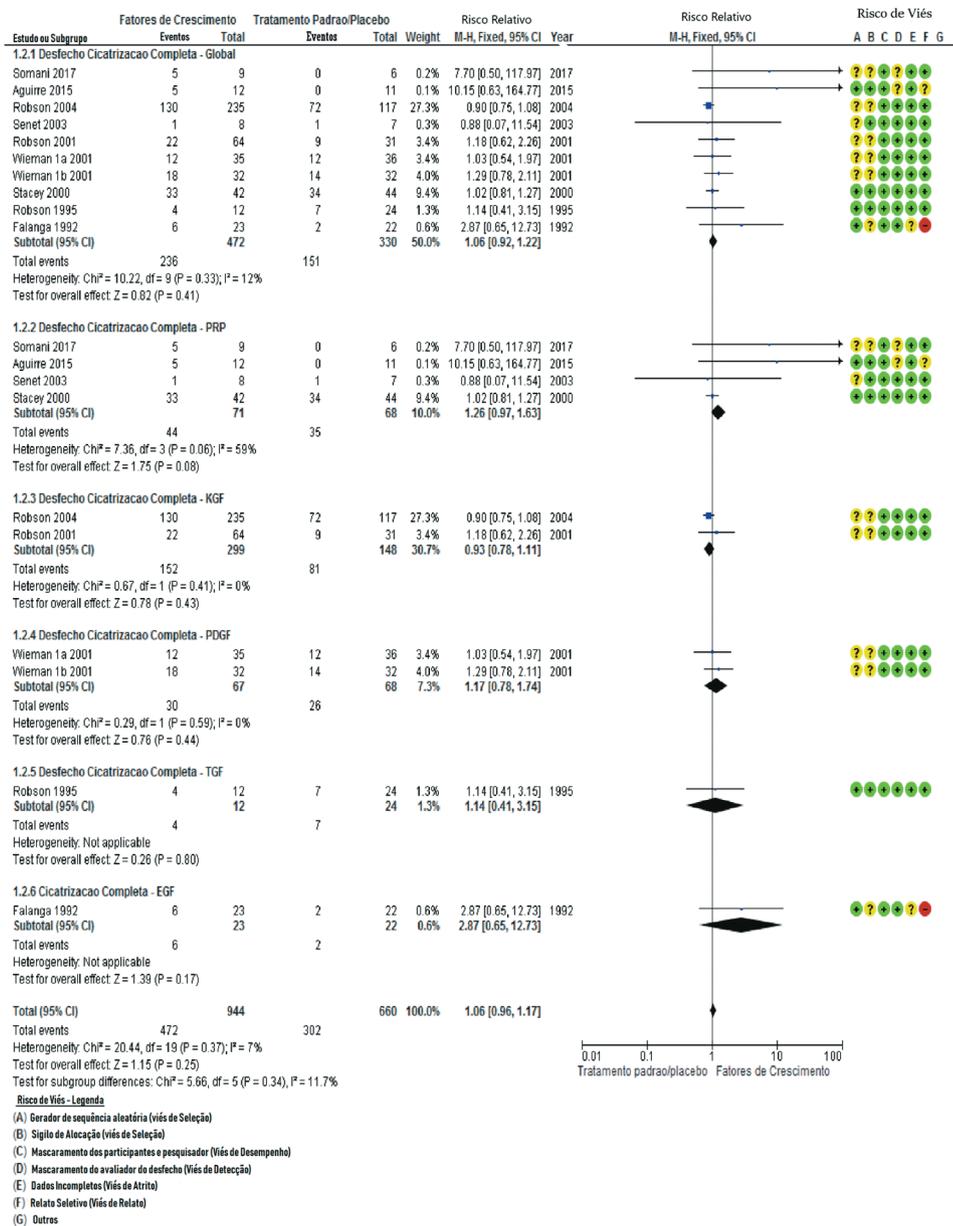
ID do estudo	Autores e ano de publicação	Fator de Crescimento testado	Número de Participantes		Frequência de Aplicação	Mascaramento	Risco de Viés
			Teste	Controle			
G	Robson et al, 2001 ⁽²³⁾	KGF	20µg - 32 60µg - 32	31	Troca: 2 X semana	Duplo cego	Moderado
H	Stacey et al, 2000 ⁽²⁴⁾	PRP	42	44	Troca: 2 X semana	Duplo cego	Moderado
I	Robson et al, 1995 ⁽²⁵⁾	TGF-β	12	Controle 1- 12 Controle 2 - 12	Troca: 3 X semana	Avaliador cego	Baixo
J	Falanga et al, 1992 ⁽²⁶⁾	EGF	23	22	Troca: 2 X dia	Duplo cego	Alto risco
	Total		472	330			

Nota: PRP: Plasma Rico em Plaquetas; KGF: Fator de Crescimento Queratinócitos; PDGF: Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas; TGF-β: Fator de Crescimento Transformador Beta; EGF: Fator de Crescimento Epidérmico.

Quadro 3 - Descrição das tecnologias avaliadas, desfechos e tempo de seguimento de cada estudo incluído na revisão

ID do Estudo	Intervenção	Controle	Cicatrização Completa		Tempo de Seguimento
			Intervenção	Controle	
A	PRP	Solução Salina	5/9	0/6	4 semanas
B	PRP + terapia compressiva	Curativo de silicone + terapia compressiva	5/12	0/11	8 semanas
C	KGF 60mg ou 120mg + terapia compressiva	Placebo + terapia compressiva	60µ- 72/123 120µg- 58/112	72/117	26 semanas
D	PRP congelado + terapia compressiva	Solução salina + terapia compressiva	1/8	1/7	12 semanas
E	PDGF + terapia compressiva	Gel placebo + terapia compressiva	12/35	12/36	16 semanas
F	PDGF + terapia compressiva	Gel placebo + terapia compressiva	18/32	14/32	16 semanas
G	KGF 20 mg ou 60mg + terapia compressiva	Placebo + terapia compressiva	20µg - 10/32 60µg - 12/32	9/31	12 semanas
H	PRP congelado + terapia compressiva	Solução PBS + terapia compressiva	33/42	34/44	36 semanas
I	Matriz de colágeno contendo TGF-β + terapia compressiva	Controle 1: Matriz de colágeno + terapia compressiva Controle 2: gaze petrolada + terapia compressiva	4/12	Controle 1- 4/12 Controle 2- 3/12	6 semanas
J	EGF + terapia compressiva	Placebo + terapia compressiva	6/23	2/22	10 semanas
	Total		236/472	151/330	

Nota: PRP: Plasma Rico em Plaquetas; PBS: Solução Tampão Fosfato-Salina; KGF: Fator de Crescimento Queratinócitos; PDGF: Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas; TGF-β: Fator de Crescimento Transformador Beta; EGF: Fator de Crescimento Epidérmico.



Nota: Risco de Viés: Cor verde:Baixo risco; Cor amarela: Risco moderado; Cor vermelha: Alto risco de viés.

Figura 2 - Gráfico de metanálise global e por subgrupos para análise comparativa da ocorrência do desfecho de cicatrização completa em úlceras venosas com aplicação de fatores de crescimento versus tratamento padrão/placebo

Quadro 4 - Sumário de Resultados apresentando o risco relativo, número de participantes e qualidade da evidência para cada fator de crescimento avaliado de acordo com o Sistema GRADE

COMPARAÇÃO ENTRE TRATAMENTO COM FATORES DE CRESCIMENTO OU TRATAMENTO PADRÃO/PLACEBO PARA ÚLCERAS VENOSAS PARA O DESFECHO DE CICATRIZAÇÃO COMPLETA				
População: Pacientes com úlceras venosas. Intervenção: Fatores de Crescimento. Cenário: Hospitalar ou ambulatorial. Comparador: Tratamento padrão/placebo.				
Desfechos	Risco Relativo (95% IC)	Nº de Participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	Comentário
Fatores de Crescimento <i>versus</i> Tratamento padrão/placebo tempo de seguimento: 4 a 36 semanas	RR 1,06 (0,92-1,22)	802 participantes (10 estudos)	⊕⊕⊕⊖ Moderada	Dedução de 1 ponto: 6 ECRs não detalharam o método de randomização e/ou alocação e 2 ECRs não cegaram o avaliador.
PRP <i>versus</i> Controle tempo de seguimento: 4 a 36 semanas	RR 1,26 (0,97-1,63)	139 participantes (4 estudos)	⊕⊕⊕⊖ Moderada	Dedução de 1 ponto: 2 ECRs não detalharam o processo de randomização e/ou alocação e ECRs não cegaram o avaliador.

Continua

Continuação do Quadro 4

COMPARAÇÃO ENTRE TRATAMENTO COM FATORES DE CRESCIMENTO OU TRATAMENTO PADRÃO/ PLACEBO PARA ÚLCERAS VENOSAS PARA O DESFECHO DE CICATRIZAÇÃO COMPLETA				
População: Pacientes com úlceras venosas. Intervenção: Fatores de Crescimento. Cenário: Hospitalar ou ambulatorial. Comparador: Tratamento padrão/placebo.				
Desfechos	Risco Relativo (95% IC)	Nº de Participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	Comentário
KGF <i>versus</i> placebo tempo de seguimento:12-26 semanas	RR 0,93 (0,78-1,11)	447 participantes (2 estudos)	⊕⊕⊕⊖ Moderada	Dedução de 1 ponto: 2 ECRs não detalharam o método de randomização e alocação.
PDGF <i>versus</i> Placebo tempo de seguimento: 16 semanas	RR 1,17 (0,78-1,74)	135 participantes (2 estudos)	⊕⊕⊕⊖ Moderada	Dedução de 1 ponto: 2 ECRs não detalharam o método de randomização e sigilo de alocação.
TGF <i>versus</i> Controle tempo de seguimento 6 semanas	RR 1,14 (0,41-3,15)	36 participantes (1 estudo)	⊕⊕⊕⊖ Moderada	Dedução de 1 ponto: IC amplo.
EGF <i>versus</i> Placebo tempo de seguimento:10 semanas	RR 2,87 (0,65-12,73)	45 participantes (1 estudo)	⊕⊕⊖⊖ Baixa	Dedução de 1 ponto: 1 ECR não detalhou o processo de sigilo de alocação; Dedução de 1 ponto: IC amplo.
<p>Níveis de evidência do Grupo de Trabalho GRADE</p> <p>Qualidade elevada: é pouco provável que investigação futura mude a nossa confiança no efeito estimado.</p> <p>Qualidade moderada: é provável que investigação futura tenha um impacto importante na nossa confiança no efeito estimado e pode mudar essa estimativa.</p> <p>Qualidade baixa: é muito provável que investigação futura tenha um impacto importante na nossa confiança no efeito estimado e mude a estimativa.</p> <p>Qualidade muito baixa: há muitas incertezas acerca da estimativa.</p>				

DISCUSSÃO

Sabe-se que a classificação da qualidade da evidência, segundo o Sistema GRADE, avalia cinco domínios, sendo o primeiro domínio, o risco de viés dos estudos envolvidos. Nesta revisão, a maioria dos estudos foi classificada como moderado risco de viés, sendo a falha mais frequente a não descrição do método de randomização e/ou sigilo de alocação utilizada. Na tentativa de melhorar a qualidade dos relatórios de pesquisa foi elaborado o enunciado CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)⁽²⁷⁻²⁸⁾. Todo artigo resultante de um ensaio clínico deve seguir as recomendações descritas no enunciado, onde constam detalhes sobre o processo de mascaramento, método de randomização e sigilo de alocação, dentre outros⁽²⁷⁻²⁸⁾. O não cumprimento das recomendações acarreta, inevitavelmente, em uma redução da qualidade da evidência do estudo e uma dificuldade de interpretação real das evidências encontradas.

Diante dos dados apresentados pelos 10 estudos analisados, verificou-se que a aplicação de fatores de crescimento em úlceras venosas apresentou resultados favoráveis na maioria dos estudos, entretanto, com pouca relevância estatística, tamanho da amostra reduzido e estudos classificados como moderado risco de viés. Portanto, as evidências geradas devem ser interpretadas com cautela.

Diante disso, dez estudos foram incluídos nesta revisão, quatro deles avaliaram a ação do Plasma Rico em Plaquetas^(18-19,21,24), os outros avaliaram fatores de crescimento recombinantes^(20,22-23,25-26).

De acordo com o ano de publicação dos estudos, percebe-se que inicialmente houve uma ênfase maior em estudos contendo fatores de crescimento recombinantes. A partir de 2000, foram crescentes os estudos que se utilizaram do Plasma Rico em Plaquetas como fonte primária para aplicação de fatores de crescimento nas úlceras venosas. Entretanto, na última década,

somente 2 Ensaios Clínicos Randomizados⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ foram conduzidos. Uma hipótese para a pouca produção de ECRs poderia envolver os resultados pouco animadores obtidos até então. Outra questão poderia estar relacionada à associação dos fatores e crescimento à terapia compressiva, presente na maioria dos estudos. A terapia de compressão já é consagrada como padrão ouro para tratamento de úlceras venosas devido à sua efetividade⁽²⁹⁾. Portanto, era de se esperar que as úlceras apresentassem boas taxas de cicatrização em ambos os grupos, o que poderia explicar o singelo efeito positivo dos fatores de crescimento em úlceras venosas quando se compara aos resultados promissores obtidos em feridas de outras etiologias.

Sendo assim, ao analisar o gráfico de floresta observou-se que a incidência da cicatrização completa global foi similar entre os grupos que receberam fatores de crescimento e grupo controle. Os intervalos de confiança de todos os estudos analisados e o gráfico em diamante cruzaram a linha de nulidade estatística indicando insignificância estatística desse resultado. Entretanto, é importante ressaltar que os grupos que receberam tratamento com qualquer fator de crescimento não apresentaram resultados inferiores aos grupos controle.

Quatro estudos avaliaram o uso do PRP para tratamento de úlceras venosas^(18-19,21,24). Desta forma, ao analisar a estimativa-sumário referente ao tratamento de úlceras venosas utilizando o Plasma Rico em Plaquetas, observou-se uma ligeira tendência a alcançar cicatrização completa no grupo tratado com PRP comparado com o grupo controle, entretanto, sem relevância estatística (p=0,08). Vale ressaltar que os estudos apresentaram amostras pequenas e foram classificados como moderado risco de viés. Contudo, é crescente o interesse acerca do potencial regenerador tecidual do PRP, vários estudos pelo mundo vêm relatando resultados positivos utilizando o PRP em úlceras crônicas^(30-31,33-34). Um estudo comparativo não

randomizado publicado em 2017 avaliou 40 participantes com úlceras venosas, avaliando o PRP associados à terapia compressiva por 6 semanas. O grupo que recebeu o PRP apresentou taxas de redução da área da ferida significativa ($p < 0.0001$)⁽³⁴⁾. No entanto, poucos Ensaios Clínicos Randomizados foram reportados, utilizando o PRP para tratamento de úlceras venosas⁽³¹⁾.

Outras revisões avaliaram o potencial do PRP para a cicatrização de úlceras crônicas. Uma revisão publicada em 2011 incluiu 4 Ensaios Clínicos Randomizados onde foi avaliado o Plasma Rico em Plaquetas em úlceras crônicas (maioria diabética e lesão por pressão), o resultado para o desfecho de cicatrização completa foi significativo em favor do PRP ($p = 0,01$)⁽¹¹⁾. Em contrapartida, uma revisão Cochrane publicada em 2016 analisou 8 Ensaios Clínicos Randomizados que também utilizaram o PRP para úlceras de perna (úlceras de etiologia diabética, venosas e mistas), onde foi constatado que não há evidências suficientes que resguardam o fator benéfico do PRP⁽¹⁰⁾.

Ao analisar o KGF aplicado em úlceras venosas, observou-se não haver efeito benéfico para o desfecho de cicatrização completa. O risco relativo de a úlcera venosa cicatrizar completamente com ouso de KGF foi de 0,93, sem relevância estatística. Nota-se que os dois estudos analisados foram publicados pelo mesmo autor que avaliou diferentes doses do medicamento na tentativa de se estabelecer uma dosagem eficaz. Uma revisão publicada em 2012 dissertou sobre o potencial do KGF para regeneração de tecidos⁽³⁵⁾. Os autores concluíram que, embora o KGF apresente resultados positivos em modelos *in vitro* ou animal, o resultado não se replicou em estudos clínicos, ocasionando um desapontamento científico e consequente desistência de continuidade de alguns estudos⁽³⁵⁾. Nos últimos anos, os estudos envolvendo o KGF têm focado no tratamento de queimaduras devido ao seu potencial anti-cicatriz⁽³⁶⁾.

Em relação ao PDGF, os dois estudos incluídos nesta análise foram realizados por um mesmo grupo de pesquisa, onde os autores avaliaram em um estudo a eficácia do PDGF recombinante a uma dosagem de 100µm/g aplicado 2 vezes por semana e, em outro estudo, a sua aplicação diária⁽²²⁾. Analisando os resultados da metanálise, observou-se que não houve diferenças entre os grupos que receberam PDGF e grupo controle para o desfecho de cicatrização completa ($p = 0,44$). Outros estudos já foram realizados utilizando o PDGF para tratamento de úlceras crônicas, entretanto os resultados não foram muito animadores⁽³⁷⁻³⁸⁾.

Somente um estudo avaliou a eficácia do TGF para úlceras venosas, o estudo avaliou 12 úlceras em uso de curativo a base de colágeno impregnado com TGF; 12 em uso de matriz de colágeno pura e 12 somente com gaze petrolada⁽²⁵⁾. A taxa de cicatrização completa das úlceras tratadas com TGF não foram superiores as das úlceras tratadas com a matriz de colágenos ou gaze petrolada ($p = 0,80$). Apesar de o TGF ser um fator fundamental para a cicatrização de feridas, quando há um desequilíbrio deste fator de crescimento e seus isômeros pode ocorrer uma formação exacerbada de cicatriz, aumentando a chance de formação de cicatriz hipertrófica e queloides⁽³⁹⁻⁴⁰⁾. Portanto, é preciso estabelecer com segurança a dosagem ideal que seja capaz de promover uma melhor cicatrização sem exceder na formação da cicatriz.

Analisando os resultados do EGF no gráfico de floresta, percebe-se que apesar de apresentar um risco relativo de 2,87 em favor do uso do EGF, esse resultado não é significativo ($p = 0,17$), além de ter sido classificado como baixa qualidade de evidência. Vale lembrar que

este estudo foi o único que recebeu a classificação de alto risco de viés devido ao reporte incompleto de dados. Entretanto, o interesse por este fator de crescimento cresce na comunidade científica. Uma revisão sobre os fatores de crescimento para tratamento de úlceras crônicas reportou que o EGF aplicado topicamente, como creme ou mesmo aplicado injetável, vem sendo estudado por diversos grupos de pesquisas especialmente na Ásia e em Cuba⁽⁶⁾. Outros estudos utilizando o EGF em úlceras crônicas reportaram resultados positivos. Um estudo prospectivo publicado em 2014 avaliou 33 úlceras venosas tratadas com EGF embebido em curativo a base de colágeno e observou resultado benéfico significativo do EGF⁽⁴¹⁾. Dois ensaios clínicos avaliaram o potencial regenerador do EGF em úlceras diabéticas com sucesso⁽⁴²⁻⁴³⁾. Portanto, o uso do EGF parece ser uma alternativa interessante e promissora para o tratamento de úlceras crônicas, dentre elas, as de etiologia venosa.

Nos EUA, até o momento, o único com aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA) para o uso em úlceras crônicas é o Becaplermin/Regranex® (PDGF). O EGF (Heberprot-P™) tem sido utilizado com êxito na Ásia, América Central e do Sul, expandindo sua aceitação mundial para a Europa, principalmente para uso em úlceras diabéticas⁽⁶⁾. No Brasil, nenhum fator de crescimento possui aprovação para uso em feridas, como medicamento, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) até o presente momento. Este fato dificulta o desenvolvimento de pesquisas para avaliação da eficácia desses fatores de crescimento recombinante no cenário brasileiro.

Contudo, a obtenção e preparo do Plasma Rico em Plaquetas autólogo tem um grau de dificuldade relativamente baixo e tem se mostrado seguro em estudos anteriores⁽³⁰⁻³¹⁾. O preparo do PRP não requer equipamentos sofisticados, bastando uma centrífuga de pequeno porte e o material para o preparo. Várias técnicas de obtenção do PRP foram descritas na literatura⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾. No entanto, há necessidade de acompanhamento de uma equipe multiprofissional, com o envolvimento de no mínimo, o profissional médico e enfermeiro para se aplicar a tecnologia com segurança.

A maioria dos estudos incluídos na presente revisão avaliou pacientes com úlceras crônicas com evolução há menos de 2 anos. Estudos demográficos realizados no Brasil mostraram que boa parte das úlceras venosas brasileiras ultrapassa 10 anos de evolução⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Além disso, o tamanho das úlceras venosas brasileiras facilmente ultrapassa a média encontrada nos estudos analisados na presente revisão. Um estudo, publicado em 2012, mostrou que 39,2% dos pacientes possuíam úlceras com mais de 24cm²⁽⁴⁶⁾.

Outro agravante no cenário brasileiro é o recurso material limitado encontrado no sistema público de saúde. Apesar da recomendação pelo uso da terapia compressiva como tratamento de primeira linha para úlceras venosas, na prática, poucos pacientes conseguem acesso a essa tecnologia. De acordo com um estudo realizado em um ambulatório público no estado do Rio de Janeiro, somente 1,5% dos pacientes utilizam a terapia compressiva⁽⁴⁷⁾. Um estudo comparativo incluindo 40 participantes aplicou o PRP autólogo no grupo teste e somente a terapia de compressão no grupo controle, obtendo resultados significativos ($p < 0,05$) favoráveis ao PRP⁽³⁴⁾. A aplicação do PRP autólogo no contexto brasileiro onde a terapia compressiva não apresenta muita abrangência, seja por falta de recursos materiais, financeiros ou mesmo por intolerância pelos pacientes, talvez seja uma possibilidade de tratamento.

Entretanto, ainda são necessários mais estudos com qualidade metodológica para que se consiga validar ou não a aplicação de fatores de crescimento para tratamento de úlceras venosas no cenário brasileiro.

Limitações do estudo

Apesar de não ter havido restrição quanto à linguagem de publicação, entende-se que os resultados da busca podem ter deixado de resgatar algum estudo em potencial, principalmente por não ter incluído bases fora do eixo Estados Unidos-Europa-América Latina. Outro fator limitador desta revisão é o fato de os revisores não terem tentado contactar os autores dos estudos incluídos para esclarecer alguns itens avaliados pelo instrumento de avaliação de risco de viés. A avaliação de risco de viés considerou somente os dados disponíveis no material publicado e nos respectivos protocolos, quando encontrado. Além disso, a presente revisão avaliou apenas a cicatrização completa como desfecho, por ter sido este, o desfecho mais avaliado pelos estudos e de mais fácil homogeneização em uma metanálise. Porém, outra revisão abordando outros desfechos já está em andamento.

Contribuições para a área da Enfermagem, Saúde ou Política Pública

A presente revisão traz recomendações para a prática clínica acerca do uso de fatores de crescimento em úlceras venosas, respaldando a tomada de decisões tanto de profissionais enfermeiros quanto os demais profissionais que desejam fazer uso dessa terapia em seus pacientes.

Há recomendações para a prática clínica, considerando a aplicação dos fatores de crescimento como terapia adjuvante à terapia compressiva:

- A aplicação de fatores de crescimento apresentou resultados similares na obtenção da cicatrização completa de úlceras venosas, em comparação ao grupo controle (RR: 1,06 [IC95% 0,92-1,22], $p=0.41$). Moderada qualidade de evidência.
- A aplicação de Plasma Rico em Plaquetas apresentou uma ligeira tendência a alcançar cicatrização completa, entretanto, sem relevância estatística (RR 1,26 [IC95% 0,97-1,63], $p=0.08$). Moderada qualidade de evidência.
- A aplicação de KGF, PDGF e TGF não apresentou efeito benéfico para o desfecho de cicatrização completa (RR 0,93 [IC95% 0,78-1,11], $p=0,43$ para o KGF; RR 1,17 [IC95% 0,78-1,74], $p=0.44$ para PDGF e RR 1.14 [IC 95% 0,41-3,15], $p=0.8$ para TGF). Moderada qualidade de evidência.
- A aplicação de EGF apresentou melhores taxas de cicatrização completa, entretanto sem relevância significativa (RR 2,87 [IC95% 0.65-12.73], $p=0.17$). Baixa qualidade de evidência.

CONCLUSÃO

A evidência sobre a aplicação de fatores de crescimento para o tratamento de úlceras venosas ainda é limitada. O efeito relativo da aplicação de fatores de crescimento para cicatrização completa em úlceras venosas não está claro. Houve uma ligeira tendência ao alcance da cicatrização completa quando aplicado o Plasma Rico em Plaquetas e o Fator de Crescimento Epidérmico, entretanto, esses achados não foram relevantes ($p<0,05$). Contudo, a maioria dos estudos incluídos nessa análise foi classificado como moderado risco de viés.

Deste modo, estudos mais robustos, com maior poder, maior qualidade metodológica e maior casuística são necessários para que se possam gerar recomendações mais precisas sobre a utilização de fatores de crescimento para tratamento de úlceras venosas.

REFERÊNCIAS

1. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *SciTransl Med* [Internet]. 2014 [cited 2017 Jul 2];6(265):265sr6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337>
2. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res* [Internet]. 2012 [cited 2017 Jul 2];49:35–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000339613>
3. Olszewer E, Arroyo E, Nakamura F. PRP-Plasma rico em plaquetas. 1 th ed. São Paulo: Editora Fapes Books; 2015. 308 p.
4. Dinh T, Braunagel S, Rosenblum Bl. Growth factors in wound healing: the present and the future? *Clin Podiatr Med Surg* [Internet]. 2015 [cited 2017 Jul 2];32(1):109–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpm.2014.09.010>
5. Mendonça RJ de, Coutinho-Netto J. Cellular aspects of wound healing. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2009 [cited 2017 Jul 2];84(3):257–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962009000300007>
6. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care* [Internet]. 2015 [cited 2017 Sep 5];4(9):560–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/wound.2015.0635>
7. Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 2: role of growth factors in normal and pathological wound healing: therapeutic potential and methods of delivery. *Adv Skin Wound Care* [Internet]. 2012 [cited 2017 Sep 6];25(8):349–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASW.0000418541.31366.a3>
8. Bosanquet DC, Harding KG. Wound duration and healing rates: cause or effect? *Wound Repair Regen* [Internet]. 2014 [cited 2017 Sep 05];22(2):143–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/wrr.12149>
9. Agale SV. Chronic leg ulcers: epidemiology, aetiopathogenesis, and management. *Ulcers* [Internet]. 2013 [cited 2017 Nov 9];2013:e413604. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/413604>
10. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic

- wounds. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [cited 2017 Sep 5];(5):CD006899. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006899.pub3>
11. Carter MJ, Fyelling CP, Parnell LKS. Use of Platelet Rich Plasma Gel on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eplasty* [Internet]. 2011 [cited 2017 Set 6];11:e38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3174862/>
 12. Villela DL, Santos VLGC. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. *Growth Factors* [Internet]. 2010 [cited 2017 Sep 6];28(2):111–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/08977190903468185>
 13. He JD, Ouyang XB, Zhang L, Yang XR, Wu QR. Autologous platelet-rich gel for diabetic foot ulcer: a systematic review of randomized controlled trials. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* [Internet]. 2010 [cited 2017 Sep 6];10(7):838–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK79817/>
 14. Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Version 5.1.0 Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd.; 2006 [updated Sep 2011; cited 2017 Sep 10]. 257 p. Available from: <http://www.cochrane.org/resources/handbook/handbook.pdf>
 15. Santos CM da C, Pimenta CA de M, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enferm* [Internet]. 2007 [cited 2017 Sep 10];15(3):508–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
 16. Mani R, Romanelli M, Shukla V, editors. *Measurements in wound healing: Science and Practice*. London: Springer-Verlag; 2012. 361 p.
 17. Galvão TF, Pereira MG. [Rating the quality of evidence of systematic reviews]. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2015 [cited 2017 Nov 03];24(1):173-175. Available from: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000100019> Portuguese
 18. Somani A, Rai R. Comparison of Efficacy of Autologous Platelet-rich Fibrin versus Saline Dressing in Chronic Venous Leg Ulcers: A Randomised Controlled Trial. *J Cutan Aesthet Surg* [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 15];10(1):8-12. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_137_16
 19. Aguirre JJ, Anitua E, Francisco S, Cabezal AI, Orive G, Algorta J. Efficacy and safety of plasma rich in growth factors in the treatment of venous ulcers: a randomized clinical trial controlled with conventional treatment. *Clinical Dermatology* [Internet]. 2015 [cited 2017 Oct 15];3(1):13-20. Available from: https://www.clinicaldermatology.eu/materiale_cic/816_3_1/6983_efficacy/article.htm
 20. Robson M, Hanft J, Garner W, Jenson J, Serena T, Payne WG, et al. Healing of Chronic Venous Ulcers Is Not Enhanced by the Addition of Topical Repifermin (KGF-2) to standardized Care. *J Appl Res* [Internet]. 2004 [cited 2017 Oct 15];4(2):302–11. Available from: <http://www.jrnllappliedresearch.com/articles/Vol4Iss2/robson-Jar-spring.pdf>
 21. Senet P, Bon F-X, Benbunan M, Bussel A, Traineau R, Calvo F, et al. Randomized trial and local biological effect of autologous platelets used as adjuvant therapy for chronic venous leg ulcers. *J Vasc Surg* [Internet]. 2003 [cited 2017 Oct 15];38(6):1342–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214\(03\)00908-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214(03)00908-X)
 22. Wieman TJ. Efficacy and Safety of Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB (Becaplermin) in Patients with Chronic Venous Ulcers. *Wounds* [Internet]. 2003 [cited 2017 Oct 15];15(9):257–64. Available from: <http://www.woundsresearch.com/article/1931>
 23. Robson MC, Phillips TJ, Falanga V, Odenheimer DJ, Parish LC, Jensen JL, et al. Randomized trial of topically applied repifermin (recombinant human keratinocyte growth factor-2) to accelerate wound healing in venous ulcers. *Wound Repair Regen* [Internet]. 2001 [cited 2017 Oct 15];9(5):347–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1524-475x.2001.00347.x>
 24. Stacey MC, Mata SD, Trengove NJ, Mather CA. Randomised double-blind placebo controlled trial of topical autologous platelet lysate in venous ulcer healing. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet] 2000 [cited 2017 Oct 15];20(3):296–301. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/ejvs.2000.1134>
 25. Robson MC, Phillip LG, Cooper DM, Lyle WG, Robson LE, Odom L, et al. Safety and effect of transforming growth factor-β2 for treatment of venous stasis ulcers. *Wound Repair Regen* [Internet]. 1995 [cited 2017 Oct 15];3(2):157–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1524-475x.1995.30207.x>
 26. Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B, Katz MH, Harris B, Carson P. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18(7):604–6.
 27. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* [Internet]. 2011 [cited 2017 Nov 15];9(8):672-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2011.09.004>
 28. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* [Internet]. 2012 [cited 2017 Nov 15];10(1):28-55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2011.10.001>
 29. De Carvalho MR, Silveira, IA, Abreu AM, Ribeiro APL, Peixoto BU, Oliveira BGR. All about compression: a literature review. *J Vasc Nurs* [Internet]. 2016 [cited 2017 Nov 02];34(2):47-53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvn.2015.12.005>
 30. Obolenskiy VN, Ermolova DA, Laberko LA, Semenova, TV. Efficacy of platelet-rich plasma for the treatment of chronic wounds. *EWMA Journal* [Internet]. 2014 [cited 2018 Nov 03];14(1):37–41. Available from: http://old.ewma.org/fileadmin/user_upload/EWMA/pdf/journals/Scientific_articles/Articles_April_2014/Journal_1_2014_Obolensky_WEB.pdf
 31. Sarvajnamurthy S, Suryanarayan S, Budamakuntala L, Suresh DH. Autologous Platelet Rich Plasma in Chronic Venous Ulcers: Study of 17 Cases. *J Cutan Aesthet Surg* [Internet]. 2013 [cited 2017 Oct 28];6(2):97–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/0974-2077.112671>
 32. Shan GQ, Zhang YN, Ma J, Li YH, Zuo DM, Qiu JL, Cheng B, Chen ZL. Evaluation of the effects of homologous platelet gel on healing lower extremity wounds in patients with diabetes. *Int J Low Extrem Wounds* [Internet]. 2013 [cited 2017 Nov 03];12(1):22–9. Available from: <http://>

dx.doi.org/10.1177/1534734613477113

33. Suthar M, Gupta S, Bukhari S, Ponemone V. Treatment of chronic non-healing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series. *J Biomed Sci [Internet]*. 2017 [cited 2017 Nov 03];24(1):16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12929-017-0324-1>
34. Moneib HA, Youssef SS, Aly DG, Rizk MA, Abdelhakeen YI. Autologous platelet-rich plasma versus convencional therapy for the treatment of chronic venous leg ulcer: A comparative study. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3):495-501. doi: 10.1111/jocd.12401
35. Plichta JK, Radek KA. Sugar-coating wound repair: A review of FGF-10 and dermatan sulfate in wound healing and their potential application in burn wounds. *J Burn Care Res [Internet]*. 2012 [cited 2017 Nov 13];33(3):299-310. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/BCR.0b013e318240540a>
36. Akita S, Akino K, Hirano A. Basic Fibroblast Growth Factor in Scarless Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle) [Internet]*. 2013 [cited 2017 Nov 05];2(2):44-49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/wound.2011.0324>
37. Senet P, Vicaut E, Beneton N, Debure C, Lok C, Chosidow O. Topical treatment of hypertensive leg ulcers with platelet-derived growth factor-bb: A randomized controlled trial. *Arch Dermatol [Internet]*. 2011 [cited 2017 Nov 6];147(8):926-30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2011.84>
38. Ma C, Hernandez MA, Kirkpatrick VE, Liang LJ, Nouvong AL, Gordon II. Topical platelet-derived growth factor vs placebo therapy of diabetic foot ulcers offloaded with windowed casts: a randomized, controlled trial. *Wounds*. 2015;27(4):83-91.
39. Finnson KW, McLean S, Di Guglielmo GM, Philip A. Dynamics of Transforming Growth Factor Beta Signaling in Wound Healing and Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle) [Internet]*. 2013 [cited 2017 Nov 9];2(5):195-214. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/wound.2013.0429>
40. Pakyari M, Farrokhi A, Maharlooei MK, Ghahary A. Critical Role of Transforming Growth Factor Beta in Different Phases of Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle) [Internet]*. 2013 [cited 2017 Nov 16];2(5):215-224. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/wound.2012.0406>
41. Doerler M, Eming S, Dissemond J, Wolter A, Stoffels-Weindorf M, Reich-Schupke S. et al. A Novel Epidermal Growth Factor-Containing Wound Dressing for the Treatment of Hard-to-Heal Venous Leg Ulcers. *Adv Skin Wound Care [Internet]*. 2014 [cited 2017 Nov 7];27(10):456-60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASW.0000451942.39446.c2>
42. Gomez-Villa R, Aguilar-Rebolledo F, Lozano-Platonoff A, Teran-Soto JM, Fabian-Victoriano MR, Kresch-Tronik NS, et al. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in diabetic foot ulcers in Mexican patients: a randomized double-blinded controlled trial. *Wound Repair Regen [Internet]*. 2014 [cited 2017 Nov 5];22(4):497-503. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/wrr.12187>
43. Dumantepe M, Fazliogullari O, Seren M, Uyar I, Basar F. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in chronic diabetic foot ulcers. *Growth Factors [Internet]*. 2015 [cited 2017 Nov 04];33(2):128-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/08977194.2015.1031898>
44. Vendramin, FS, Franco D, Franco, TR. Methods to obtain autologous platelet-rich plasma gel. *Rev Bras Cir Plast [Internet]*. 2009 [cited 2018 Nov 03];24(2):212-8. Available from: <http://www.rbcp.org.br/details/471/en-US/methods-to-obtain-autologous-platelet-rich-plasma-gel>
45. Dhurat R, Sukesh M. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J Cutan Aesthet Surg [Internet]*. 2014 [cited 2018 Nov 03];7(4):189-197. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/0974-2077.150734>
46. Sant'Ana SMSC, Bachion MM, Santos QR, Nunes CAB, Malaquias SG, Oliveira BGRB. [Venous ulcers: clinical characterization and treatment in users treated in outpatient facilities]. *Rev Bras Enferm [Internet]*. 2012 [cited 2018 May 04];65(4):637-644. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672012000400013> Portuguese.
47. Oliveira B, Nogueira G, Carvalho MR, Abreu A. [The characterization of patients with venous ulcer followed at the Outpatient Wound Repair Clinic]. *Rev Eletr Enf [Internet]*. 2012 [cited 2018 May 04];14(1):156-63. Available from: <https://doi.org/10.5216/ree.v14i1.10322> Portuguese.
48. Eberhardt T, Lima S, Lopes L, Gracióli J, Fonseca G, Ribeiro L. [Sociodemographic and clinical profile of patients with Venous ulcers in outpatient follow-up: descriptive cross-sectional study]. *Rev Enferm UFSM*. 2016 [cited 2018 May 04];6(4):539-47. Available from: <http://dx.doi.org/10.5902/2179769223054> Portuguese.