
***USO DA MEMBRANA DE COLÁGENO NA LESÃO CONDRAL OU
OSTEOCONDRA***

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

Elaboração: janeiro de 2021.

Autoria: Associação Médica Brasileira.

Participantes: Antonio Silvinato e Wanderley Marques Bernardo.

Introdução

A cartilagem, uma vez lesionada, tem uma capacidade severamente limitada e atividade intrínseca muito baixa para reparo^(1,2). Embora muitas técnicas cirúrgicas (por exemplo, transplante autólogo e heterólogo de enxerto osteocondral e implante autólogo de condrocitos) tenham sido desenvolvidas para o reparo da cartilagem, os tratamentos mais comumente usados são as técnicas de estimulação da medula óssea, como a microfratura (do inglês - *Microfracture* - MFx)⁽³⁾.

Recentemente, métodos com uso de colágeno para reforçar a estimulação da medula óssea foram investigados. O colágeno, um grupo de proteínas que, juntas, constituem a massa de proteína mais abundante em humanos, é um componente importante da matriz extracelular e um importante constituinte da cartilagem articular⁽⁴⁾.

A membrana de colágeno, serve como apoio e cobertura para as células mesenquimais originadas do osso subcondral que migram após as microperfurações.

A condrogênese autóloga induzida por matriz (do inglês - *Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis* - AMIC) é um procedimento cirúrgico biológico para o tratamento de lesões traumáticas condrais e osteocondrais. Este procedimento combina o método de microfraturação, que é um tratamento de primeira linha estabelecido, com a aplicação de uma matriz dupla-face de colágeno de origem suína (membrana de colágeno) que é fixada sobre a área danificada usando, por exemplo, cola de fibrina ou fio de sutura reabsorvível.

Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança do método de reparação biológica por meio da técnica de condrogênese autóloga induzida por matriz (membrana de colágeno) em pacientes com lesão condral ou osteocondral.

Método

Dúvida clínica

Em pacientes com diagnóstico de lesão condral ou osteocondral, submetidos à cirurgia com técnica de microperfuração (microfratura), o implante de membrana de colágeno é eficaz e seguro?

Os elementos de elegibilidade dos estudos são:

1. Pacientes com lesão condral ou osteocondral;
2. Tratamento do defeito da cartilagem com membrana de colágeno fixada através de suturas ou por cola de fibrina, após preparo da lesão;
3. Comparados com apenas técnica de microfratura (microperfurações);
4. Desfechos clínicos e funcionais;
5. Ensaio clínico randomizado (ECR);
6. Sem limite de período ou idioma;
7. Texto completo disponível para acesso.

A busca por evidência será realizada nas bases de informação científica virtual utilizando as estratégias de busca:

- MEDLINE/PubMed: (chondral OR osteochondral OR Cartilage, Articular OR cartilage) AND (autologous induced chondrogenesis OR AMIC OR collagen membrane* OR type I/III collagen) AND Random*
- CENTRAL (Cochrane): (chondral OR osteochondral OR Cartilage, Articular OR cartilage) AND (autologous induced chondrogenesis OR AMIC OR collagen membrane* OR type I/III collagen)
- LILACS: (chondral OR osteochondral) AND (collagen membrane)
- A busca nestas bases de dados foi realizada até o mês de novembro de 2020, sendo realizada revisão sistemática conforme recomendado pelos *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁽⁵⁾.
- Dos estudos serão extraídos os seguintes dados: nome do autor e ano de publicação, população estudada, métodos de intervenção e de comparação, número absoluto de eventos, tempo de seguimento.
- Os ensaios clínicos randomizados terão seu risco de vieses analisados segundo os seguintes critérios: randomização, alocação vendada, duplo cegamento, perdas, características prognósticas, presença do desfecho que importa, tempo para o desfecho, método de medida do desfecho, cálculo amostral, interrupção precoce, presença de outros vieses.
- As medidas utilizadas para expressar benefício e dano variaram de acordo com os desfechos e expressos por meio de variáveis contínuas (média e desvio padrão) ou por variáveis categóricas (número absoluto de eventos). Em medidas contínuas os resultados serão de diferença de médias e desvio padrão, e em medidas categóricas

serão de diferenças de riscos e número necessários para tratar ou para produzir dano, considerando-se o número de pacientes. O nível de confiança utilizado foi de 95%. Quando na presença de desfechos comuns entre os estudos incluídos, os resultados serão expressos através da meta-análise.

- Os resultados dos estudos incluídos poderão ser agregados e meta-analisados por meio do software RevMan 5.3⁽⁵⁾.
- Além disso, a qualidade da evidência será graduada em alta, moderada, baixa ou muito baixa pelo instrumento GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*)⁽⁶⁾, levando em consideração o risco de vieses, a presença de inconsistência, imprecisão ou evidência indireta na meta-análise dos desfechos e da presença de vies de publicação.

Resultados

Na busca da evidência foram recuperados 115 trabalhos, os quais foram individualmente acessados pelo título e/ou resumo, e dos quais foram selecionados 3 referências para avaliação de seus textos completos. Dois estudos^(7,8) foram selecionados para suportar esta avaliação, ambos incluindo pacientes com lesões da cartilagem do joelho, de pequeno a médio porte. A seleção dos trabalhos recuperados nas bases virtuais de informação científica e os motivos da exclusão estão detalhados no fluxograma, Figura 1 - Anexo. A descrição dos estudos incluídos está na Tabela 1.

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos.

Estudo, ano	Desenho	Paciente	Intervenção	Comparação	Desfecho	Seguimento
Anders et al., 2013	ECR Bicentro	N = 38 idade entre 21-50 anos, número médio de defeitos (1-2 por paciente), de tamanho 3,4 cm ² ; Grau III ou IV (Outerbridge); Vários locais dentro da articulação (joelho)	1. AMIC suturada 2. AMIC colada Colágeno Tipo-I/III	MFx	*Modified Cincinnati score; Modified ICRS score; MRI	1 e 2 anos

Volz et al., 2017	ECR Bicentro	N = 47 idade em média 37 ± 10 anos, número médio de defeitos (1 - 2 por paciente), tamanho 3.6 ± 1.6 cm ² ; Grau III ou IV (Outerbridge); Vários locais dentro da articulação (joelho)	1. AMIC suturada 2. AMIC colada Colágeno Tipo-I/III	MFx	Modified Cincinnati score; ICRS score; VAS; ICRS Cartilage Injury Standard Evaluation Form-2000; Análise histológica de biópsias; MRI	1, 2 e 5 anos
-------------------	--------------	--	---	-----	---	---------------

**Modified Cincinnati Score* é dividido em três partes: avaliação da função do joelho (6-30 pontos); patologia clínica (0-20 pontos); e maior nível de atividade sem dor (0-50 pontos)⁽⁹⁾. Uma pontuação máxima possível é de 100 pontos. AMIC = *Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis*, MFx = *Microfracture*, ICRS = *Modified International Cartilage Repair Society*, MRI = *Magnetic Resonance*, VAS = *Imaging, Visual Analogue Scale* (0 - no pain to 100 - severe pain).

Em relação ao risco de vieses dos dois ECRs incluídos^(7,8) ambos apresentaram perdas de 30 - 40% no grupo microfratura, nos seguimentos de 2 e 5 anos, comprometendo seriamente os resultados (perda > 20%) e, portanto, não faremos avaliações dos desfechos nesses seguimentos. O grupo AMIC suturado do estudo *Anders et al.* também apresentou perda de 40% em 1 ano de seguimento, portanto, sem análise neste período.

Apenas a análise da imagem por ressonância magnética (RMI) teve o avaliador cegado. A descrição dos vieses desses dois estudos está na Tabela 2.

Tabela 2. Descrição dos vieses dos estudos incluídos.

Microfratura versus uso de membrana de colágeno									
ESTUDO	RANDOM	ALOCÇÃO	DUPLO CEGO	PERDAS	CARACTERÍSTICAS PROGNÓSTICAS	DESFECHO	CÁLCULO AMOSTRAL	AIT	I. PRECOCE
Anders et al., 2013 ⁽⁷⁾									
Volz et al., 2017 ⁽⁸⁾									

AIT = análise por intenção de tratamento

Baixo risco de viés

Presença de viés

Risco de viés incerto

EFICÁCIA

Comparação AMIC colada versus MFx com desfechos avaliados até 1 ano:

1. *Modified Cincinnati Score em até um ano de pós-operatório (PO)*

Os dois estudos avaliaram o desfecho *Modified Cincinnati Score* em até um ano de pós-operatório. O escore de Cincinnati modificado é dividido em três partes: avaliação da função do joelho (6-30 pontos); patologia clínica (0-20 pontos); e maior nível de atividade sem dor (0-50 pontos)⁽⁹⁾. Uma pontuação máxima possível é de 100 pontos.

No global não houve diferença, com significância estatística, entre o tratamento com AMIC colado versus microfratura em pacientes com lesões da cartilagem do joelho, de pequeno a médio porte (MD = -3.18, IC95% -14.82 a 8.46; p = 0.59; I² = 0%), Figura 3.

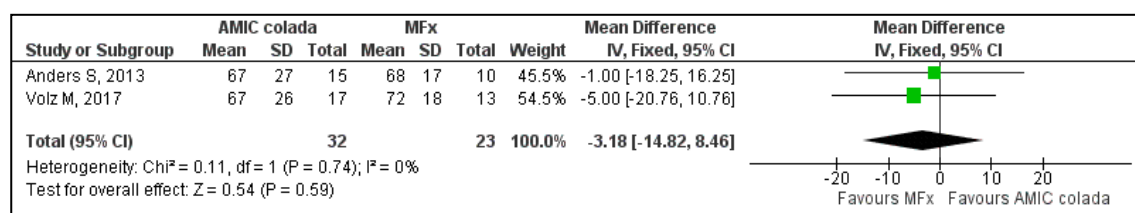


Figura 3. Forest plot of comparison: 1 AMIC Colado versus Microfratura, outcome: 1.1 Modified Cincinnati Score em 1 ano.

2. *Dor em até um ano de PO*

O desfecho dor, com avaliação em escala de 0 – 100, incluindo resultados dos dois estudos não mostrou diferença, com significância estatística, entre os dois grupos (MD = -1.33, IC95% -9.62 a 6.95, I² = 0%; p = 0.75), Figura 4.

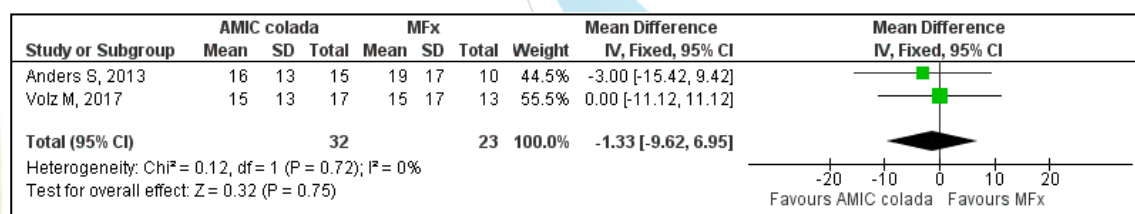


Figura 4. Forest plot of comparison: 1 AMIC Colado versus Microfratura, outcome: 1.2 Dor (escala de 0 - 100).

3. MRI - AMIC colada versus MFx - desfechos: Preenchimento > 2/3 e Integração completa

Na imagem pós-operatória devem-se avaliar: grau de reparo e preenchimento do defeito em relação à cartilagem adjacente; integração com a cartilagem adjacente; integração do transplante ao osso subcondral; superfície da área de reparo; constituição e sinal do tecido condral reparado comparado à cartilagem normal adjacente; integridade do osso subcondral, avaliando a presença de edema, cistos e tecido de granulação; presença de osteófitos planos; e presença de derrame articular⁽¹⁰⁾.

3.1. Preenchimento > 2/3:

Com os resultados dos dois estudos não houve diferença no número de pacientes com preenchimento do defeito > 2/3 em relação a cartilagem adjacente [Diferença de Risco (DR) = 0.11 [-0.15, 0.37]; $I^2 = 0\%$; $p = 0.42$], Figura 5.

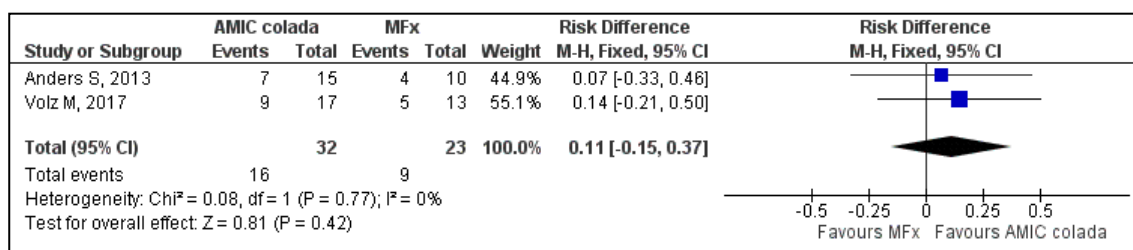


Figura 5. Forest plot of comparison: 1 AMIC Colado versus Microfratura, outcome: 1.3 MRI - Preenchimento > 2/3.

3.2. Integração completa:

Os dois ECRs analisaram o número de pacientes com integração completa com a cartilagem adjacente na MRI. A incidência de integração completa foi de 25% no grupo AMIC colada (8 em 32 pacientes) e 4,4% no grupo MFx (1 em 23 pacientes). A AMIC colada aumentou o risco absoluto de integração completa em 21% (IC95% 0.03 a 0.39; $p = 0.03$; $I^2 = 0\%$, com 5 pacientes necessitando serem tratados para um alcançar esse benefício (NNT = 5, IC95% 3 a 28), Figura 6.

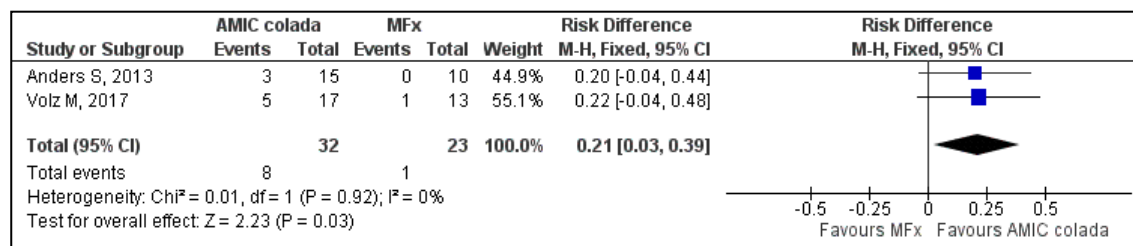


Figura 6. Forest plot of comparison: 1 AMIC Colado versus Microfratura, outcome: 1.4 Integração completa.

Desfechos, por estudo, não meta-analisados em seguimento de 1 ano:

1. Anders et al., 2013⁽⁷⁾

Este estudo avaliou o estado funcional com avaliações do paciente e do cirurgião (ICRS Cartilage Injury Standard Evaluation Form-2000) de maneira independente. Não houve diferença no número de pacientes com estado funcional avaliado como normal/quase normal, em ambas avaliações, na comparação AMIC colada versus MFx (sem significância estatística), Tabelas 3 e 4.

Tabela 3. Estado funcional - normal/quase normal - **com avaliações do paciente** (ICRS Cartilage Injury Standard Evaluation Form-2000) - AMIC colada versus MFx
BENEFÍCIO E/OU DANO – DADOS ABSOLUTOS

DESFECHO	N/NEC	N/NEI	RAC	RAI	RRA/ARA	NNH	IC95%
Estado funcional com avaliações do paciente	10/6	15/12	60%	80%	20% IC95% -0.56-0.16	5	NS

N: número de pacientes analisados; **NEI:** número de eventos na intervenção; **NEC:** número de eventos no controle; **RAI:** risco absoluto na intervenção; **RAC:** risco absoluto na comparação; **RRA:** redução do risco absoluto; **ARA:** aumento do risco absoluto; **NNT:** número necessário para tratar; **NNH:** número necessário para produzir dano; **IC:** intervalo de confiança de 95%.

Tabela 4. Estado funcional - normal/quase normal - **com avaliações do cirurgião** (ICRS Cartilage Injury Standard Evaluation Form-2000) - AMIC colada versus MFx
BENEFÍCIO E/OU DANO – DADOS ABSOLUTOS

DESFECHO	N/NEC	N/NEI	RAC	RAI	RRA	NNT	IC95%
Estado funcional com avaliações do cirurgião	10/6	15/8	60%	53.3%	6.7% IC95% -0.32 a 0.46	15	NS

2. Volz et al., 2017⁽⁸⁾

Este estudo não mostrou diferença no Modified Cincinnati Score, assim como, no desfecho dor (escala 0 – 100) para a comparação AMIC suturada versus MFx (sem significância estatística), Tabelas 5 e 6.

Tabela 5. Modified Cincinnati Score - AMIC suturada versus MFx

TABELA DESCRITIVA DOS RESULTADOS EM ESTUDOS DE TERAPÊUTICA Anders et al., 2013 ⁽⁷⁾					
DESFECHO	(N) - Média ± SD na microfratura	(N) - Média ± SD na AMIC suturada	Diferença das médias (DM)	IC 95%	Valor-p
Modified Cincinnati Score	(N = 13) 72 ± 18	(N = 17) 82 ± 15	10	-2.34 a 22.34	0.1081

Tabela 6. Modified ICRS Score para Dor (Escala variando de 0 - 100) - AMIC suturada versus MFx

TABELA DESCRITIVA DOS RESULTADOS EM ESTUDOS DE TERAPÊUTICA Anders et al., 2013 ⁽⁷⁾					
DESFECHO	(N) - Média ± SD na microfratura	(N) - Média ± SD na AMIC suturada	Diferença das médias (DM)	IC 95%	Valor-p
Dor (escore VAS) em 12 meses	(N = 13) 15 ± 17	(N = 17) 16 ± 15	1	-10.9 a 12.9	0.86

Volz et al., também não mostrou diferença, na comparação AMIC suturada versus MFx, no número de pacientes com integração completa com a cartilagem adjacente, assim como, na integração com a cartilagem adjacente por avaliação com MRI, Tabela 7.

Tabela 7. MRI - AMIC suturada versus MFx

BENEFÍCIO E/OU DANO – DADOS ABSOLUTOS

DESFECHO	N/NEC	N/NEI	RAC	RAI	RRA/ARA	NNT/NNH	IC95%
Preenchimento > 2/3	13/5	17/6	38.5%	35.3%	3.3% IC95% -0,31 a 0.38	31	NS
Integração completa	13/1	17/4	7.7%	23.5%	15.8% IC95% -0.40 a 0.09	6	NS

Segurança

Não houve evento adverso relacionado ao procedimento AMIC (colado ou suturado) no seguimento de um ano, na análise dos dois estudos incluídos nesta avaliação.

Síntese da Evidência - Qualidade da Evidência Grade - Tabela 8

Em pacientes com lesões da cartilagem do joelho, de pequeno a médio porte:

O tratamento com membrana de colágeno colada (cola de fibrina) comparada com microfratura, em um seguimento de um ano:

- Não melhora a função e a dor. Qualidade da evidência muito baixa.
- Não mostra diferença no número de pacientes com preenchimento do defeito > 2/3 em relação a cartilagem adjacente, pela MRI. Qualidade da evidência muito baixa.
- Aumenta o número de pacientes com integração completa com a cartilagem adjacente na MRI. Qualidade da evidência muito baixa.
- Não há evento adverso relacionado ao AMIC colado. Qualidade da evidência muito baixa.

O tratamento com membrana de colágeno suturada comparada com microfratura, em um seguimento de um ano:

- Não melhora a função e a dor. Qualidade da evidência muito baixa.
- Não mostra diferença no número de pacientes com preenchimento do defeito > 2/3, assim como, com integração completa. Qualidade da evidência muito baixa.
- Não há evento adverso relacionado ao AMIC suturado. Qualidade da evidência muito baixa.

Tabela 8. Pergunta: AMIC Colado comparado a Microfratura para LESÃO CONDRAL ou OSTEOCONDRAI do joelho.

Contexto: Eficácia terapêutica e segurança.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	AMIC Colado	Microfratura	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Modified Cincinnati Score em 1 ano												
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	32	23	-	MD 3.18 menor (14.82 menor para 8.46 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Dor (escala de 0 - 100) em 1 ano												
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	32	23	-	MD 1.33 menor (9.62 menor para 6.95 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
MRI - Preenchimento > 2/3 em 1 ano												
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	16/32 (50.0%)	9/23 (39.1%)	RR 1.28 (0.69 para 2.37)	110 mais por 1.000 (de 121 menos para 536 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
MRI -Integração completa em 1 ano												
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	8/32 (25.0%)	1/23 (4.3%)	RR 4.16 (0.80 para 21.76)	137 mais por 1.000 (de 9 menos para 903 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

Explanations

- Randomização imprópria, ausência de cegamento, perdas maiores de 20%, diferenças prognósticos entre os grupos, ausência de cálculo amostras e de análise por intenção de tratamento.
- Intervalo de confiança muito largo.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Discussão

A busca para esta revisão não selecionou articulação a ser tratada, porém, os únicos ECRs recuperados avaliaram lesões na articulação do joelho o que pode limitar a generalização dos resultados encontrados.

Os resultados dos dois estudos incluídos foram analisados até um ano de seguimento pois aos 2 e 5 anos houve perdas que variaram entre 30 - 40% tanto no grupo AMIC como na microfratura, comprometendo seriamente os resultados nesses seguimentos.

Houve um alto risco de viés nos dois estudos incluídos (randomização imprópria, ausência de cegamento, perdas maiores de 20%, diferenças prognósticos entre os grupos, ausência de cálculo amostral e de análise por intenção de tratamento). Esta revisão sistemática revela uma escassez de estudos controlados randomizados de alta qualidade testando a técnica AMIC versus procedimentos estabelecidos, como microfratura.

Devido às razões descritas acima, conclusões definitivas sobre a eficácia de médio a longo prazo do AMIC não são possíveis atualmente.

Referências

1. Seo SS, Kim CW, Jung DW. Management of focal chondral lesion in the knee joint. *Knee Surg Relat Res* 2011;23:185-196.
2. Williams Ii RJ, Brophy RH. Cartilage repair procedures: clinical approach and decision making. *Instr Course Lect* 2008;57:553-561.
3. Filardo G, Kon E, Roffi A, Di Martino A, Marcacci M. Scaffold-based repair for cartilage healing: a systematic review and technical note. *Arthroscopy* 2013;29:174-186.
4. Di Lullo GA, Sweeney SM, Korkko J, Ala-Kokko L, San Antonio JD. Mapping the ligand-binding sites and disease-associated mutations on the most abundant protein in the human, type I collagen. *J Biol Chem* 2002;277:4223-4231.
5. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
6. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepr.org.
7. Anders S, Volz M, Frick H, Gellissen J. A Randomized, Controlled Trial Comparing Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) to Microfracture: Analysis of 1- and 2-Year Follow-Up Data of 2 Centers. *Open Orthop J* 2013 3;7:133-43. PMID: 23730377
8. Volz M, Schaumburger J, Frick H, Grifka J, Anders S. A randomized controlled trial demonstrating sustained benefit of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis over microfracture at five years. *Int Orthop* 2017;41(4):797-804. PMID: 28108777.
9. Gooding CR, Bartlett W, Bentley G, Skinner JA, Carrington R, Flanagan A. A prospective, randomised study comparing two techniques of autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects in the knee: Periosteum covered versus type I/III collagen covered. *Knee* 2006; 13(3): 203-10.
10. Hayashi D, Li X, Murakami AM, et al. Understanding magnetic resonance imaging of knee cartilage repair: a focus on clinical relevance. *Cartilage*. 2018;9:223–36.

Anexo

Figura 1. Diagrama de fluxo

A seleção dos trabalhos recuperados nas bases virtuais de informação científica está detalhada no fluxograma abaixo:

