

Leonardo Muntada Cavinatto

Avaliação comparativa entre os reparos das lesões agudas e crônicas do manguito rotador em estudo experimental

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Ortopedia e Traumatologia

Orientador: Dr. Arnaldo Amado Ferreira Neto

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cavinatto, Leonardo Muntada

Avaliação comparativa entre os reparos das lesões agudas e crônicas do
manguito rotador em estudo experimental / Leonardo Muntada Cavinatto. --
São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ortopedia e Traumatologia.

Orientador: Arnaldo Amado Ferreira Neto.

Descritores: 1.Ombro 2.Manguito rotador 3.Modelos animais
4.Microtomografia por raio-X 5.Biomecânica 6.Ratos

USP/FM/DBD-498/15

Dedicatória

À minha esposa Deborah, por seu amor, paciência, dedicação e companheirismo.

Aos meus pais, pelo apoio e incentivo em todos os momentos da minha vida.

À minha filha Lana, simplesmente por existir.

Agradecimentos

Ao Dr. Arnaldo Amado Ferreira Neto, pelos ensinamentos, apoio e orientação neste projeto desde os momentos iniciais.

Ao Prof. Dr. Rames Mattar Júnior, pelo apoio e incentivo.

À Dra. Leesa Galatz e ao Prof. Stavros Thomopoulos, pelos valiosos ensinamentos em ciência básica e em pesquisa experimental.

À Profa. Cecília Helena de Azevedo Gouveia, pela colaboração e apoio.

Ao Dr. Eduardo Angeli Malavolta, pelo apoio e auxílio na elaboração da tese.

Ao tecnólogo César Augusto Martins Pereira, pela colaboração no estudo biomecânico.

Ao veterinário Gustavo Bispo dos Santos, pela colaboração nas cirurgias e cuidados com os animais.

À Manuela Miranda Rodrigues, pela ajuda no estudo microtomográfico e na elaboração da tese.

À Diana de Campos Dahdal e Fernanda Chuster, pela revisão ortográfica.

Normalizações

Esta tese está de acordo com as seguintes normas:

Referências: adaptado do *International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver)*.

Estrutura e apresentação: Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Universidade de São Paulo. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso e Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação/Faculdade de Medicina da USP, 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos: *List of Journals Indexed in Index Medicus*, 1992.

Nomes das estruturas anatômicas: Terminologia Anatômica Internacional da *Federative Committee on Anatomical Terminology* aprovada em 1998 e traduzida pela Comissão de Terminologia Anatômica Da Sociedade Brasileira de Anatomia. 1ª ed. São Paulo: Editora Manole, 2001.

Vocabulário ortográfico da língua portuguesa, 5ª edição, 2009, elaborado pela Academia Brasileira de Letras, em consonância com o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, promulgado pelo Decreto Federal nº 6.583/2008.

“Mundo mundo vasto mundo
se eu me chamasse Raimundo
seria uma rima, não seria uma solução.

Mundo mundo vasto mundo,
mais vasto é o meu coração”

Carlos Drummond de Andrade

Poema de sete faces

Sumário

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Objetivos	3
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1. O efeito do tempo de lesão no tratamento cirúrgico das roturas do manguito rotador.....	4
2.2. O modelo em ratos para o estudo das lesões do manguito rotador .	7
3. MÉTODOS	27
3.1. Aprovação pelo Comitê de Ética.....	27
3.2. Desenho do estudo.....	27
3.2.1. Grupo I.....	28
3.2.2. Grupo II.....	29
3.2.3. Grupo III.....	30
3.3. Manutenção dos animais	30
3.4. Anestesia e analgesia.....	31
3.5. Técnica cirúrgica	31
3.5.1. Cirurgia 1: secção dos tendões	32
3.5.2. Cirurgia 2: via de acesso cirúrgica.....	32
3.5.3. Cirurgia 3: reparo tardio dos tendões	33
3.5.4. Cirurgia 4: secção e reparo imediato dos tendões	33
3.6. Eutanásia dos animais da experimentação	34
3.7. Preparo das amostras.....	34
3.8. Estudo microtomográfico	35
3.9. Estudo biomecânico.....	36
3.9.1. Parâmetros analisados	41
3.10. Cálculo da amostra	41
3.11. Análise estatística	42
4. RESULTADOS.....	43
4.1. Fluxo do experimento	43
4.2. Ocorrência de retração tendínea	43

4.3.	Local das falhas	43
4.4.	Resultados da área de secção transversal e estudo biomecânico.....	44
4.4.1.	Tendão do supraespinal	44
4.4.1.1.	Área de secção transversal	45
4.4.1.2.	Força máxima até a falha	46
4.4.1.3.	Rigidez.....	47
4.4.1.4.	Tensão máxima	48
4.4.1.5.	Módulo de elasticidade	49
4.4.2.	Tendão do infraespinal	50
4.4.2.1.	Área de secção transversal	51
4.4.2.2.	Força máxima até a falha	52
4.4.2.3.	Rigidez.....	53
4.4.2.4.	Tensão máxima até a falha	54
4.4.2.5.	Módulo de elasticidade	55
4.5.	Resultados da análise da morfometria óssea.....	56
4.5.1.	Volume ósseo trabecular	57
4.5.2.	Espessura das trabéculas	58
4.5.3.	Separação das trabéculas.....	59
4.5.4.	Número de trabéculas	60
5.	DISCUSSÃO	61
6.	CONCLUSÃO	71
7.	ANEXOS	72
8.	REFERÊNCIAS.....	76

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

ASES	<i>American Shoulder and Elbow Standardized Shoulder Assessment Form</i>
b-FGF	Fator de crescimento de fibroblastos tipo beta
BMP	Proteína morfogênica óssea
BV/TV	Volume ósseo trabecular
C	Controle
CDMP-2	Proteína morfogênica derivada da cartilagem-2
C/EBP α	Proteínas ligadoras ao amplificador CCAAT
DASH	<i>Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand</i>
EUA	Estados Unidos da América
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
G-CSF	Fator estimulador da colônia de granulócitos
kV	Quilovolts
LIM	Laboratório de investigação médica
LSR8	Lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização
MPa	MegaPascal
MT1-MMP	Metaloproteinases de matriz de membrana tipo 1
mTOR	Proteína alvo da rapamicina em mamíferos
N	Newtons
NaCl	Cloreto de sódio
PCL	Policaprolactona
PDGF-BB	Fator de crescimento derivado das plaquetas isoforma BB

PEO	Óxido de polietileno
PPAR γ	Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama
PRP	Plasma rico em plaquetas
RP4	Reparo precoce com quatro semanas de cicatrização
RT4	Reparo tardio com quatro semanas de cicatrização
RP8	Reparo precoce com oito semanas de cicatrização
RT8	Reparo tardio com oito semanas de cicatrização
Scx	<i>Scleraxis</i>
SREBP-1	Proteína 1 ligadora do elemento regulado por esteróis
SST	<i>Simple Shoulder Test</i>
Tb.N	Número de trabéculas
Tb.Sp	Separação das trabéculas
Tb.Th	Espessura das trabéculas
TGF- β	Fator de crescimento transformador-beta
TGIF1	Fator transformador de interação de crescimento-1
UCLA	<i>University of California Los Angeles</i>
WORC	<i>Western Ontario Rotator Cuff</i>
μm	Micrômetros

Lista de Figuras

Figura 1 - Figura esquemática do desenho do estudo mostrando os grupos e subgrupos.....	28
Figura 2 - Posicionamento de amostra durante a realização de teste biomecânico para o tendão supraespinal (PC: presilha compressiva; TS: tendão supraespinal; U: úmero; TP: tubo plástico)	37
Figura 3 - Detalhe do posicionamento do tendão supraespinal durante a realização de teste biomecânico	38
Figura 4 - Posicionamento de amostra durante a realização de teste biomecânico para o tendão infraespinal do lado direito (PC: presilha compressiva; TI: tendão infraespinal; U: úmero; TP: tubo plástico).....	38
Figura 5 - Detalhe do posicionamento do tendão infraespinal durante a realização de teste biomecânico	39
Figura 6 - Aferição da distância (d) entre a presilha compressiva e a inserção ósteo-tendínea.....	40
Figura 7 - Resultados referentes à área de secção transversal do tendão supraespinal	45
Figura 8 - Resultados referentes à força máxima até a falha do tendão supraespinal	46
Figura 9 - Resultados referentes à rigidez do tendão supraespinal	47
Figura 10 - Resultados referentes à tensão máxima até a falha do tendão supraespinal	48
Figura 11 - Resultados referentes ao módulo de elasticidade do tendão supraespinal	49
Figura 12 - Resultados referentes à área de secção transversal do tendão infraespinal	51
Figura 13 - Resultados referentes à força máxima até a falha do tendão infraespinal	52
Figura 14 - Resultados referentes à rigidez do tendão infraespinal	53
Figura 15 - Resultados referentes à tensão máxima até a falha do tendão infraespinal	54
Figura 16 - Resultados referentes ao módulo de elasticidade do tendão infraespinal	55

Figura 17 - Resultados referentes ao volume ósseo trabecular (BV/TV).....	57
Figura 18 - Resultados referentes à espessura das trabéculas (Tb.Th)	58
Figura 19 - Resultados referentes à separação das trabéculas (Tb.Sp).....	59
Figura 20 - Resultados referentes ao número de trabéculas (Tb.N).....	60

Resumo

Cavinatto LM. *Avaliação comparativa entre os reparos das lesões agudas e crônicas do manguito rotador em estudo experimental* [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2015.

Introdução: Diante de uma rotura traumática do manguito rotador, não há evidência direta que comprove que os reparos realizados precocemente são mais eficazes que aqueles realizados tardiamente. Para abordar essa questão, ensaios biomecânicos e de morfometria óssea foram realizados após roturas extensas do manguito rotador realizadas precocemente (lesões agudas) e tardiamente (lesões crônicas), mediante a utilização de um modelo experimental em ratos.

Método: 30 ratos adultos da raça Wistar foram aleatoriamente divididos em três grupos (I, II e III) e submetidos à secção completa dos tendões do supraespal e infraespal nos ombros esquerdos. Após oito semanas, nos animais dos grupos I e II, os tendões rotos pertencentes aos ombros esquerdos foram cirurgicamente reparados, e os tendões equivalentes nos ombros direitos foram seccionados e imediatamente reparados. Quatro semanas após os reparos (para os ratos do grupo II) ou oito semanas após os reparos (para os ratos do grupo I), os animais foram submetidos à eutanásia. Os ratos do grupo III foram submetidos à eutanásia oito semanas após a cirurgia de secção tendínea sem que houvesse ocorrido o reparo dos tendões rotos. Os ombros direitos dos animais do grupo III permaneceram intactos e serviram como controles. Após a eutanásia, todos os ratos tiveram seus ombros dissecados e os espécimes foram encaminhados para a realização de testes biomecânicos e de microtomografia computadorizada.

Resultados: Para todos os parâmetros biomecânicos analisados, foram encontradas interações significantes referentes aos fatores tempo de cicatrização e reparo, considerando os reparos precoces e tardios. Com

relação ao tendão supraespinal para o período de oito semanas de cicatrização, a força máxima até a falha foi significativamente maior nos reparos precoces em comparação aos reparos tardios ($31,81 \pm 3,86\text{N}$ vs $19,36 \pm 6,14\text{N}$; $p < 0,001$), bem como a rigidez ($17,22 \pm 4,35\text{N/mm}$ vs $10,85 \pm 4,25\text{N/mm}$; $p = 0,034$), a tensão máxima até a falha ($4,49 \pm 2,02\text{N/mm}^2$ vs $1,97 \pm 0,61\text{N/mm}^2$; $p < 0,001$) e o módulo de elasticidade ($13,72 \pm 5,29\text{N/mm}^2$ vs $6,47 \pm 2,42\text{N/mm}^2$; $p = 0,033$). Com relação ao tendão infraespinal com oito semanas de cicatrização, a força máxima até a falha foi significativamente maior nos reparos precoces em comparação aos reparos tardios ($21,26 \pm 3,94\text{N}$ vs $12,74 \pm 2,87\text{N}$; $p = 0,005$), assim como a rigidez ($12,86 \pm 2,65\text{N/mm}$ vs $7,21 \pm 3,30\text{N/mm}$; $p = 0,014$). O grupo com reparo tardio com oito semanas de cicatrização obteve resultados nos testes biomecânicos semelhantes aqueles obtidos nos testes do grupo com lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização. A avaliação microtomográfica não apresentou diferenças significantes na microarquitetura óssea entre os reparos realizados precocemente e tardiamente.

Conclusões: Os resultados desse estudo demonstram que as roturas extensas do manguito rotador reparadas precocemente produzem um tecido cicatricial na junção ósteo-tendínea com melhores propriedades biomecânicas que as roturas reparadas tardiamente. Porém, ao analisar a morfometria óssea da porção proximal do úmero, verificou-se que os efeitos são equivalentes, tanto para os reparos realizados tardiamente quanto para os reparos realizados precocemente.

Descritores: ombro, manguito rotador, modelos animais, microtomografia por raio-X, biomecânica, ratos.

Abstract

Cavinatto LM. *Comparative evaluation between acute and chronic rotator cuff tear repairs in an experimental model* [Thesis]. São Paulo: “Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina”; 2015.

Introduction: In the event of a traumatic rotator cuff tear, there is no direct evidence that supports early over late surgical repair. To address this knowledge gap, biomechanical and bone morphometry outcomes were assessed following early (acute) and late (chronic) massive rotator cuff tear repairs in an experimental rat model.

Methods: 30 adult Wistar rats were randomly divided into three groups (I, II and III), then subjected to combined supraspinatus and infraspinatus tendon tears of the left shoulder. Eight weeks following the injury, animals from groups I and II had the tendons of the injured shoulder surgically repaired. In addition, these animals were subjected to the same injury on the contralateral shoulder, which was immediately repaired. The rats were euthanized four weeks (group II) or eight weeks (group I) following the repairs. Group III was euthanized eight weeks following the injury, without surgical repair of the left shoulder, and the intact right shoulders of this group were used as controls. Tissues from all groups were harvested and subjected to biomechanical testing and bone morphometry analysis.

Results: In all biomechanical parameters analyzed, a significant interaction was observed between healing and repair timing. For the supraspinatus tendon with eight weeks healing time, biomechanical properties were significantly increased in the early repair group compared to the late repair group, including maximum load to failure ($31,81 \pm 3,86\text{N}$ vs $19,36 \pm 6,14\text{N}$; $p < 0,001$), stiffness ($17,22 \pm 4,35\text{N/mm}$ vs $10,85 \pm 4,25\text{N/mm}$; $p = 0,034$), maximum stress to failure ($4,49 \pm 2,02\text{N/mm}^2$ vs $1,97 \pm 0,61\text{N/mm}^2$; $p < 0,001$) and modulus of elasticity ($13,72 \pm 5,29\text{N/mm}^2$ vs $6,47 \pm 2,42\text{N/mm}^2$; $p = 0,033$). For the infraspinatus tendon with eight weeks healing time, biomechanical properties were also significantly

increased in the early repair group, including maximum load to failure ($21,26 \pm 3,94\text{N}$ vs $12,74 \pm 2,87\text{N}$; $p=0,005$) and stiffness ($12,86 \pm 2,65\text{N/mm}$ vs $7,21 \pm 3,30\text{N/mm}$; $p=0,014$). There were no significant differences between the late repair with eight weeks of healing time and the group without surgical repair for supraspinatus and infraspinatus tendons. Concerning bone morphometry of the humeral head, no significant differences were observed when comparing early and late repair groups.

Conclusions: The results from this study indicate that early surgical repair of a massive rotator cuff tear leads to increased biomechanical properties of the tissue after healing. However, proximal humerus bone morphometry was unaffected by surgical repair timing.

Descriptors: shoulder, rotator cuff, animal models, X-ray microtomography, biomechanics, rats.

1. INTRODUÇÃO

As roturas do manguito rotador apresentam alta prevalência na população, sendo progressivamente mais frequentes em indivíduos mais velhos¹. A doença pode ocasionar dor e limitação funcional no membro acometido, levando à piora significativa na qualidade de vida do indivíduo²⁻⁶.

A cirurgia de reparo do manguito rotador é um dos procedimentos ortopédicos mais comumente realizados⁷, apresentando resultados satisfatórios quanto à melhora da dor, da função do membro e da qualidade de vida do paciente⁸. A ocorrência de cicatrização após a reinserção tendínea é geralmente relacionada a melhores resultados pós-cirúrgicos⁹⁻¹⁴.

No entanto, o reparo cirúrgico apresenta índices de não cicatrização ou rerotura que variam de 10 a 94%^{13,15-21}, sendo que vários fatores têm sido associados a não cicatrização, tais como o tamanho da lesão, o acometimento de múltiplos tendões, a idade do paciente e o estado de atrofia e degeneração das unidades músculo-tendíneas^{10,19,22}. Estudos recentes demonstram que a magnitude e a cronicidade da lesão podem levar à degeneração de suas unidades músculo-tendíneas e à diminuição da densidade óssea da porção proximal do úmero^{4,23-26}.

Apesar dos recentes avanços obtidos em pesquisas científicas, os mecanismos que levam à ocorrência de cicatrização ósteo-tendínea de pior qualidade após a cirurgia de reparo do manguito rotador ainda não foram completamente esclarecidos²⁷⁻³⁰. Um dos motivos é a dificuldade de controlar, em estudos clínicos, os fatores que potencialmente influenciam na ocorrência, manutenção e qualidade da cicatrização. Especificamente para a cronicidade da lesão, é impreciso discernir, no cenário clínico, uma lesão aguda de uma lesão crônica, ainda que sintomas agudos ocorram logo após um evento traumático³¹⁻³³. A razão de tal dificuldade está no fato de que um evento traumático mais comumente causa rotura em tendões já enfraquecidos pela sobrecarga ou pela degeneração^{34,35}, muito embora um evento traumático

também possa levar à rotura de tendões saudáveis. Dessa forma, mesmo para um estudo clínico que envolva o reparo de roturas traumáticas e, portanto, agudas do manguito rotador, o estado inicial dos tendões é, provavelmente, bastante diversificado entre os casos selecionados para o ensaio clínico. Ainda, dentre os estudos clínicos envolvendo as roturas agudas, a literatura científica até hoje publicada é insuficiente para comprovar que os reparos, quando realizados precocemente, produzem melhores resultados quando comparados a reparos realizados tardiamente^{31-33,36-42}.

Desse modo, na tentativa de superar as limitações dos ensaios clínicos, utilizam-se os estudos experimentais. Nessa modalidade de investigação, animais da mesma raça, sexo e idade são passíveis de sofrer intervenções precisas e consistentes, em situações temporais específicas e pré-determinadas. Recentemente, desenvolveu-se um modelo experimental em ratos no qual é possível simular as alterações nas unidades músculo-tendíneas que acontecem após as roturas extensas e crônicas do manguito rotador observadas na prática clínica. Nesse modelo, é viável reproduzir, mediante a secção completa dos tendões do supraespinal e do infraespinal, atrofia e degeneração gordurosa dos músculos⁴³⁻⁴⁶, alteração da resistência passiva de fibras musculares⁴⁷ e alterações nos parâmetros de marcha^{44,48}. Assim, por meio desse modelo recém-desenvolvido, é possível estudar as características da cicatrização ósteo-tendínea em reparos de roturas realizadas precocemente e tardiamente, sendo que, nos reparos realizados tardiamente, estão presentes alterações degenerativas nas unidades músculo-tendíneas.

Neste estudo, partimos da hipótese de que a qualidade da cicatrização do manguito rotador no modelo animal utilizado está associada à cronicidade da lesão tendínea^{27,45,46,49}, de forma a esperarmos piores resultados nos reparos provenientes de lesões crônicas (reparos tardios) em comparação aos reparos provenientes de lesões agudas (reparos precoces).

1.1. Objetivos

Este estudo tem como objetivos comparar os resultados biomecânicos do tecido cicatricial ósteo-tendíneo formado, bem como os resultados da morfometria óssea da porção proximal do úmero, nos casos de reparos precoces e tardios de roturas extensas do manguito rotador, utilizando-se de um modelo experimental em ratos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. O efeito do tempo de lesão no tratamento cirúrgico das roturas do manguito rotador

Heikel³⁶, em 1968, em um dos primeiros estudos clínicos publicados envolvendo o tratamento cirúrgico das roturas do manguito rotador, sugere que os reparos, quando realizados precocemente, levam a melhores resultados que os reparos realizados tardiamente. Em sua série de 30 casos, sendo 29 deles originados de eventos traumáticos, os pacientes operados em até 60 dias após o aparecimento dos sintomas obtêm melhores resultados que os pacientes operados após seis meses, baseados em critérios que incluem a satisfação do paciente, a dor, a amplitude de movimento e a força para a realização dos movimentos de flexão e abdução ativa.

Basset e Cofield³⁷, em 1983, em um estudo retrospectivo, comparam os resultados dos reparos provenientes de roturas agudas e traumáticas do manguito rotador ocorridas em até três semanas após a lesão; entre três e seis semanas após a lesão; ou entre seis e 12 semanas após a lesão. Após um seguimento médio de sete anos, o grupo de pacientes operados em até três semanas obtêm melhores resultados em comparação aos dois outros grupos, segundo o critério de amplitude de movimento para a abdução ativa. No entanto, a força medida em abdução e em rotação externa é semelhante para todos os grupos.

Warner *et al*³⁸, em 2001, analisam, retrospectivamente, os resultados de 19 pacientes submetidos ao reparo de roturas da porção anterossuperior do manguito rotador realizados por via aberta. Constatam que os reparos realizados em até seis meses a contar do início dos sintomas obtêm resultados superiores quando comparados aos reparos realizados após um ano, baseados na escala de Constant-Murley⁵⁰.

Kreuz *et al*³⁹, em 2005, avaliam, retrospectivamente, os resultados dos reparos de 36 roturas agudas do subescapular, combinadas ou não com roturas do supraespinal, realizados por via aberta. Estabeleceram uma relação inversamente proporcional entre o tempo de lesão até a realização da cirurgia e o os resultados funcionais obtidos pela escala de Constant-Murley.

Namdari *et al*⁴⁰, em 2008, analisam, retrospectivamente, os resultados dos reparos das roturas traumáticas da porção anterossuperior do manguito rotador realizados por via aberta. A partir da análise dos 30 reparos realizados, os autores não identificam qualquer correlação significativa entre o período de duração dos sintomas até a realização da cirurgia e os resultados obtidos, utilizando-se como critérios a escala DASH (*Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand*)⁵¹, a escala SST (*Simple Shoulder Test*)⁵², a amplitude de movimento para elevação ativa e a escala de qualidade de vida SF-36⁵³.

Petersen e Murphy³³, em 2011, avaliam, retrospectivamente, os resultados dos reparos das roturas traumáticas do manguito rotador realizadas entre 1992 e 2002. Dentre os 36 casos selecionados, os autores encontram melhores resultados para os reparos realizados em até 16 semanas da data do evento traumático que originou as lesões em comparação com os reparos realizados após este período, segundo as escalas funcionais ASES (*American Shoulder and Elbow Surgeon*)⁵⁴ e UCLA (*University of California Los Angeles*)⁵⁵, e a amplitude de movimento para elevação ativa. No entanto, dentre os reparos realizados em até 16 semanas da lesão, os autores não encontram diferenças entre os reparos realizados em até oito semanas em comparação aos reparos realizados entre nove e 16 semanas.

Hantes *et al*³¹, em 2011, analisam, retrospectivamente, todos os reparos do manguito rotador provenientes de evento traumático dentro de sua instituição, no período de 2003 a 2007. Dos 39 reparos realizados, os autores demonstram resultados superiores para os reparos realizados em até três semanas após a ocorrência das lesões em comparação aos reparos realizados após este período, considerando as escalas de Constant-Murley e UCLA, bem

como a amplitude de movimento para elevação e abdução ativa. O estudo teve um tempo mínimo de seguimento de 26 meses.

Bjornsson *et al*³², em 2011, avaliam, retrospectivamente, 42 pacientes com roturas traumáticas do manguito rotador submetidos ao reparo cirúrgico. Não encontram diferenças entre os reparos realizados em até três semanas; entre três e seis semanas; e entre seis e 12 semanas da data do evento que originou as lesões, avaliados de acordo com as escalas de Constant-Murley, DASH e WORC (*Western Ontario Rotator Cuff*)⁵⁶. O estudo teve um tempo mínimo de seguimento de 12 meses.

Mukovozov *et al*⁴¹, em 2013, publicam uma revisão sistemática comparando os resultados dos reparos de roturas agudas realizadas precocemente ou tardiamente em relação ao acontecimento da lesão. Os autores dividem os dados em dois grupos: (i) grupo I, para os reparos realizados em até três meses do evento que originou a lesão; e (ii) grupo II, para os reparos realizados após três meses. Os autores não identificam uma janela terapêutica ideal ou um melhor período para que os reparos, quando realizados, levem a melhores resultados clínicos e funcionais. Apesar de os autores demonstrarem uma tendência de que os reparos do grupo I alcançaram melhora mais evidente em relação ao estado inicial, tendo como parâmetro a escala de Constant-Murley, foram os reparos realizados após três meses que alcançaram os melhores resultados finais.

Duncan *et al*⁴², em 2015, por meio de uma análise retrospectiva, identificam um grupo de 20 pacientes com rotura traumática do manguito rotador submetidos ao reparo cirúrgico em até seis meses da data do evento que causou a lesão. Para fins de comparação, os autores selecionam, dentre os pacientes da mesma instituição, um grupo adicional de 20 pacientes pareados pela idade e sexo em relação aos pacientes do primeiro grupo, também com rotura traumática do manguito rotador, mas submetidos ao reparo cirúrgico pelo menos seis meses após a data do evento que originou a lesão. Os autores encontram piores resultados para os reparos realizados após seis meses da lesão, segundo a escala de Oxford⁵⁷. Entretanto, uma análise

adicional nos pacientes do grupo com reparo até seis meses não mostram diferenças entre os reparos realizados em até quatro meses e os reparos realizados entre quatro e seis meses da lesão. O estudo teve um seguimento médio de 10 meses.

2.2. O modelo em ratos para o estudo das lesões do manguito rotador

Soslowsky *et al*⁵⁸, em 1996, comparam as características de 33 animais para identificar o modelo mais apropriado para o estudo das lesões do manguito rotador, e, analisando 34 critérios, elegem o rato como o animal mais adequado. Descrevem o rato como o animal que possui anatomia mais comparável com o ombro humano, apresentando tendões do supraespinal e infraespinal bem desenvolvidos, que passam sob um arco ósseo muito semelhante ao arco coracoacromial humano. Os autores utilizam o modelo animal recém identificado para induzir fatores intrínsecos e/ou extrínsecos, a fim de simular alterações com características histológicas semelhantes às observadas na tendinopatia do manguito rotador em humanos.

Carpenter *et al*⁵⁹, em 1998, utilizam o modelo em ratos para mostrar alterações histológicas e biomecânicas no tendão do supraespinal após induzir fatores intrínsecos e/ou extrínsecos, seguidos de um programa de exercícios em esteira para simular sobrecarga.

Carpenter *et al*⁶⁰, em 1998, analisam as características histológicas e biomecânicas da cicatrização ósteo-tendínea após causar secção completa no tendão supraespinal. Os autores verificam melhora nas características histológicas e biomecânicas da cicatrização com o passar do tempo, mas sem atingir níveis de normalidade mesmo após 12 semanas.

Soslowsky *et al*⁶¹, em 2000, estudam o efeito da sobrecarga, realizada através de programa de exercícios em esteira, sobre o tendão supraespinal. Os ratos submetidos ao regime de sobrecarga apresentam piora significativa das

características histológicas e biomecânicas quando comparados a ratos deixados livres em gaiolas. Os autores sugerem que os dados gerados pelo estudo mostram que a atividade repetitiva e a sobrecarga são fatores etiológicos presentes no desenvolvimento da tendinopatia do manguito rotador.

Thomopoulos *et al*⁶², em 2002, analisam o efeito do coágulo de fibrina adicionado sobre o reparo de roturas agudas do tendão supraespinal. Constatam que os reparos acrescidos do coágulo de fibrina não mostram melhora nos parâmetros histológicos e biomecânicos em comparação aos reparos do grupo controle, verificadas três, seis e 12 semanas após os reparos.

Thomopoulos *et al*⁶³, em 2003, comparam vários regimes de atividade, aplicadas durante o período pós-operatório da cirurgia de secção e reparo imediato do tendão supraespinal, para estudar a cicatrização ósteo-tendínea. Observam que os ratos imobilizados durante o período pós-operatório mostram melhores características histológicas e biomecânicas em comparação aos ratos submetidos à atividade de exercícios em esteira, analisadas duas, oito ou 16 semanas após os reparos.

Gimbel *et al*⁶⁴, em 2004, analisam parâmetros biomecânicos e histológicos do tendão supraespinal após, respectivamente, uma, duas, quatro, oito e 16 semanas da realização da secção desse tendão. Verificam que a desinserção tendínea resulta em piora inicial das características histológicas e biomecânicas, seguida de melhora progressiva. Os autores sugerem que as aderências aos tecidos vizinhos podem levar ao retensionamento da unidade músculo-tendínea do supraespinal, provocando reversão das alterações degenerativas desencadeadas.

Gimbel *et al*⁶⁵, em 2004, estudam a força necessária para reaproximar o tendão do supraespinal até o seu sítio anatômico de inserção junto ao tubérculo maior do úmero, imediatamente ou duas, quatro, nove e 16 semanas após seccioná-lo. Os autores demonstram que quanto maior o tempo entre a lesão e o reparo, maior a tensão necessária para reaproximar o tendão até o seu leito de inserção óssea original.

Barton *et al*⁶⁶, em 2005, estudam as alterações ocorridas no músculo supraespinal ao longo do tempo, após seccionar o seu tendão do úmero. Os autores observam que, nas primeiras semanas que sucedem à lesão, ocorre rápida perda de massa muscular associada à rápido aumento de tecido fibrótico no músculo. No entanto, observa-se que 16 semanas após a lesão, a massa muscular e o tecido fibrótico retornam a níveis normais. Os autores sugerem que esses resultados decorrem devido às aderências que se formam entre o tendão lesionado e os tecidos vizinhos, fazendo com que a tensão retorne na unidade músculo-tendínea, causando a reversão das alterações ocorridas. Os autores, então, concluem que a lesão isolada no tendão do supraespinal não é suficiente para causar alterações duradouras e permanente na unidade músculo-tendínea.

Galatz *et al*²⁵, em 2005, comparam as características histológicas e biomecânicas da cicatrização ósteo-tendínea, bem como a densidade óssea da porção proximal do úmero em ratos submetidos ao reparo imediato ou 28 dias após causar secção completa do tendão supraespinal. Os autores não identificam diferenças entre os reparos precoces e os reparos tardios para a maioria dos parâmetros biomecânicos analisados, incluindo força máxima até a falha, tensão máxima até a falha, rigidez e módulo de elasticidade. O estudo histológico também não mostra alterações significantes na comparação entre os dois grupos. A densidade óssea mostrou-se maior para o grupo submetido ao reparo precoce.

Yokota *et al*⁶⁷, em 2005, analisam a mudança na composição do tendão supraespinal após sua secção cirúrgica. As alterações encontradas na análise imuno-histoquímica foram similares às alterações observadas em estudos envolvendo humanos. Os autores sugerem que, como a qualidade dos tendões é fator primordial para a formação da cicatrização ósteo-tendínea, os dados obtidos explicam, ao menos em parte, as razões pelas quais as lesões crônicas cicatrizam de maneira diferente das lesões agudas.

Cohen *et al*⁶⁸, em 2006, estudam o efeito dos antiinflamatórios não hormonais sobre a histologia e a biomecânica da cicatrização ósteo-tendínea

após o reparo de roturas agudas do tendão supraespinal. Constatam piores resultados nos animais que receberam colecoxibe ou indometacina em comparação ao grupo controle, verificados duas, quatro ou oito semanas após os reparos.

Galatz *et al*⁶⁹, em 2006, estudam características histológicas, parâmetros biomecânicos, síntese de colágeno e fatores de crescimento envolvidos na cicatrização ósteo-tendínea após o reparo de roturas agudas do supraespinal. Mostram que, apesar de ocorrer melhora das características histológicas e biomecânicas com o passar do tempo, os parâmetros analisados diferem significativamente da êntese original mesmo após oito semanas dos reparos.

Galatz *et al*⁷⁰, em 2006, estudam o efeito da nicotina sobre a cicatrização ósteo-tendínea após o reparo de roturas agudas do supraespinal. Mostram cicatrização mais lenta e estruturalmente pior no ratos expostos à nicotina, observada uma, quatro ou oito semanas após os reparos.

Wei *et al*⁷¹, em 2006, analisam o efeito da metilprednisolona sobre a expressão de colágeno em ratos submetidos à secção do tendão infraespinal e em ratos com o manguito rotador íntegro. Os autores não observam alterações significantes entre o grupo submetido à lesão tendínea e o grupo controle quando uma única dose do corticoide é adicionado ao espaço subacromial. Entretanto, para o grupo com o manguito rotador íntegro, o corticoide administrado provoca alterações na expressão de colágeno semelhantes às observadas quando ocorre rotura tendínea.

Gimbel *et al*⁷², em 2007, comparam diferentes regimes de atividades após a secção e reparo imediato do tendão supraespinal. Mostram que o grupo imobilizado obtém melhora das propriedades mecânicas e da organização do colágeno em comparação ao grupo deixado livre em gaiola e ao grupo submetido a regime de exercícios em esteira.

Murray *et al*⁷³, em 2007, avaliam a ação do fator de crescimento CDMP-2 sobre o reparo de roturas agudas do supraespinal. Demonstram que o grupo

exposto à droga tem melhora na histologia e no teste de força até a falha em comparação ao grupo controle, observadas duas, três, quatro ou seis semanas após os reparos.

Würgler-Hauri *et al*⁷⁴, em 2007, estudam a expressão temporal de oito fatores de crescimento envolvidos na cicatrização ósteo-tendínea por até 16 semanas após a secção e reparo imediato do tendão do supraespinal. Constatam aumento na expressão de todos os fatores de crescimento uma semana após da lesão, com o retorno a níveis normais ou indetectáveis após 16 semanas.

Jelinky *et al*⁷⁵, em 2008, investigam a expressão de genes relacionados à tendinopatia do manguito rotador, comparando um grupo de ratos submetido a um protocolo de exercícios em esteira com um grupo de ratos submetido ao mesmo protocolo de exercícios seguido de duas ou quatro semanas de repouso. Mostram que apenas duas semanas de repouso é suficiente para reverter a expressão dos genes estudados para valores normais.

Galatz *et al*⁷⁶, em 2009, estudam a ação da toxina botulínica sobre o reparo de lesões agudas do supraespinal. Constatam efeitos prejudiciais da toxina botulínica, analisando a histologia e propriedades biomecânica da cicatrização ósteo-tendínea, verificados três e oito semanas após os reparos.

Gulotta *et al*⁷⁷, em 2009, estudam o efeito do acréscimo de células tronco mesenquimais sobre o reparo de roturas agudas do supraespinal. Apesar de evidenciar que as células tronco permanecem presentes e metabolicamente ativas no tecido cicatricial, elas não influenciam a estrutura, composição ou força mecânica do reparo após duas ou quatro semanas de cicatrização.

Peltz *et al*⁷⁸, em 2009, avaliam o efeito da mobilização passiva no período pós-operatório após o reparo de roturas agudas do supraespinal. Mostram que a mobilização passiva imediata tem efeitos negativos sobre a amplitude de movimento, mas não influencia a organização do colágeno ou as

propriedades mecânicas do tendão até seis semanas após o procedimento cirúrgico.

Perry *et al*⁷⁸, em 2009, estudam parâmetros de deambulação e amplitude de movimento do ombro, após realizar secção no tendão supraespinal, secção nos tendões supraespinal e infraespinal ou secção nos tendões supraespinal e subescapular. Notam alterações significativas dos parâmetros analisados nos grupos com lesão em comparação ao grupo controle. Observam que as alterações são mais pronunciadas nos grupos em que ocorre rotura em dois dos tendões em comparação ao grupo com rotura em um só tendão. Aferem que as alterações de marcha e da amplitude de movimento permanecem mesmo após 56 dias da lesão.

Bedi *et al*⁷⁹, em 2010, avaliam as características histológicas e biomecânicas da cicatrização ósteo-tendínea entre ratos diabéticos e ratos normoglicêmicos submetidos ao reparo de rotura aguda do supraespinal. Verificam pior qualidade tecidual e menor resistência biomecânica nos ratos diabéticos, observadas uma e duas semanas após os reparos.

Bedi *et al*⁸⁰, em 2010, investigam a ação da doxiciclina, uma droga inibidora de metaloproteinases, sobre o reparo de roturas agudas do supraespinal. Constatam melhora na organização do colágeno e maior resistência mecânica do tecido cicatricial ósteo-tendíneo formado no grupo exposto à droga, em comparação ao grupo controle, verificadas duas ou quatro semanas após os reparos.

Buchmann *et al*⁸¹, em 2010, realizam secção completa no tendão do supraespinal e estudam as características histológicas do músculo supraespinal após três, seis e nove semanas da lesão. Checam atrofia e degeneração gordurosa muscular somente três semanas após a lesão, retornando a níveis normais após seis e nove semanas.

Cadet *et al*²³, em 2010, comparam a densidade óssea da porção proximal do úmero e a resistência biomecânica da êntese do supraespinal entre três grupos de ratos: (i) ratos submetidos a ooforectomia; (ii) ratos

submetidos a ooforectomia combinada à administração do bifosfonado ácido zoledrônico; e (iii) ratos controle. Demonstram maior densidade óssea e maior resistência mecânica nos ratos submetidos à administração dos bifosfonados, inclusive naqueles submetidos a ooforectomia.

Dourte *et al*⁸², em 2010, realizam secção nos tendões do supraespinal e infraespinal e avaliam as propriedades histológicas e biomecânicas de ambos os tendões após quatro, oito ou 16 semanas da lesão. Observam desorganização do colágeno e aumento da celularidade, módulo de elasticidade e rigidez, sendo que tais alterações perduram até a décima sexta semana da lesão. Sugerem, pois, que este modelo de dupla secção tendínea pode ser adequado para entender as alterações que ocorrem nas lesões crônicas do manguito rotador.

Gulotta *et al*⁸³, em 2010, analisam o efeito da administração de células tronco geneticamente modificadas para expressar o gene MT1-MMP, uma metaloproteinase envolvida no desenvolvimento embriológico de tecidos musculoesqueléticos, no reparo de lesões agudas do supraespinal. Os autores apuram maior quantidade de fibrocartilagem e maior resistência biomecânica nos reparos acrescidos da terapia gênica, verificadas duas e quatro semanas após as suturas.

De Castro Pochini *et al*⁸⁴, em 2011, utilizam a imuno-histoquímica e a histologia para estudar o tendão supraespinal de ratos hipertensos submetidos a um protocolo de atividade física em esteira por quatro meses. Verificam aumento do número de mecanorreceptores, bem como alterações teciduais características de tendinopatia nos tendões do grupo submetido ao regime de exercícios em comparação ao grupo controle.

Gulotta *et al*⁸⁵, em 2011, analisam o efeito da administração de células tronco geneticamente modificadas para produzir BMP-13, uma proteína morfogênica óssea envolvida no crescimento e desenvolvimento embriológico de tecidos musculoesqueléticos, no reparo de roturas agudas do supraespinal. Os autores não identificam diferenças entre os grupos, verificadas duas e quatro semanas após os reparos.

Gulotta *et al*⁸⁵, em 2011, estudam o efeito da administração de células tronco geneticamente modificadas para expressar o gene Scx, um fator de crescimento envolvido no desenvolvimento e regeneração tendínea, no reparo de roturas agudas do supraespinal. Os autores observam maior quantidade de fibrocartilagem e maior resistência biomecânica no grupo que foi adicionado células-tronco aos reparos, em comparação ao grupo controle, verificadas duas e quatro semanas após os reparos.

Hettrich *et al*⁸⁶, em 2011, investigam o efeito da toxina botulínica sobre o reparo de roturas agudas do supraespinal. Após quatro semanas do reparo, os autores observam que o grupo submetido à aplicação de toxina botulínica apresenta melhor organização tecidual que o grupo controle. Após oito semanas, o grupo que recebeu toxina botulínica apresenta pior organização tecidual, pior resistência biomecânica e menor densidade óssea na porção proximal do úmero que o grupo controle. Concluem que, apesar de a toxina botulínica ter efeito benéfico inicial, seu efeito final é negativo para a cicatrização ósteo-tendínea.

Hettrich *et al*⁸⁷, em 2011, investigam o efeito do paratormônio sobre o reparo de roturas agudas do supraespinal. Observam que o grupo exposto ao hormônio tem aumento na densidade óssea da porção proximal do úmero e maior formação de fibrocartilagem mineralizada em comparação ao grupo controle, verificadas quatro, oito e 24 semanas após os reparos.

Hsu *et al*⁸⁸, em 2011, realizam secção nos tendões supraespinal e infraespinal e analisam os parâmetros ambulatoriais quatro semanas após as intervenções em três grupos de ratos: (i) os deixados sem reparo; (ii) os submetidos ao reparo apenas do infraespinal; e (iii) e os submetidos ao reparo do supraespinal e infraespinal. Os autores apresentam resultados semelhantes entre os grupos de ratos submetidos às duas modalidades de reparo tendíneo, sendo ambos superiores ao grupo em que não houve reparo.

Itoigawa *et al*⁸⁹, em 2011, estudam os mecanismos moleculares da degeneração gordurosa nos músculos do manguito rotador, após seccionar os tendões supraespinal, infraespinal, subescapular e cabeça longa do bíceps

braquial. No decorrer de 28 dias após as lesões, verificam aumento da expressão dos genes adipogênicos PPAR γ e C/EBP α .

Kim *et al*, em 2011⁹⁰, investigam o efeito da adição de TGF- β 1 ou TGF- β 3 sobre o reparo de roturas agudas do supraespinal. Constatam aumento da produção de colágeno tipo III para o grupo em que foi adicionado TGF- β 1 em comparação ao grupo em que foi adicionado TGF- β 3 e ao grupo controle. Entretanto, os autores não encontram diferenças significativas nos parâmetros biomecânicos entre os grupos submetidos a aplicação de TGF- β 1, TGF- β 3 ou grupo controle, verificados uma e quatro semanas após os reparos.

Liu *et al*⁴⁵, em 2011, avaliam a histologia dos músculos supraespinal e infraespinal após realizar secção nos tendões supraespinal, infraespinal e redondo menor, combinadas ou não à neurotomia do supraescapular. Notam atrofia e degeneração gordurosa significativa duas e seis semanas após as lesões. Observam maior grau de degeneração muscular no grupo ao qual foi associado neurotomia, em comparação ao outro grupo.

Mannava *et al*⁹¹, em 2011, estudam a função muscular *in vivo* do supraespinal, por meio de um teste de força e pela eletroneuromiografia, em três grupos de ratos: (i) ratos controles; (ii) ratos avaliados quatro semanas após sofrer secção completa no tendão supraespinal; e (iii) ratos avaliados 12 semanas após sofrer a mesma lesão. Identificam disfunção muscular em ambos os grupos com rotura tendínea, relacionando-se tal disfunção à maior tensão de pré-carga e maior força para reaproximar os tendões aos seus sítios anatômicos de inserção durante o reparo. Entre os grupos com rotura tendínea, os autores identificam menor capacidade muscular no grupo com maior tempo de lesão.

Manning *et al*⁹², em 2011, analisam o efeito da administração do TGF- β 3 sobre o reparo de roturas agudas do supraespinal. Mostram que a adição do fator de crescimento acelera o processo de cicatrização e leva a melhora das propriedades biomecânicas da êntese quando comparado ao grupo controle, observadas 28 e 56 dias após o reparo.

Beason *et al*⁹³, em 2012, avaliam o efeito de dois tipos de arcabouços, um composto somente por PCL e outro composto por PCL e PEO, adicionados sobre o reparo de roturas agudas do supraespinal, a fim de testar sua receptividade como potencial veículo para a liberação de substâncias. Os autores avaliam que os dois tipos de arcabouços testados são receptivos à infiltração celular, não causam inflamação adicional e não alteram a resistência mecânica dos reparos, em comparação ao grupo controle, avaliados quatro e oito semanas após os procedimentos cirúrgicos.

Beck *et al*⁹⁴, em 2012, estudam a ação do plasma rico em plaquetas (PRP) sobre o reparo de roturas agudas do supraespinal. Apesar de os autores identificarem melhor organização das fibras de colágeno no grupo de ratos no qual houve a adição do concentrado de plaquetas, isto não se traduziu por melhora nas propriedades biomecânicas das amostras, avaliadas uma, duas ou três semanas após os reparos.

Buchmann *et al*⁹⁵, em 2012, estudam o efeito da suplementação de G-CSF e b-FGF, adicionados de forma contínua através de bombas osmóticas, sobre a secção e reparo após três semanas de lesão do tendão supraespinal. Os autores mostram que os grupos submetidos a aplicação dos fatores de crescimento têm melhor remodelamento tendíneo e melhores características teciduais em comparação ao grupo controle, verificado seis semanas após os reparos.

Hapa *et al*, em 2012, estudam o efeito da adição de PRP sobre o reparo de roturas agudas do supraespinal. Constatam que o grupo submetido a aplicação do PRP tem menor inflamação e vascularização em comparação ao grupo controle, verificadas duas e quatro semanas após os reparos. Não foram encontradas diferenças em relação ao estudo biomecânico.

Kim *et al*⁴⁶, em 2012, estudam a histologia muscular e a expressão de genes miogênicos e adipogênicos nos músculos após a secção dos tendões supraespinal e infraespinal, associada ou não a neurotomia do supraescapular. Os autores observam degeneração muscular e aumento da expressão dos genes, verificadas duas, oito e 16 semanas após os procedimentos cirúrgicos.

As alterações observadas são mais pronunciadas nas lesões associadas à neurotomia.

Joshi *et al*⁶⁶, em 2013, investigam os mecanismos moleculares da sinalização da via mTOR na degeneração gordurosa muscular em ratos submetidos a rotura extensa do manguito rotador acrescidos de neurotomia do supraescapular. Os autores identificam os fatores de transcrição SREBP-1 e PPAR χ como envolvidos na degeneração gordurosa.

Yamazaki *et al*⁶⁷, em 2013, analisam a expressão de citocinas inflamatórias e parâmetros de marcha em três grupos de ratos: (i) os submetidos à secção dos tendões supraespinal e infraespinal; (ii) os submetidos à secção seguida de reparo imediato dos mesmos tendões; e (iii) os submetidos apenas à via de acesso cirúrgica. Os autores mostram melhores resultados referente aos parâmetros de marcha no grupo submetido ao reparo tendíneo em comparação ao grupo em que não houve reparo. O grupo sem reparo mostra maior expressão de citocinas inflamatórias em comparação ao grupo submetido apenas à via de acesso cirúrgica e ao grupo submetido ao reparo dos tendões, verificados 21 e 56 dias após as lesões.

Angeline *et al*⁶⁸, em 2014, avaliam a influência da deficiência da vitamina D sobre o reparo de roturas agudas do supraespinal. Demonstram que o grupo de ratos com portadores dessa deficiência tem pior organização do colágeno e menor formação de tecido ósseo quando comparado ao grupo controle. Entretanto, os autores não observam diferenças para os resultados dos estudos microtomográficos e biomecânicos entre os dois grupos, verificados quatro semanas após os reparos.

Beason *et al*⁶⁹, em 2014, estudam a influência dos níveis séricos de colesterol sobre o reparo de roturas agudas do supraespinal. Identificam menor rigidez no grupo com hipercolesterolemia em comparação ao grupo controle, medidas oito semanas após ocorridos os reparos. Não houve diferenças no estudo histológico.

Chechik *et al*¹⁰⁰, em 2014, investigam a influência do meloxicam na cicatrização do manguito rotador, através de um estudo biomecânico e histológico. Realizam secção e reparo imediato do tendão supraespinal e dividem os ratos em três grupos distintos. No primeiro, administram meloxicam por via intraperitoneal nos 10 primeiros dias que se sucedem à cirurgia de reparo. No segundo, administram meloxicam, pela mesma via, entre o décimo e o vigésimo dia após a cirurgia de reparo. No terceiro, não administram nenhuma droga antiinflamatória após a cirurgia de reparo. Os autores identificam menor valor de força máxima até a falha, verificado três semanas após ocorridos os reparos, para os animais do segundo grupo. Não foram encontradas diferenças entre os grupos no estudo histológico.

Dau *et al*¹⁰¹, em 2014, investigam a influência da metilprednisolona sobre o reparo de roturas agudas do supraespinal, através de um estudo biomecânico. Constatam que o grupo submetido a aplicação do corticoide apresenta menor tensão máxima até a falha, em comparação ao grupo controle, avaliadas uma ou três semanas após os reparos. Os autores não identificam diferenças em nenhum dos parâmetros biomecânicos cinco semanas após os reparos.

Ditsios *et al*⁴⁹, em 2014, avaliam a força muscular e características histológicas em três dimensões do tecido cicatricial ósteo-tendíneo formado, oito semanas após seccionar os tendões do supraespinal e infraespinal. Constatam redução da força muscular em 30% para o supraespinal e em 35% para o infraespinal em relação a controles íntegros pareados pelo peso e idade. O estudo histológico indica maior degeneração muscular e infiltração gordurosa no grupo que foi exposto à rotura tendínea em comparação ao grupo controle.

Dolkart *et al*¹⁰², em 2014, pesquisam o efeito da aplicação de uma única dose de PRP ao reparo de roturas agudas do supraespinal, através de um estudo biomecânico. Observam que o grupo submetido a aplicação do concentrado de plaquetas obtém maior valor de força máxima até a falha em comparação ao grupo controle, verificadas três semanas após o reparo.

Ficklscherer *et al*¹⁰³, em 2014, investigam se o preparo do leito de inserção tendínea na porção proximal do úmero altera os resultados no reparo do manguito rotador em ratos. Para isso, realizam secção e reparo imediato do tendão supraespinal e preparam o sítio de inserção tendínea no úmero de três maneiras diferentes: (i) realizando a decorticação óssea por meio de uma broca a motor até encontrarem uma superfície sangrante; (ii) retirando os tecidos moles através de uma eletrocautério; ou (iii) deixando a superfície óssea inalterada. Os autores encontram piores resultados histológicos e biomecânicos no grupo preparado com a eletrocautério, em relação aos demais grupos.

Fox *et al*¹⁰⁴, em 2014, estudam o efeito da administração de fleroxacina, um antibiótico da classe das fluorquinolonas, no reparo de roturas agudas do supraespinal. Apresentam maior força e tensão máxima até a falha para os reparos do grupo controle em comparação ao grupo exposto ao antibiótico.

Killian *et al*¹⁰⁵, em 2014, comparam o reparo de imediato com o reparo tardio de roturas extensas do manguito rotador, as quais envolviam os tendões supraespinal e infraespinal. Os autores não encontram diferenças, analisando a histologia, as propriedades mecânicas ou a morfometria óssea entre os reparos precoces e tardios, mas estabelecem uma relação entre a qualidade do reparo e o tamanho da falha formada entre o tendão e o sítio de inserção óssea.

Kovacevic *et al*¹⁰⁶, em 2014, avaliam a influência da aplicação do fator de crescimento PDGF-BB recombinante em um arcabouço de colágeno, no reparo de roturas agudas do manguito rotador. Os autores mostram maior angiogênese e proliferação celular no grupo exposto ao fator de crescimento em comparação ao grupo controle, cinco dias após os reparos. Todavia, após quatro semanas, observa-se no grupo controle melhores propriedades biomecânicas em comparação ao grupo exposto ao fator de crescimento. Os autores concluem que o arcabouço de colágeno tem efeitos prejudiciais para a cicatrização do manguito rotador, superando um eventual efeito benéfico do fator de crescimento utilizado.

Liu *et al*¹⁰⁷, em 2014, apresentam um estudo acerca do aumento da expressão do TGF- β no músculo supraespinal em ratos submetidos a lesão extensa do manguito rotador associado a aplicação de toxina botulínica. Os autores evidenciam uma relação direta entre a expressão do fator de crescimento TGF- β e o desenvolvimento de fibrose, atrofia e degeneração gordurosa muscular.

Mora *et al*¹⁰⁸, em 2014, avaliam o efeito da aplicação de células tronco mesenquimais no reparo de roturas agudas do tendão supraespinal. Os autores não identificam diferenças entre o grupo exposto à terapia gênica e o grupo controle, considerando parâmetros dos estudos histológico e biomecânico, verificados duas e quatro semanas após os reparos.

Plate *et al*¹⁰⁹, em 2014, investigam o efeito da idade dos animais sobre a cicatrização do manguito rotador, através de um estudo biomecânico e histológico. Comparam o reparo de lesões agudas do supraespinal em ratos com oito e 24 meses de idade. Os autores verificam maior força máxima até a falha e melhor organização de fibroblastos e colágeno no grupo de ratos jovens em comparação ao grupo de ratos idosos, observados oito semanas após os reparos.

Reuther *et al*¹¹⁰, em 2014, após submeter ratos a um protocolo de exercícios para induzir tendinopatia, realizam secção no tendão supraespinal ou secção nos tendões supraespinal e infraespinal. Após as cirurgias que causaram as roturas, os autores submetem os ratos novamente ao mesmo regime de exercícios realizados antes das lesões e investigam as características da marcha, bem como realizam estudo histológico e testes biomecânicos envolvendo a cartilagem articular da glenoide e os tendões da cabeça longa do bíceps braquial e do subescapular. Os autores identificam alteração mais pronunciada na marcha e nas propriedades estruturais da cartilagem e do tendão do subescapular nos ratos submetidos à dupla secção tendínea. Concluem que o rompimento da força de balanço anteroposterior do manguito rotador, composto pelo tendão do subescapular na porção anterior e

pelos tendões do infraespinal e redondo menor na porção posterior, leva a alterações na função do ombro e a lesão articular.

Sato *et al*⁴⁷, em 2014, estudam a biomecânica passiva de fibras e feixes musculares individuais nos músculos do manguito rotador, após submeter os ratos à secção dos tendões supraespinal e infraespinal, combinada ou não à aplicação de toxina botulínica. Oito ou 16 semanas após produzir as lesões, os autores identificam maior rigidez muscular e maior produção de matriz extracelular nas fibras musculares individuais dos grupos submetidos à lesão tendínea e à lesão tendínea associada a aplicação de toxina botulínica, em comparação ao grupo controle. As alterações observadas são mais acentuadas no grupo em que foi adicionado toxina botulínica.

Buchmann *et al*¹¹¹, em 2015, testam inicialmente *in vitro* a eficácia da liberação contínua do fator de crescimento G-CSF através de vesículas de fosfolípedes em gel. Após comprovarem a eficácia de liberação da droga pelas vesículas por até quatro semanas, os autores realizam um estudo *in vivo* ao qual acrescentam essas vesículas ao reparo de roturas crônicas do tendão supraespinal. Após seis semanas do procedimento de reparo tendíneo, os autores verificam melhora nos parâmetros histológicos e biomecânicos do tecido cicatricial no grupo de ratos expostos ao fator de crescimento em comparação ao grupo controle.

Chen *et al*¹¹², em 2015, estudam o efeito da adição de células-tronco mesenquimais humanas sobre a tendinopatia do manguito rotador. Nesse estudo, células tronco são adicionadas ao espaço subacromial em um modelo de tendinopatia do manguito rotador desencadeado através da aplicação de colagenase bacteriana sobre os tendões. Os autores aferem melhora dos parâmetros histológicos e biomecânicos no grupo em que foi adicionado células-tronco em comparação ao grupo controle.

Davies *et al*⁴³, em 2015, comparam o efeito causado pela lesão tendínea combinada à lesão neurológica entre os membros anteriores e posteriores do rato, estudando mecanismos moleculares e cortes histológicos. Seis semanas após as lesões, os autores não observam no músculo

gastrocnêmio o grau de degeneração gordurosa e o aumento das citocinas inflamatórias observadas no músculo supraespinal. Concluem que os membros anteriores do rato são mais propícios à degeneração que os membros posteriores, o que pode explicar os maus resultados obtidos após o reparo de lesões crônicas do manguito rotador em comparação a outras lesões musculoesqueléticas.

Davis *et al*¹¹³, em 2015, pesquisam o percentual de fibras musculares lesadas e da atrofia muscular desenvolvida após o reparo de roturas agudas e crônicas do tendão supraespinal. Constatam até 90% de lesão das fibras musculares na porção distal do supraespinal, acometendo tanto os reparos das roturas agudas quanto os reparos das roturas crônicas, sendo tais alterações mais pronunciada nas lesões crônicas. Os autores também observam 35% de perda de massa muscular no grupo com roturas crônicas quando comparado ao grupo controle.

Davis *et al*, em 2015, averiguam o papel da sinvastatina na proteção muscular após roturas extensas do manguito rotador. Os pesquisadores apuram que o grupo em que foi administrado sinvastatina obtém aumento da força muscular e alteração da expressão de genes envolvidos na inflamação, fibrose e regeneração, em comparação ao grupo controle, verificadas quatro semanas após os reparos.

Guellioni *et al*¹¹⁴, em 2015, avaliam o efeito da administração de metilprednisolona no espaço subacromial de ratos com o manguito rotador íntegro. Verificam que o corticoide utilizado alterou negativamente, de maneira dependente da dose, a resistência mecânica do supraespinal e a histologia da êntese.

Gumucio *et al*¹¹⁵, em 2015, estudam o efeito da aplicação de células-tronco provenientes do tecido estromal vascular humano em ratos imunodeficientes submetidos ao reparo de rotura crônica do supraespinal. Descobrem diminuição em 40% na fibrose no músculo supraespinal dos ratos que receberam essas células adjuvantes em relação ao grupo controle. Os autores não encontram diferenças com relação à produção de força, verificada

através contractilidade de fibras musculares, ou à degeneração gordurosa nos músculos acometidos.

Kabuto *et al*¹¹⁶, em 2015, testam a eficácia da liberação contínua de BMP-7 através de uma lâmina gelatinosa de hidrogel. Após comprovar a eficácia da liberação da droga por até três semanas, os autores realizam um experimento subsequente ao qual acrescentam essas lâminas gelatinosas ao reparo de roturas agudas do supraespinal. Oito semanas após os reparos, os autores verificam melhora nos parâmetros histológicos do tecido cicatricial ósteo-tendíneo no grupo de ratos exposto ao fator de crescimento em comparação ao grupo controle.

Killian *et al*²⁷, em 2015, comparam reparos precoces com reparos tardios de roturas extensas do manguito rotador. Nos reparos tardios, os autores, além de deixar as unidades músculo-tendíneas degenerando por oito semanas, também aplicam toxina botulínica aos músculos no momento do reparo. Os autores mostram melhores propriedades biomecânicas e melhores parâmetros de morfometria óssea nos reparos precoces em comparação aos reparos tardios, verificadas oito semanas após os reparos.

Lee *et al*¹¹⁷, em 2015, avaliam o efeito da administração de metilprednisolona no espaço subacromial em um modelo de rotura aguda do manguito rotador. Na fase inicial da cicatrização, os pesquisadores assistem a alterações significativas na composição do colágeno e na síntese de proteínas da matriz extracelular no grupo em que foi adicionado o corticoide, em comparação ao grupo controle. No entanto, a partir de duas semanas, a análise histológica é semelhante entre os dois grupos.

Li *et al*¹¹⁸, em 2015, apuram o efeito da administração de células tronco geneticamente modificadas para inibir a expressão de TGIF1, um fator de crescimento que atua negativamente na condrogênese, no reparo de roturas agudas do supraespinal. Os autores demonstram maior quantidade de proteínas condrogênicas e maior resistência biomecânica nos reparos acrescidos do tratamento com essa terapia gênica, em comparação ao grupo controle.

Liu *et al*¹¹⁹, em 2015, em um primeiro experimento, realizam uma rotura extensa no manguito rotador para estudar a expressão de proteínas morfogênicas ósseas. Observam aumento na expressão de BMP-14 duas semanas e de BMP-7 duas e quatro semanas após as lesões. Os pesquisadores realizam um experimento adicional ao qual administram um inibidor de proteínas morfogênicas ósseas por via peritoneal a um outro grupo de ratos submetidos ao mesmo tipo de lesão. No grupo que foi administrado o inibidor de proteínas morfogênicas, foi observada menor atrofia muscular e menor índice de degeneração gordurosa nos músculos acometidos, em comparação ao grupo controle.

Maman *et al*¹²⁰, em 2015, investigam o efeito da aplicação de metilprednisolona no espaço subacromial. Aplicam uma ou três doses do corticoide ou de soro fisiológico em ratos submetidos à secção do tendão supraespinal ou em ratos com o manguito rotador íntegro. Entre os grupos com o manguito rotador íntegro, observam piora nos parâmetros de resistência e força máxima até a falha, bem como menor densidade óssea do úmero, no grupo submetido a três aplicações de metilprednisolona, em comparação aos demais grupos. Entre os grupos com o manguito rotador lesionado, observam menor força máxima até a falha no grupo submetido a três aplicações do corticoide, em comparação aos demais grupos.

Ross *et al*¹²¹, em 2015, pesquisam a respeito do efeito da administração de G-CSF sobre o reparo de roturas agudas do supraespinal. Identificam maior celularidade e menor densidade óssea na porção proximal do úmero no grupo exposto ao fator de crescimento em comparação ao grupo controle. Não são observadas diferenças na avaliação biomecânica ou nas imagens da ressonância magnética.

Seto *et al*¹²², em 2015, estudam a presença de catepsinas, uma família de proteases lisossomais envolvidas na degeneração tecidual, sobre os tendões do manguito rotador de ratos submetidos a um regime de exercícios por quatro ou oito semanas. Os autores identificam maiores quantidades

dessas proteases nos ratos submetidos ao regime de sobrecarga por exercícios em comparação a ratos deixados livres em gaiolas.

Sevivas *et al*⁴⁴, em 2015, analisam a histologia muscular e parâmetros comportamentais em ratos submetidos a rotura extensa do manguito rotador. Para isso, dividem os animais do estudo em quatro grupos: os submetidos à secção no tendões supraespinal e infraespinal no ombro esquerdo, os submetidos à secção dos mesmos tendões no ombro direito, os submetidos a secção dos mesmos tendões em ambos os ombros e controles. Os autores apuram maior quantidade de adipócitos, degeneração gordurosa e atrofia muscular nos grupos submetidos à secção tendínea, sendo tais alterações mais pronunciadas no grupo com lesão bilateral em comparação ao grupo controle. De forma semelhante, os parâmetros comportamentais apresentam-se mais alterados nos grupos com lesão tendínea em relação ao grupo controle.

Tokunaga *et al*¹²³, em 2015, avaliam a eficácia da liberação contínua de PDGF-BB, através de uma lâmina gelatinosa de hidrogel, aplicada sobre o reparo de roturas agudas do supraespinal. Após 12 semanas do reparo, os autores verificam melhora nos parâmetros histológicos e biomecânicos do tecido cicatricial ósteo-tendíneo formado no grupo exposto ao fator de crescimento em comparação ao grupo controle.

Tucker *et al*¹²⁴, em 2015, avaliam a influência da tendinopatia sobre o reparo agudo do manguito rotador, através da análise histológica e biomecânica. Utilizam dois grupos de ratos, um grupo submetido a regime de sobrecarga de exercícios previamente à cirurgia, enquanto no outro grupo os animais permaneciam soltos na gaiola. As análises, realizadas uma e quatro semanas após o reparo, não demonstram diferenças nos parâmetros analisados. Concluem que a indução da tendinopatia previamente à realização do reparo de rotura aguda do manguito rotador é desnecessária nesse modelo animal.

Yamaguchi *et al*¹²⁵, em 2015, analisam o efeito da aplicação no espaço glenoumeral da dexametasona ou de ácido hialurônico sobre a melhora dos parâmetros da marcha e na sensação dolorosa em ratos submetidos a roturas

extensas do manguito rotador. Os autores observam melhora nos parâmetros da marcha e menor expressão do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (um marcador de dor), em ratos nos quais foram administrados dexametasona ou ácido hialurônico no espaço glenoumeral, em relação a um grupo controle. Não foram encontradas diferenças entre os grupos aos quais foram administrados dexametasona ou ácido hialurônico.

Zhao *et al*,¹²⁶ em 2015, estudam o efeito da adição de dois tipos de arcabouços de polímeros, um composto de ácido polilático puro e outro composto de ácido polilático associado a gelatina, aos reparos de roturas crônicas do tendão supraespinal. Os autores dividem os ratos em três grupos: ratos em cujos reparos foram implantados arcabouços de ácido polilático, ratos em cujos reparos foram implantados arcabouços de ácido polilático associado a gelatina e ratos submetidos a reparos simples. Os autores mostram biocompatibilidade e biodegradabilidade adequadas para ambos os arcabouços utilizados, sendo que os melhores resultados, tendo como parâmetros os estudos histológico e biomecânico, foram observados no grupo em que foi implantado o arcabouço de ácido polilático associado à gelatina.

3. MÉTODOS

3.1. Aprovação pelo Comitê de Ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número 021/14 (Anexo A).

3.2. Desenho do estudo

Foram avaliados 30 ratos machos da raça Wistar (*Rattus norvegicus*), provenientes do Centro de Bioterismo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os animais foram separados aleatoriamente, formando três grupos e seis subgrupos, conforme ilustrado na figura 1.

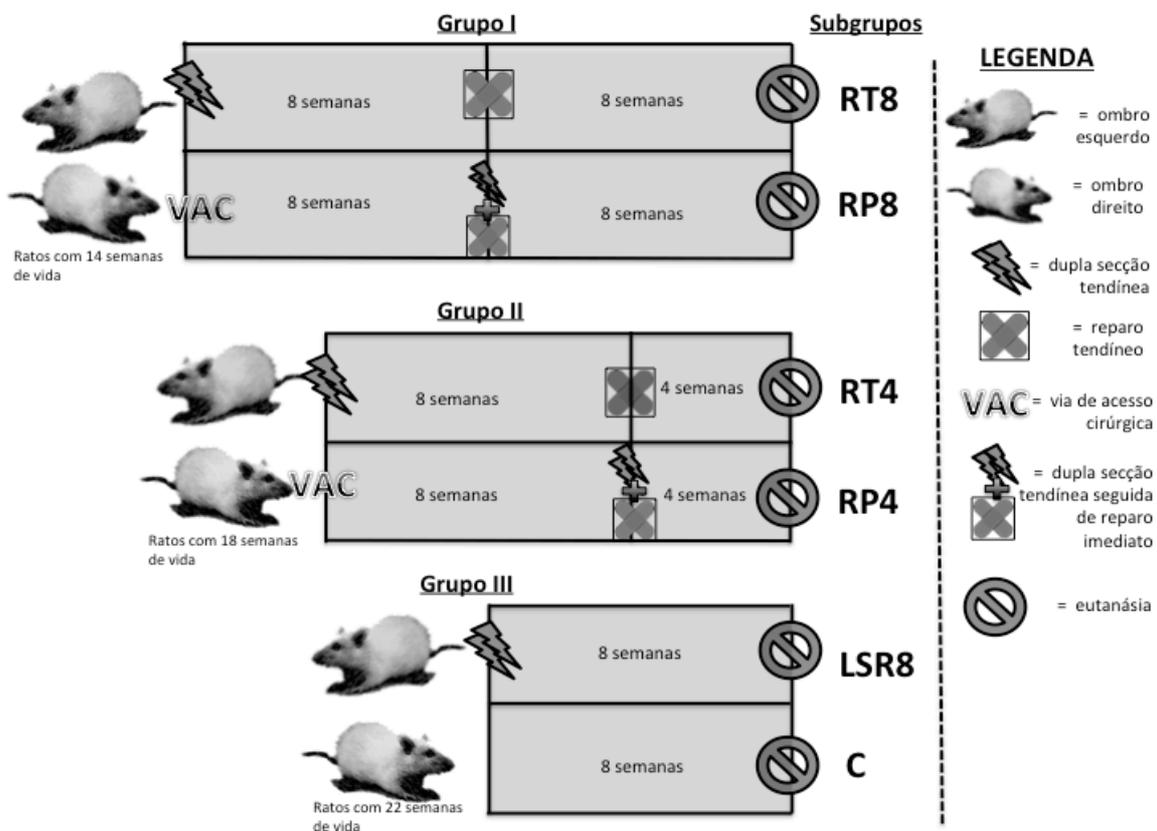


Figura 1 - Figura esquemática do desenho do estudo mostrando os grupos e subgrupos (RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização; C: controle)

3.2.1. Grupo I

No momento inicial, 11 ratos com 14 semanas de vida e peso variando entre 415 e 465 gramas foram submetidos à secção dos tendões supraespal e infraespal no membro anterior esquerdo (cirurgia 1), e, no mesmo tempo cirúrgico, foi realizada apenas a via de acesso cirúrgica no membro anterior direito (cirurgia 2). A via de acesso cirúrgica foi realizada a fim de que a agressão cirúrgica causada pela via de acesso não fosse uma variável de confusão.

Oito semanas após as cirurgias 1 e 2, os animais desse grupo foram submetidos a novos procedimentos cirúrgicos nos membros anteriores. No lado esquerdo, os tendões supraespinal e infraespinal previamente seccionados foram identificados e cirurgicamente reparados junto ao tubérculo maior do úmero (cirurgia 3). No ombro direito, os tendões supraespinal e infraespinal foram seccionados e imediatamente reparados (cirurgia 4).

Oito semanas após os reparos, os animais foram submetidos à eutanásia e congelados a uma temperatura de -20 °C.

Ao final do período de experimentação, a partir do grupo I formaram-se os seguintes subgrupos:

- **Ia) Reparo tardio com oito semanas de cicatrização (RT8)**, formado pelos ombros esquerdos dos ratos; e,
- **Ib) Reparo precoce com oito semanas de cicatrização (RP8)**, formado pelos ombros direitos dos ratos.

3.2.2. Grupo II

No momento inicial, 11 ratos com 18 semanas de vida e peso variando entre 495 e 525 gramas foram submetidos à cirurgia 1 (secção dos tendões do supraespinal e infraespinal) nos ombros esquerdos e à cirurgia 2 (via de acesso cirúrgica) nos ombros direitos.

Após oito semanas, assim como realizado nos animais do grupo I, os ratos foram submetidos à cirurgia 3 (reparo tardio dos tendões supraespinal e infraespinal) nos ombros esquerdos e à cirurgia 4 (secção e reparo imediato dos tendões supraespinal e infraespinal) nos ombros direitos.

Quatro semanas após os reparos, os animais foram submetidos à eutanásia e congelados a uma temperatura de -20 °C.

Ao final do período de experimentação, a partir do grupo II formaram-se os seguintes subgrupos:

- **IIa) Reparo tardio com quatro semanas de cicatrização (RT4)**, formado pelos ombros esquerdos dos ratos; e,
- **IIb) Reparo precoce com quatro semanas de cicatrização (RP4)**, formado pelos ombros direitos dos ratos.

3.2.3. Grupo III

No momento inicial, oito ratos com 22 semanas de vida e com peso variando entre 520 e 565 gramas foram submetidos à cirurgia 1 (secção dos tendões do supraespinal e infraespinal) nos ombros esquerdos. Os ombros direitos não foram abordados.

Após oito semanas, os animais foram submetidos à eutanásia e congelados a uma temperatura de -20 °C.

Ao final do período de experimentação, a partir do grupo III formaram-se os seguintes subgrupos:

- **IIIa) Lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização (LSR8)**, formado pelos ombros esquerdos dos ratos; e,
- **IIIb) Controle (C)**, formado pelos ombros direitos dos ratos.

3.3. Manutenção dos animais

Após adquiridos do Centro de Bioterismo, os ratos foram mantidos no Laboratório de Investigação Médica do Sistema Músculo-Esquelético (LIM-41) do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital da Clínicas da Faculdade

de Medicina da Universidade de São Paulo. Os ratos foram identificados por meio de marcação numérica na orelha direita, acondicionados em gaiolas com dois ou três animais cada uma, em ambiente climatizado, sob condições de higiene, alimentação e hidratação adequadas.

Antes e após os procedimentos cirúrgicos, os animais foram deixados livremente nas gaiolas, sem imobilização e com água e ração oferecidos *ad libitum*. Os cuidados peri-operatórios foram administrados por técnicos capacitados do laboratório.

3.4. Anestesia e analgesia

Antes da realização dos procedimentos cirúrgicos e da eutanásia, a ração animal e a água foram retiradas por oito a 12 horas. Para a anestesia, cada animal recebeu 10mg/kg de xilazina e 50mg/kg de cetamina por via intraperitoneal, 30 minutos antes de cada procedimento. Os reflexos palpebral e pupilar foram usados como referência para monitorar os animais. Quando necessário, um terço da dose inicial das drogas foi novamente administrada para manutenção da anestesia. Para analgesia pós-operatória, administrou-se por via intramuscular meloxicam, na dose de 2 mg/kg, uma vez ao dia por cinco dias; e cloridrato de tramadol, na dose de 0,5mg/kg, duas vezes ao dia, por três dias ¹²⁷.

3.5. Técnica cirúrgica

Conforme já indicado no item 3.2 acima, os animais foram submetidos a até quatro diferentes cirurgias, dependendo do respectivo grupo. Cada uma das cirurgias será melhor detalhada a seguir.

3.5.1. Cirurgia 1: secção dos tendões

Após a anestesia, foi realizada tricotomia nos membros anteriores e o animal posicionado em decúbito lateral direito. Em seguida, foi realizada a antissepsia com solução de clorexidina alcoólica a 4%, e uma incisão longitudinal de 2,5 cm foi feita na topografia do ombro esquerdo, expondo sua musculatura superficial. O músculo deltóide foi desinserido da porção lateral do acrômio por meio de um eletrocautério (modelo AA01, Bovie Medical Corporation, EUA), expondo a articulação glenoumeral. Após identificados, os tendões do supraespinal e infraespinal eram seccionados rente à inserção umeral com o uso de uma lâmina de bisturi número 11, e demarcados por um fio de sutura de prolipropileno 5-0 (Prolene, Ethicon, EUA), cuja finalidade era facilitar a identificação dos tendões para a futura cirurgia de reparo. Após a dupla tenotomia, foi realizado o fechamento da incisão por planos, e o animal reposicionado em decúbito lateral esquerdo e preparado para a cirurgia 2.

3.5.2. Cirurgia 2: via de acesso cirúrgica

Após o reposicionamento do animal em decúbito lateral esquerdo, e feita a antissepsia, a mesma via de acesso da cirurgia 1 foi realizada no ombro direito. No entanto, nesta cirurgia, os tendões do supraespinal e infraespinal foram apenas visualizados e não abordados, e a incisão, em seguida, fechada da mesma forma descrita na cirurgia 1.

3.5.3. Cirurgia 3: reparo tardio dos tendões

Passadas oito semanas das cirurgias 1 e 2, os animais foram novamente anestesiados, tricotomizados e posicionados. Para a cirurgia 3, foi realizada a mesma via de acesso descrita para a cirurgia 1. O tecido cicatricial da região subacromial formado em função da cirurgia prévia foi excisado e os cotos dos tendões do supraespinal e infraespinal foram identificados. Os sítios originais de inserção dos tendões do supraespinal e infraespinal junto à porção proximal do úmero foram desbridados e a fibrocartilagem presente foi retirada com o uso de uma lâmina de bisturi nº11 e de uma broca circular movida a motor. Em seguida, um túnel ósseo foi realizado na porção proximal do úmero, utilizando uma broca de 0,5 mm de diâmetro, no sentido anteroposterior. Dois fios de polipropileno 5-0, um para cada tendão, foram utilizados para o reparo dos tendões do supraespinal e infraespinal, no qual foi utilizada a técnica de sutura de Mason-Allen modificada^{128,129}. De acordo com a técnica utilizada, os fios de sutura foram passados pelos tendões, para em seguida serem passados por dentro do túnel ósseo e amarrados. Após amarrados, os tendões se reaproximavam dos seus sítios de inserção original junto ao úmero, permanecendo as áreas de contato dos dois tendões reparados independentes entre si. Em seguida, a incisão foi fechada e o animal reposicionado e preparado para a cirurgia 4 .

3.5.4. Cirurgia 4: secção e reparo imediato dos tendões

Imediatamente após a cirurgia 3, uma vez reposicionados, os animais foram submetidos à mesma via de acesso realizada para a cirurgia 2. Os tendões do supraespinal e infraespinal foram seccionados próximos às inserções ósseas por uma lâmina de bisturi nº 11. Na sequência, após desinseridos, os tendões foram reparados junto aos seus leitos originais

utilizando-se a mesma técnica cirúrgica realizada para a cirurgia de reparo tardio dos tendões (cirurgia 3).

3.6. Eutanásia dos animais da experimentação

Ao final do período de experimentação, os animais foram submetidos à eutanásia através da administração de fenobarbital por via intraperitoneal na dose de 140mg/kg.

Após a eutanásia, os animais foram congelados a uma temperatura de -20 °C até o momento da dissecação.

3.7. Preparo das amostras

Para o preparo das amostras, os animais foram descongelados em temperatura ambiente por 24 horas e, em seguida, seus ombros foram submetidos à dissecação. O úmero de cada ombro foi dissecado por inteiro, bem como as inserções dos tendões do supraespinal e do infraespinal, e suas respectivas unidades músculo-tendíneas.

A continuidade entre os tendões do supraespinal e do infraespinal com seus respectivos sítios de inserção na porção proximal do úmero foram analisadas.

No caso de algum tendão ter cicatrizado de forma retraída, a distância entre o coto tendíneo e seu respectivo local de inserção óssea foi medido por meio um paquímetro digital. Os espécimes foram cuidadosamente dissecados de forma a manter o tecido cicatricial e a continuidade da inserção tendínea.

Uma vez concluída a dissecação dos ombros, os espécimes foram embalados em compressas de gaze umedecidas com solução de NaCl a 0,9%, e armazenados em temperatura de 4 °C, até que fossem submetidos à análise microtomográfica e aos testes biomecânicos. O período entre a dissecação e os testes durou, no máximo, cinco dias.

3.8. Estudo microtomográfico

A análise da morfometria óssea e a aferição da área de secção transversal dos tendões, realizadas através da microtomografia, seguiu o seguinte protocolo: para a preparação, os espécimes contendo o úmero e as unidades músculo-tendíneas correspondentes ao supraespinal e infraespinal foram posicionados no interior de um cilindro plástico com 1,2 cm de diâmetro, envolvidos por uma compressa de gaze umedecida com solução de NaCl a 0,9%, com um pedaço de isopor de 0,5 cm de comprimento, por 0,3 cm de largura, e 0,1 cm de espessura separando as inserções dos tendões entre si. As porções musculares do supraespinal e infraespinal, localizadas na porção superior do tubo plástico, foram tracionadas com fios de nylon 5-0 (Ethilon, Ethicon, EUA), de forma a manter os tendões, localizados inferiormente em relação ao tubo plástico, numa posição paralela ao eixo do úmero.

Uma vez preparadas as amostras, cada tubo plástico foi colocado em uma posição vertical na base rotatória do microtomógrafo, restando prontas para a análise.

Para a análise, utilizou-se um microtomógrafo computadorizado (SkyScan 1174, Bruker, Bélgica) com uma resolução de 50 µm a 100kV e 590ms de tempo de integração. O estudo da morfometria óssea foi realizado adotando-se um volume de interesse abrangendo aproximadamente 2,5mm do eixo longitudinal da epífise proximal do úmero, proximal à placa fisária e excluindo-se o osso cortical. Esse volume de interesse incluía o local de inserção dos tendões do supraespinal e infraespinal.

Os parâmetros volume ósseo trabecular (BV/TV), espessura das trabéculas (Tb.Th), número de trabéculas (Tb.N.) e separação das trabéculas (Tb.Sp) foram medidos utilizando-se o programa do fabricante.

A análise microtomográfica também serviu para medir a área de secção transversal dos tendões supraespinal e infraespinal. A área de secção transversal foi calculada como a menor área transversal de cada tendão, medida o mais próximo do local de inserção óssea e do ponto da separação dos tendões entre si. A medida da área de secção transversal serviu o cálculo da tensão máxima até a falha e módulo de elasticidade.

3.9. Estudo biomecânico

Para a realização do estudo biomecânico utilizou-se uma máquina universal de ensaios mecânicos (modelo 3344, Instron, EUA), com uma célula de carga de 500N.

As peças foram preparadas da seguinte forma: a epífise umeral era amarrada junto à diáfise por um fio de aço de 0,4 mm de espessura (com a finalidade de evitar que a falha ocorresse na placa fisária durante os testes mecânicos) e o tecido muscular do supraespinal e infraespinal foi retirado por uma mini-cureta. Os fios de sutura usados para os reparos cirúrgicos foram cortados e retirados, e o úmero foi fixado em sua porção distal, em um tubo plástico cilíndrico com 2 cm de diâmetro por meio de polimetilmetacrilato. Os locais exatos nos quais os tendões do supraespinal e infraespinal inseriam-se no úmero foram demarcados por meio de tinta para carimbo de cor azul.

Os tendões supraespinal e infraespinal, separados entre si, foram presos, um por vez, à célula de carga através de uma presilha compressiva (modelo FC-20, Imada, EUA), a qual comprimia uma região correspondente a 10 mm do comprimento longitudinal do tendão a ser testado. A compressão exercida entre as pás da presilha compressiva foi regulada por meio de um

parafuso a ela acoplado, que foi padronizado para ser apertado até atingir um torque de 20 N.cm.

O tubo plástico (unido ao úmero) foi conectado à parte fixa da máquina de testes por meio de um dispositivo mecânico que permitiu posicionar o úmero de acordo com o teste a ser realizado, sempre alinhando o tendão ao eixo de movimento da parte móvel da máquina de ensaios. Para os testes referentes aos tendões do supraespinal, o eixo longitudinal do úmero foi alinhado em uma posição paralela ao eixo de movimento da parte móvel da máquina (Figuras 2 e 3).

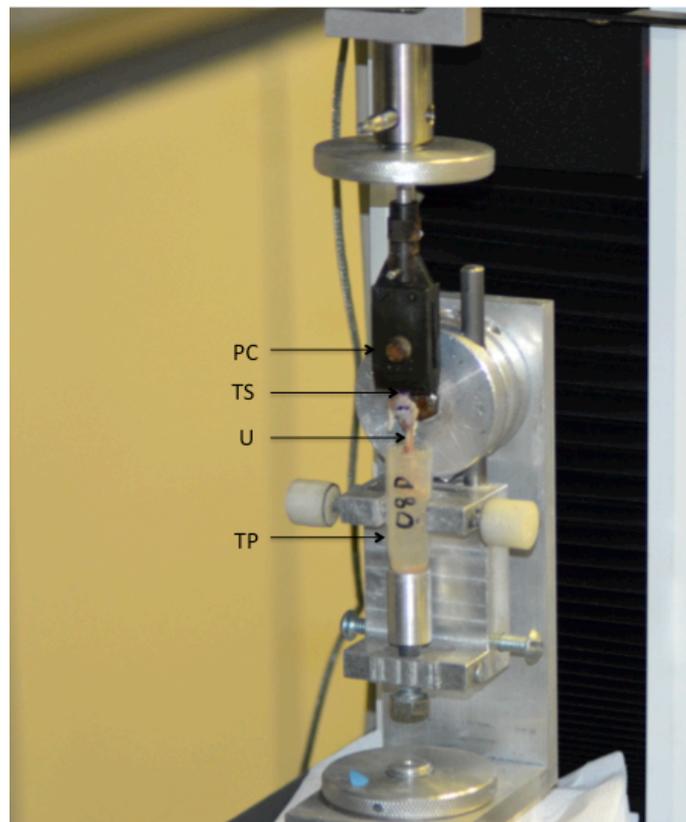


Figura 2 - Posicionamento de amostra durante a realização de teste biomecânico para o tendão supraespinal (PC: presilha compressiva; TS: tendão supraespinal; U: úmero; TP: tubo plástico)

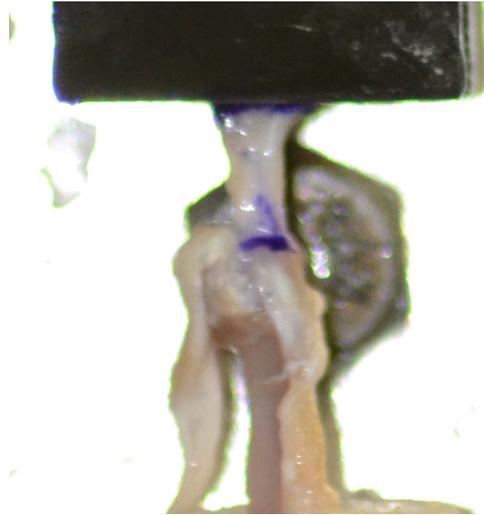


Figura 3 - Detalhe do posicionamento do tendão supraespinal durante a realização de teste biomecânico

Para os ensaios referentes ao tendão infraespinal, os úmeros esquerdos eram angulados em 45° no sentido anti-horário, e os úmeros direitos angulados em 45° no sentido horário (Figuras 4 e 5).

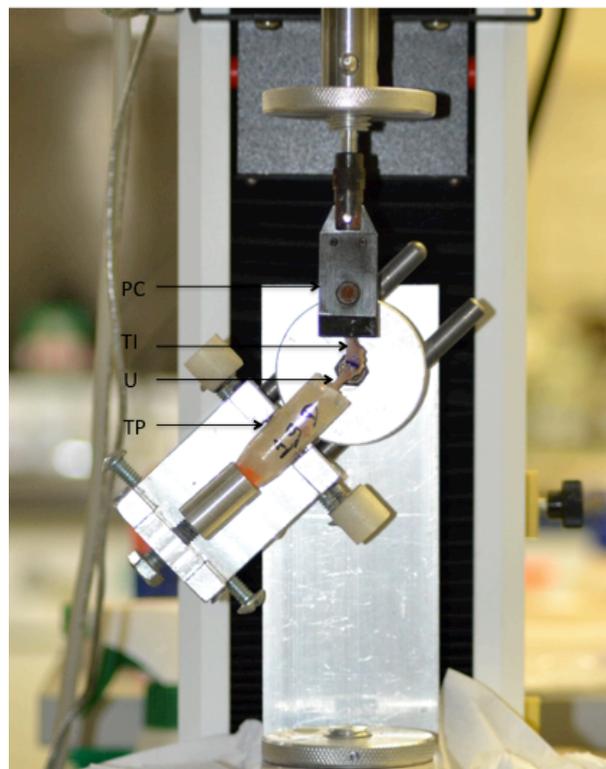


Figura 4 - Posicionamento de amostra durante a realização de teste biomecânico para o tendão infraespinal do lado direito (PC: presilha compressiva; TI: tendão infraespinal; U: úmero; TP: tubo plástico)

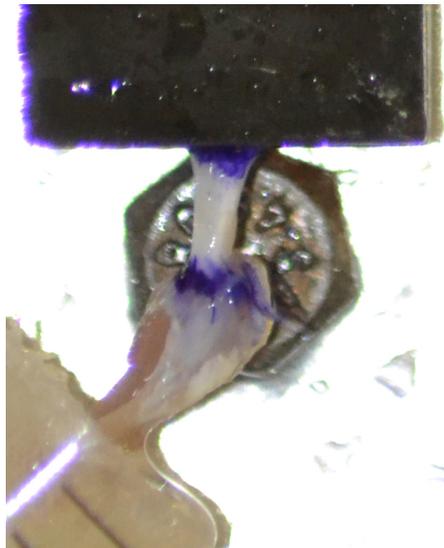


Figura 5 - Detalhe do posicionamento do tendão infraespinal durante a realização de teste biomecânico

Após o tubo plástico e o tendão a ser testado serem presos, respectivamente à parte fixa e à parte móvel da máquina de testes, o tendão foi tensionado até atingir 0,1 N. Em seguida, fotografava-se digitalmente, enquadrando a borda inferior da presilha e o tendão. Foi utilizada uma máquina fotográfica digital de 16,1 megapixels (modelo D3000, Nikon, Japão) e posicionada a 1,5m de distância da máquina de ensaios através de um tripé.

A máquina fotográfica era conectada a um microcomputador através de uma conexão USB e controlado por um programa (Nikon Control 3K, Savy Software, Índia) que permitiu tirar fotos e descarregá-las imediatamente. Um segundo programa escrito em linguagem Delphi (Delphi 2006, Borland Software, EUA) foi instalado no mesmo microcomputador, com o objetivo de aferir o comprimento do tendão na foto recentemente tirada. Tal programa permite que o usuário visualize a foto, posicione uma janela de aproximação e selecione dois pontos correspondentes à largura da presilha compressiva, a qual mede 20mm, e um ponto na inserção do tendão (Figura 6). O programa calcula automaticamente a distância entre a inserção do tendão e a borda da presilha (comprimento inicial) e, ainda, a velocidade da máquina de ensaios referente a 0,2% dessa distância medida por unidade de tempo (mm/s). Essa

informação foi imediatamente inserida no programa de controle da máquina de ensaios (Bluehill Lite, Instron, EUA) para que o teste fosse feito na velocidade adequada.

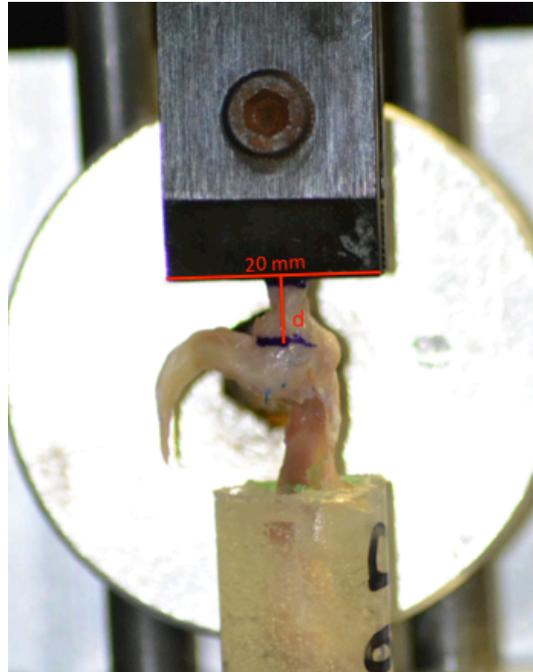


Figura 6 - Aferição da distância (d) entre a presilha compressiva e a inserção ósteo-tendínea

Para cada espécime, foi padronizado que os testes biomecânicos seriam primeiramente realizados no tendão do supraespinal e em seguida no infraespinal. A fim de que todas as amostras partissem de um mesmo antecedente de tensionamento, elas foram submetidas a um pré-condicionamento, realizado por meio de cinco ciclos de deformação até deslocarem 5% do comprimento inicial, a uma velocidade de 0,2%/s. Após o pré-condicionamento, o tendão foi pré-tensionado a 0,1N, e então submetido a um teste de tensão progressiva, até que ocorresse a falha, a uma velocidade de deslocamento de 0,2%/s. O local anatômico das amostras onde ocorreram as falhas foram registrados.

3.9.1. Parâmetros analisados

Analisaram-se os parâmetros de força máxima até a falha, rigidez, tensão máxima até a falha e módulo de elasticidade.

Rigidez é definida como a razão entre as diferenças da força aplicada e do deslocamento entre dois pontos da região linear da curva do diagrama força *versus* deformação e é expressa em N/mm. Rigidez é uma propriedade mecânica estrutural.

Módulo de elasticidade é definido como a razão entre as diferenças da tensão aplicada (força dividida sobre a área de secção transversal) e da deformação relativa entre dois pontos da região linear da curva do diagrama tensão *versus* deformação relativa e é expresso em N/mm². Módulo de elasticidade é uma propriedade mecânica material.

Força máxima até a falha é definida como a maior força pela qual o tendão foi submetido antes que houvesse falha e é expressa em N.

Tensão máxima até a falha é definida como a maior tensão pela qual o tendão foi submetido antes que houvesse falha. Tensão é a relação da força aplicada sobre a área de secção transversal e é expressa em N/mm².

3.10. Cálculo da amostra

Com base em coeficientes de variação de estudos anteriores^{25,69,76,90}, verificou-se que uma amostra de 10 animais por grupo seria suficiente para detectar diferenças entre os grupos com reparo precoce e com reparo tardio, em 30% de rigidez, e em 30% de módulo de elasticidade. Adotou-se um nível de significância de 5% e um poder do estudo de 80%.

3.11. Análise estatística

Os resultados foram submetidos à avaliação da normalidade através do teste de Kolmogorov-Smirnov, e da homogeneidade através do teste de Levene.

Para a análise das interações referentes aos fatores tempo de cicatrização e tipo de reparo, para os subgrupos com reparo precoce (RP4 e RP8) e reparo tardio (RT4 e RT8), utilizou-se o teste de análise de variância (ANOVA) de dois fatores.

Para a comparação entre os subgrupos com oito semanas de cicatrização (RP8, RT8, LSR8) e o subgrupo controle (C), utilizou-se o teste de análise de variância (ANOVA) de um fator, seguido do teste de Bonferroni.

Adotou-se um nível de significância de 5%.

Utilizou-se o programa SPSS, versão 22.0.

4. RESULTADOS

4.1. Fluxo do experimento

Todos os animais sobreviveram até o final do período de experimentação previsto. Portanto, restaram 11 animais no grupo I, 11 animais no grupo II e 8 animais no grupo III, todos com 30 semanas de vida.

4.2. Ocorrência de retração tendínea

Observou-se cicatrização dos tendões com retração tendínea, com distância maior que 2 mm em relação ao tubérculo maior do úmero, em 11 dos 88 tendões reparados (12%), ocorrendo em 5 dos 44 reparos (11%) para o tendão supraespinal, e em 6 dos 44 reparos (14%) para o tendão infraespinal. Todos os 11 casos de cicatrização com retração ocorreram nos 44 reparos realizados tardiamente (25%).

4.3. Local das falhas

Com relação aos testes biomecânicos, as falhas ocorreram nos seguintes locais:

- Para as amostras provenientes dos subgrupos RP8, RT8, RP4, RT4 e LSR8, as falhas ocorreram em sua totalidade na transição tendão-osso, tanto para o tendão do supraespinal como para o tendão do infraespinal.

- Para as amostras provenientes do subgrupo C, os testes realizados no tendão do supraespinal falharam na transição garra-tendão em seis dos oito casos (75%), e na transição tendão-osso em dois casos (25%). Os testes realizados no tendão do infraespinal falharam na transição garra-tendão em quatro dos oito casos (50%), e na transição tendão-osso em três casos (37,5%). Em um caso (12,5%), o ensaio foi interrompido por uma fratura da diáfise do úmero, na transição do osso com o cimento acrílico, quando a força ultrapassou os 50N.

Na realização dos ensaios biomecânicos de tensão até a falha no tendão supraespinal, verificou-se que em quatro ocasiões, um caso no subgrupo RT8 e três casos no subgrupo RT4, ocorreu lesão no tendão do infraespinal concomitantemente à do supraespinal. Nesses casos, não foi possível a realização dos testes biomecânicos para o tendão do infraespinal.

4.4. Resultados da área de secção transversal e estudo biomecânico

4.4.1. Tendão do supraespinal

Os resultados referentes à área de secção transversal e ao estudo biomecânico realizado para o tendão do supraespinal estão refletidos na tabela constante do Anexo B. Segue abaixo a representação gráfica dos resultados obtidos com relação a cada parâmetro.

4.4.1.1. Área de secção transversal

Não foram encontradas interações significativas referentes aos fatores tempo de cicatrização ($p=0,058$; Figura 7A) e tipo de reparo ($p=0,391$; Figura 7B), considerando os reparos precoces e tardios. Na comparação entre o subgrupo C e os subgrupos com oito semanas de cicatrização, i.e. RP8, RT8 e LSR8 (Figura 7C), o subgrupo C foi significativamente diferente dos subgrupos RP8 ($p=0,034$) e RT8 ($p<0,001$), mas semelhante ao subgrupo LSR8 ($p=0,286$). O subgrupo RP8 foi semelhante aos subgrupos RT8 ($p=0,813$) e LSR8 ($p=0,900$). O subgrupo RT8 foi significativamente diferente do subgrupo LSR8 ($p=0,021$).

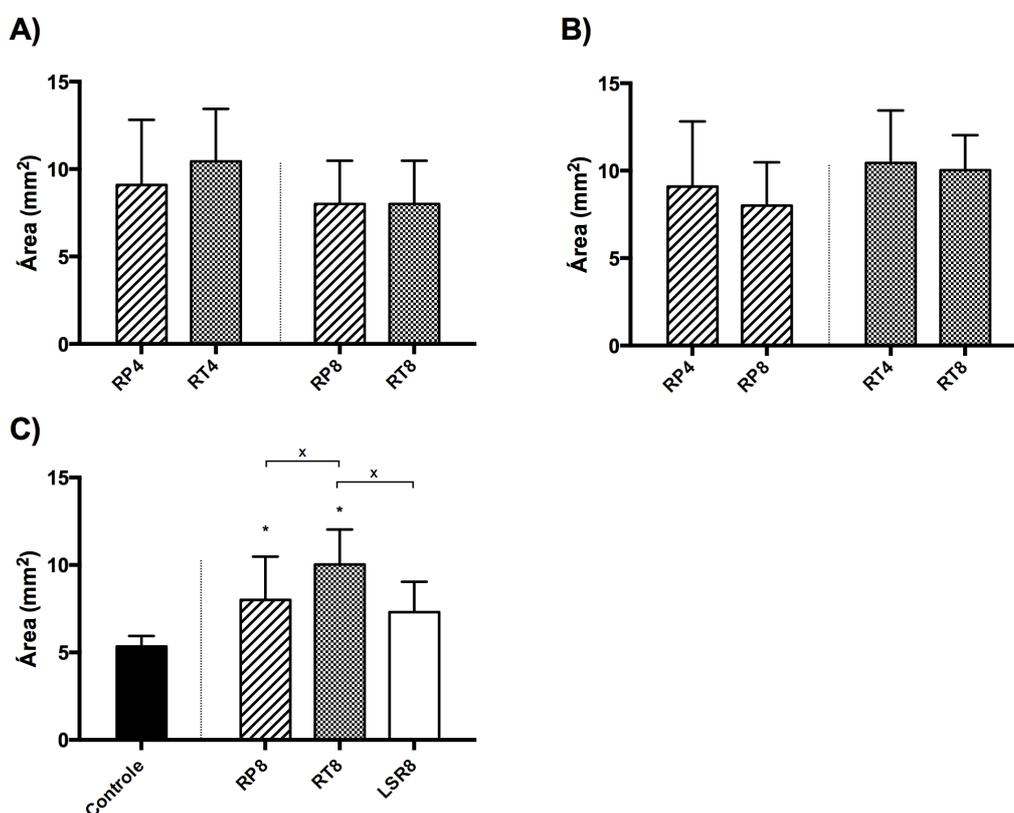


Figura 7 - Resultados referentes à área de secção transversal do tendão supraespinal: o gráfico (A) descreve a análise do fator tempo de cicatrização, o gráfico (B) descreve a análise do fator tipo de reparo, considerando os reparos precoces e tardios, e o gráfico (C) descreve a comparação entre o subgrupo controle e os reparos com oito semanas de cicatrização. Todos os valores são indicados como média \pm desvio padrão, sendo * = $p<0,05$ vs o subgrupo controle e x = $p<0,05$ vs o subgrupo indicado. RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização

4.4.1.2. Força máxima até a falha

Foram encontradas interações significantes referentes aos fatores tempo de cicatrização ($p < 0,001$; Figura 8A) e tipo de reparo ($p < 0,001$; Figura 8B), considerando os reparos precoces e tardios. Na comparação entre o subgrupo C e os subgrupos com oito semanas de cicatrização, i.e. RP8, RT8 e LSR8 (Figura 8C), o subgrupo C foi significativamente diferente dos subgrupos RT8 ($p < 0,001$) e LSR8 ($p < 0,001$), mas semelhante ao subgrupo RP8 ($p = 0,601$). O subgrupo RP8 foi significativamente diferente dos subgrupos RT8 ($p < 0,001$) e LSR8 ($p < 0,001$). O subgrupo RT8 foi semelhante ao subgrupo LSR8 ($p = 0,075$).

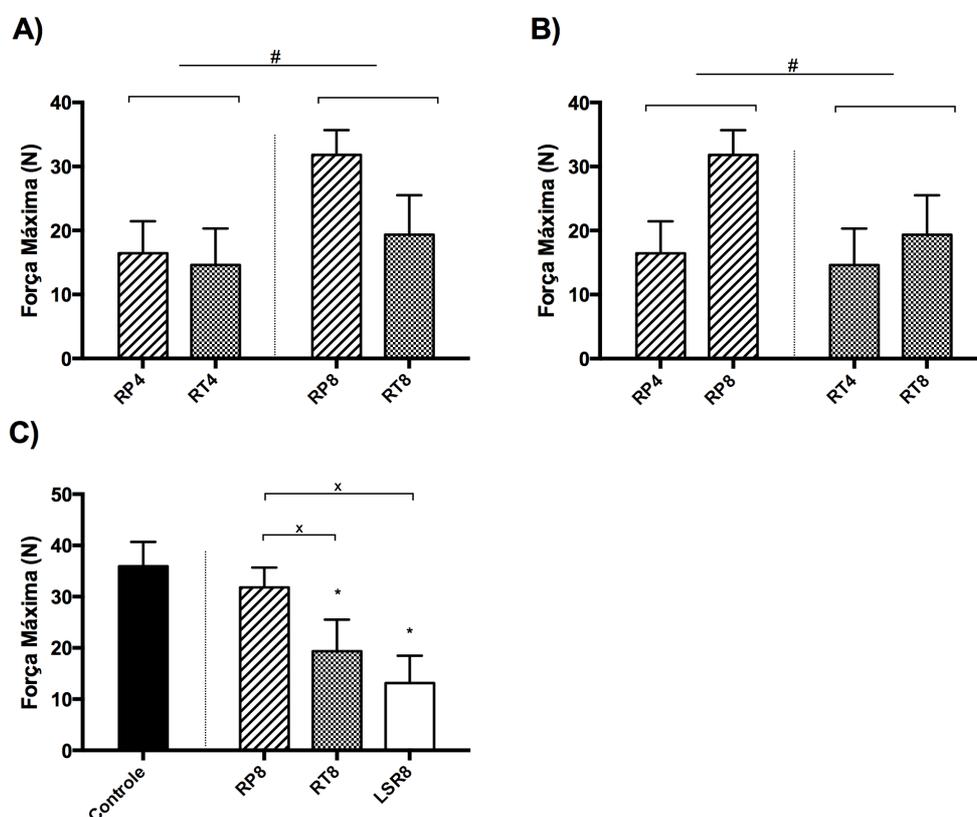


Figura 8 - Resultados referentes à força máxima até a falha do tendão supraespinhal: o gráfico (A) descreve a análise do fator tempo de cicatrização, o gráfico (B) descreve a análise do fator tipo de reparo, considerando os reparos precoces e tardios, e o gráfico (C) descreve a comparação entre o subgrupo controle e os reparos com oito semanas de cicatrização. Todos os valores são indicados como média \pm desvio padrão, sendo # = $p < 0,05$ vs os subgrupos indicados, * = $p < 0,05$ vs o subgrupo controle e x = $p < 0,05$ vs o subgrupo indicado. RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização

4.4.1.3. Rigidez

Foram encontradas interações significantes referentes aos fatores tempo de cicatrização ($p < 0,001$; Figura 9A) e tipo de reparo ($p = 0,008$; Figura 9B), considerando os reparos precoces e tardios. Na comparação entre o subgrupo C e os subgrupos com oito semanas de cicatrização, i.e. RP8, RT8 e LSR8 (Figura 9C), o subgrupo C foi significativamente diferente dos grupos RP8 ($p < 0,001$), RT8 ($p < 0,001$) e LSR8 ($p < 0,001$). O subgrupo RP8 foi significativamente diferente dos subgrupos RT8 ($p = 0,034$) e LSR8 ($p = 0,004$). O subgrupo RT8 foi semelhante ao subgrupo LSR8 ($p = 1$).

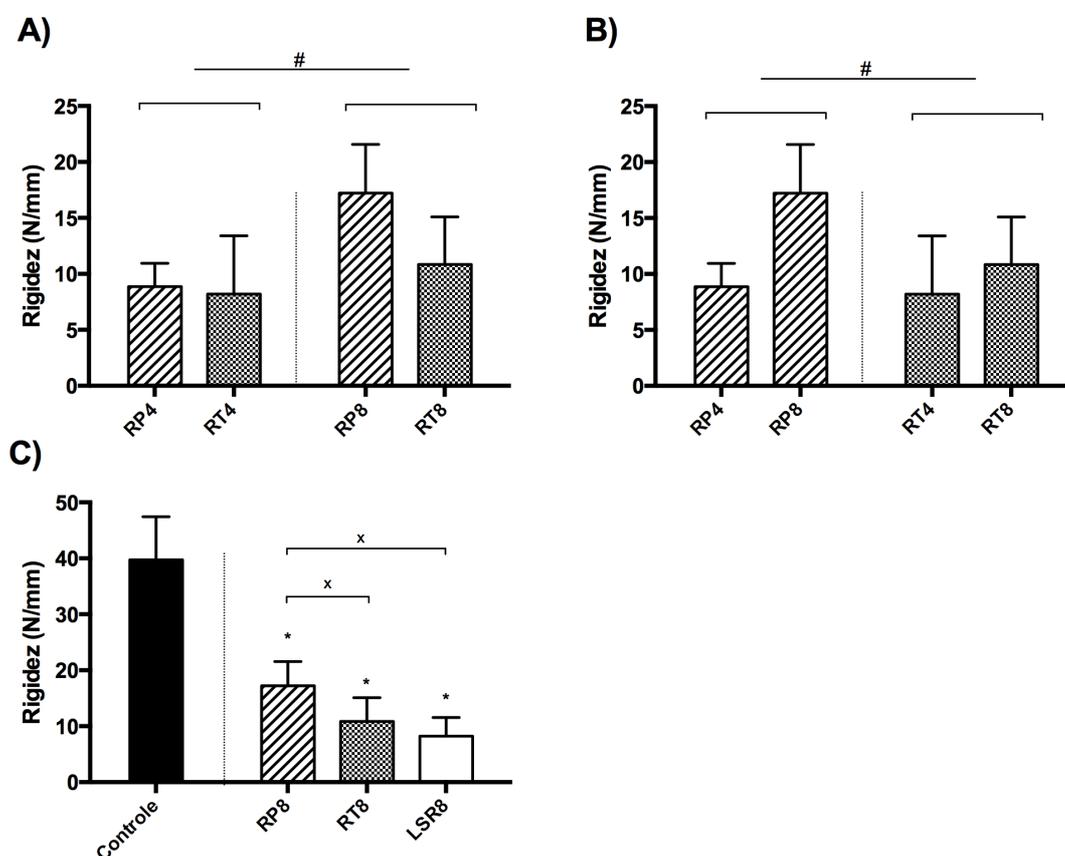


Figura 9 - Resultados referentes à rigidez do tendão supraespinal: o gráfico (A) descreve a análise do fator tempo de cicatrização, o gráfico (B) descreve a análise do fator tipo de reparo, considerando os reparos precoces e tardios, e o gráfico (C) descreve a comparação entre o subgrupo controle e os reparos com oito semanas de cicatrização. Todos os valores são indicados como média \pm desvio padrão, sendo # = $p < 0,05$ vs os subgrupos indicados, * = $p < 0,05$ vs o subgrupo controle e x = $p < 0,05$ vs o subgrupo indicado. RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização

4.4.1.4. Tensão máxima até a falha

Foram encontradas interações significantes referentes aos fatores tempo de cicatrização ($p=0,003$; Figura 10A) e tipo de reparo ($p<0,001$; Figura 10A), considerando os reparos precoces e tardios. Na comparação entre o subgrupo C e os subgrupos com oito semanas de cicatrização, i.e. RP8, RT8 e LSR8 (Figura 10C), o subgrupo C foi significativamente diferente dos grupos RP8 ($p=0,005$), RT8 ($p<0,001$) e LSR8 ($p<0,001$). O subgrupo RP8 foi significativamente diferente dos subgrupos RT8 ($p<0,001$) e LSR8 ($p=0,001$). O subgrupo RT8 foi semelhante ao subgrupo LSR8 ($p=1$).

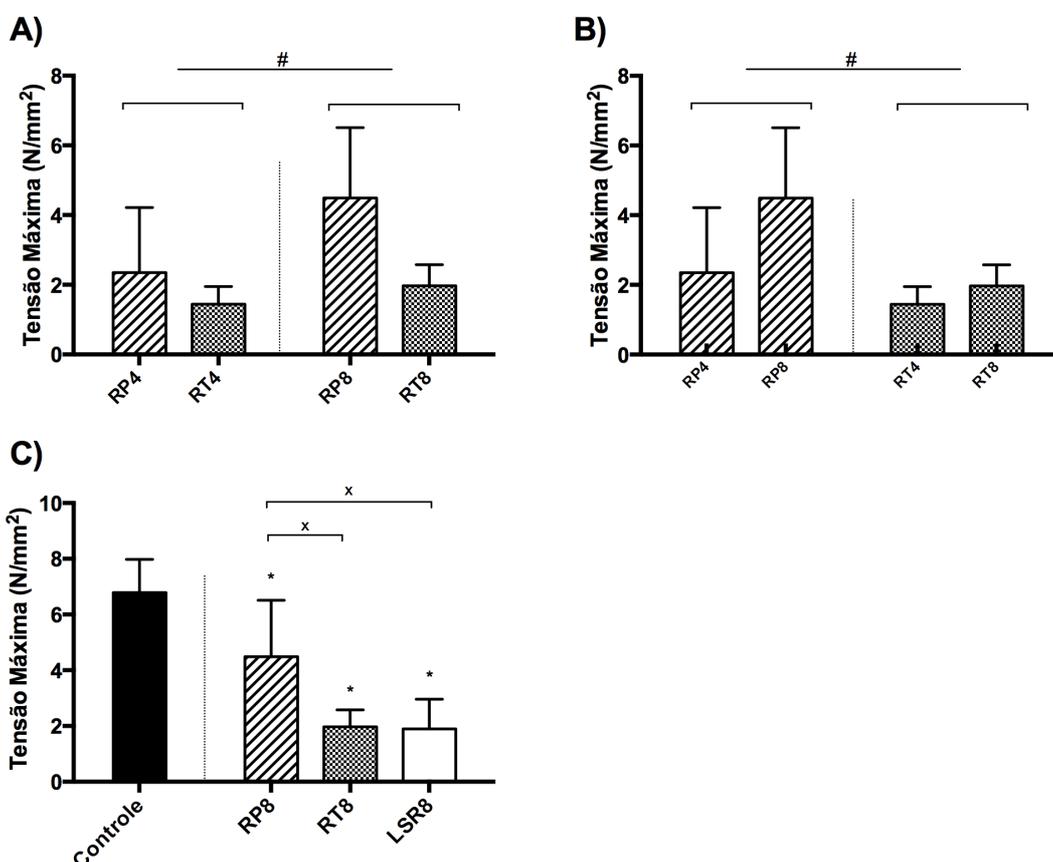


Figura 10 - Resultados referentes à tensão máxima até a falha do tendão supraespal: o gráfico (A) descreve a análise do fator tempo de cicatrização, o gráfico (B) descreve a análise do fator tipo de reparo, considerando os reparos precoces e tardios, e o gráfico (C) descreve a comparação entre o subgrupo controle e os reparos com oito semanas de cicatrização. Todos os valores são indicados como média \pm desvio padrão, sendo # = $p<0,05$ vs os subgrupos indicados, * = $p<0,05$ vs o subgrupo controle e x = $p<0,05$ vs o subgrupo indicado. RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização

4.4.1.5. Módulo de elasticidade

Foram encontradas interações significantes referentes aos fatores tempo de cicatrização ($p < 0,001$; Figura 11A) e tipo de reparo ($p = 0,008$; Figura 11B), considerando os reparos precoces e tardios. Na comparação entre o subgrupo C e os subgrupos com oito semanas de cicatrização, i.e. RP8, RT8 e LSR8 (Figura 11C), o subgrupo C foi significativamente diferente dos grupos RP8 ($p < 0,001$), RT8 ($p < 0,001$) e LSR8 ($p < 0,001$). O subgrupo RP8 foi significativamente diferente do subgrupo RT8 ($p = 0,033$), mas semelhante ao subgrupo LSR8 ($p = 0,387$). O subgrupo RT8 foi semelhante ao subgrupo LSR8 ($p = 1$).

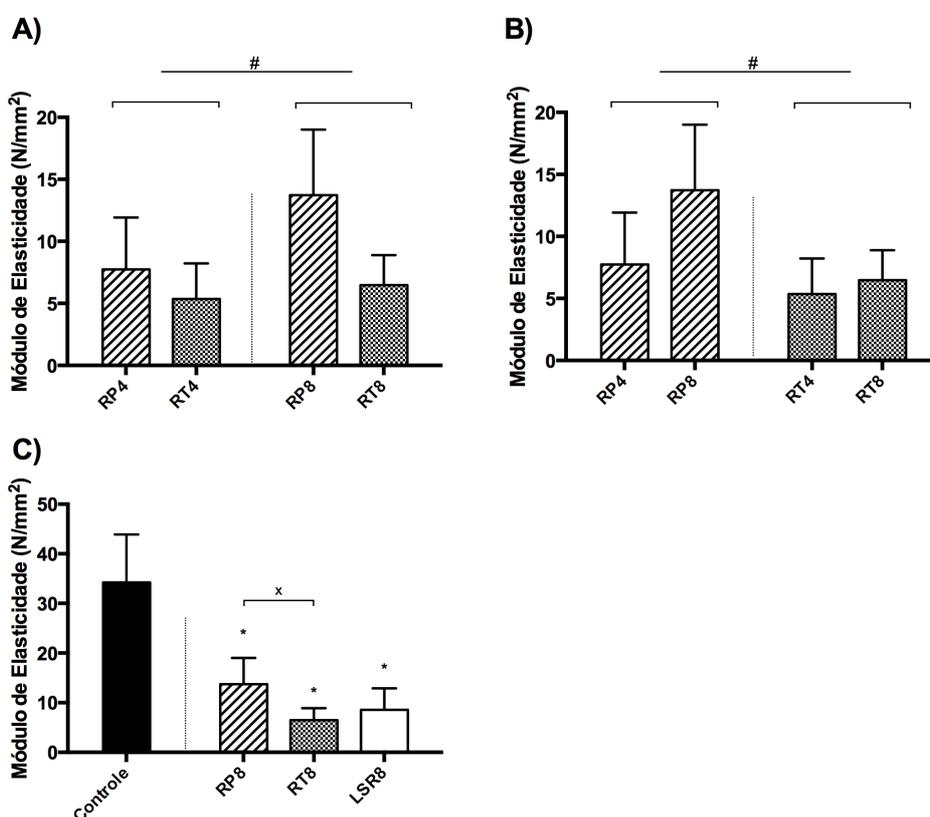


Figura 11 - Resultados referentes ao módulo de elasticidade do tendão supraespinal: o gráfico (A) descreve a análise do fator tempo de cicatrização, o gráfico (B) descreve a análise do fator tipo de reparo, considerando os reparos precoces e tardios, e o gráfico (C) descreve a comparação entre o subgrupo controle e os reparos com oito semanas de cicatrização. Todos os valores são indicados como média \pm desvio padrão, sendo # = $p < 0,05$ vs os subgrupos indicados, * = $p < 0,05$ vs o subgrupo controle e x = $p < 0,05$ vs o subgrupo indicado. RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização

4.4.2. Tendão do infraespinal

Os resultados referentes à área de secção transversal e ao estudo biomecânico realizado para o tendão do infraespinal estão refletidos na tabela constante do Anexo C. Segue abaixo a representação gráfica dos resultados obtidos com relação a cada parâmetro.

4.4.2.1. Área de secção transversal

Não foram encontradas interações significativas referentes aos fatores tempo de cicatrização ($p=0,549$; Figura 12A) e tipo de reparo ($p=0,146$; Figura 12B), considerando os reparos precoces e tardios. Na comparação entre o subgrupo C e os subgrupos com oito semanas de cicatrização, i.e. RP8, RT8 e LSR8 (Figura 12C), o subgrupo C foi significativamente diferente dos subgrupos RT8 ($p=0,004$) e LSR8 ($p<0,022$), mas semelhante ao subgrupo RP8 ($p=0,071$). O subgrupo RP8 foi semelhante aos subgrupos RT8 ($p=0,877$) e LSR8 ($p=1$). O subgrupo RT8 foi semelhante ao subgrupo LSR8 ($p=1$).

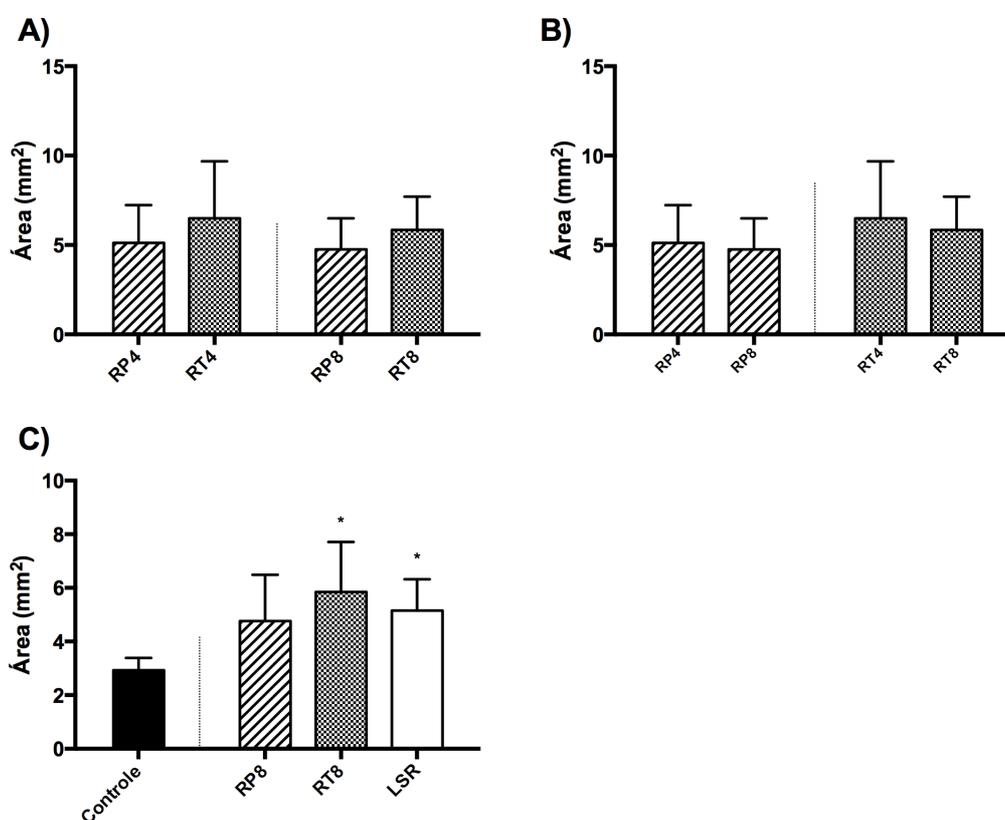


Figura 12 - Resultados referentes à área de secção transversal do tendão infraespinal: o gráfico (A) descreve a análise do fator tempo de cicatrização, o gráfico (B) descreve a análise do fator tipo de reparo, considerando os reparos precoces e tardios, e o gráfico (C) descreve a comparação entre o subgrupo controle e os reparos com oito semanas de cicatrização. Todos os valores são indicados como média \pm desvio padrão, sendo * = $p<0,05$ vs o subgrupo controle. RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização

4.4.2.2. Força máxima até a falha

Foram encontradas interações significantes referentes aos fatores tempo de cicatrização ($p < 0,001$; Figura 13A) e tipo de reparo ($p = 0,003$; Figura 13B), considerando os reparos precoces e tardios. Na comparação entre o subgrupo C e os subgrupos com oito semanas de cicatrização, i.e. RP8, RT8 e LSR8 (Figura 13C), o subgrupo C foi significativamente diferente dos subgrupos RT8 ($p < 0,001$), LSR8 ($p < 0,001$) e do subgrupo RP8 ($p < 0,001$). O subgrupo RP8 foi significativamente diferente do subgrupo RT8 ($p = 0,005$), mas semelhante ao subgrupo LSR8 ($p = 0,520$). O subgrupo RT8 foi semelhante ao subgrupo LSR8 ($p = 0,305$).

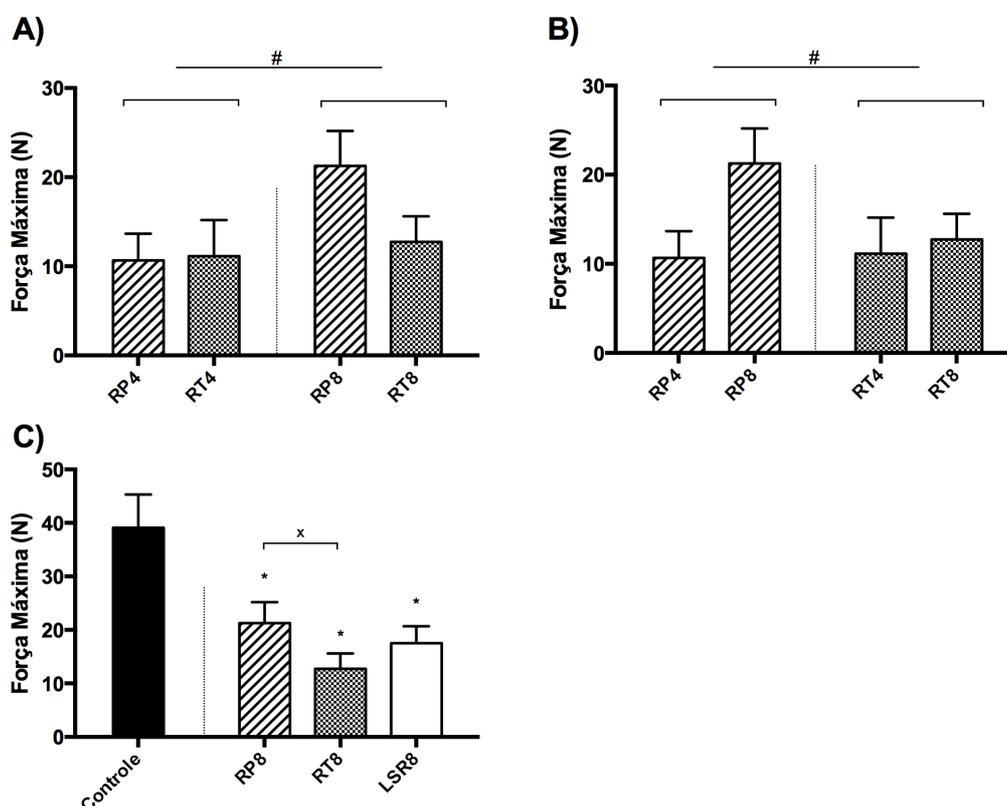


Figura 13 - Resultados referentes à força máxima até a falha do tendão infraespinal: o gráfico (A) descreve a análise do fator tempo de cicatrização, o gráfico (B) descreve a análise do fator tipo de reparo, considerando os reparos precoces e tardios, e o gráfico (C) descreve a comparação entre o subgrupo controle e os reparos com oito semanas de cicatrização. Todos os valores são indicados como média \pm desvio padrão, sendo # = $p < 0,05$ vs os subgrupos indicados, * = $p < 0,05$ vs o subgrupo controle e x = $p < 0,05$ vs o subgrupo indicado. RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização

4.4.2.3. Rigidez

Foram encontradas interações significantes referentes aos fatores tempo de cicatrização ($p=0,002$; Figura 14A) e tipo de reparo ($p=0,001$; Figura 14B), considerando os reparos precoces e tardios. Na comparação entre o subgrupo C e os subgrupos com oito semanas de cicatrização, i.e. RP8, RT8 e LSR8 (Figura 14C), o subgrupo C foi significativamente diferente do subgrupo RT8 ($p=0,001$), mas semelhante aos subgrupos RP8 ($p=1$) e LSR8 ($p=0,142$). O subgrupo RP8 foi significativamente diferente do subgrupos RT8 ($p=0,014$), mas semelhante ao subgrupo LSR8 ($p=1$). O subgrupo RT8 foi semelhante ao subgrupo LSR8 ($p=0,189$).

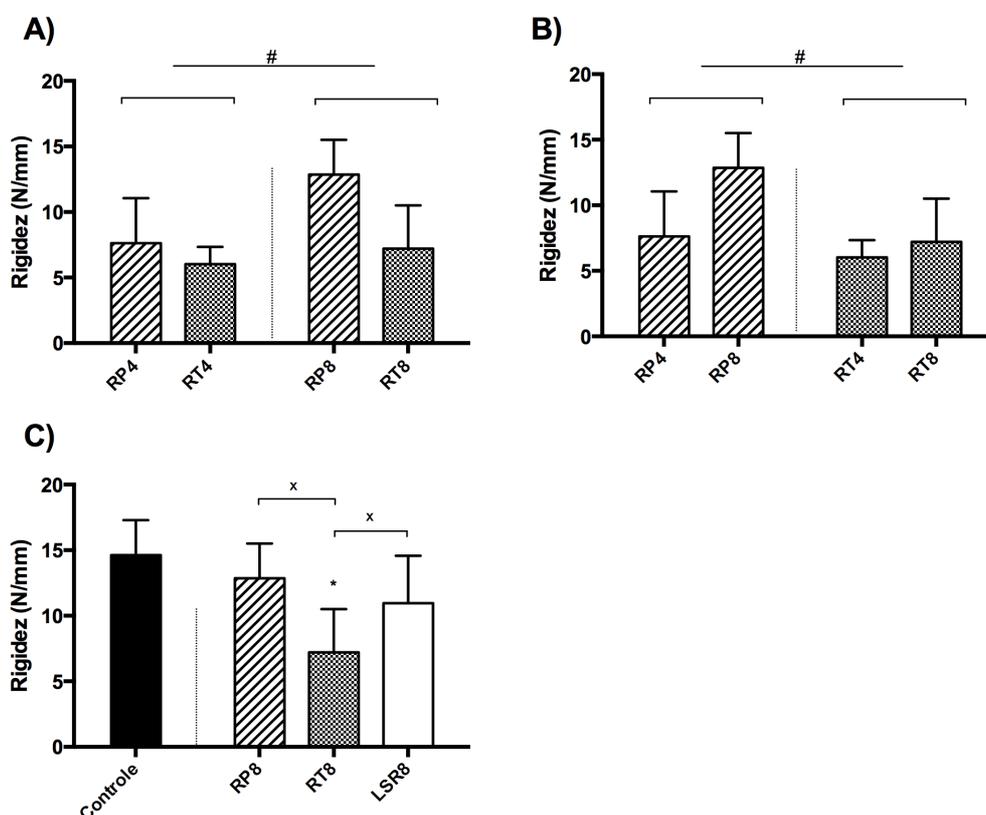


Figura 14 - Resultados referentes à rigidez do tendão infraespinal: o gráfico (A) descreve a análise do fator tempo de cicatrização, o gráfico (B) descreve a análise do fator tipo de reparo, considerando os reparos precoces e tardios, e o gráfico (C) descreve a comparação entre o subgrupo controle e os reparos com oito semanas de cicatrização. Todos os valores são indicados como média \pm desvio padrão, sendo # = $p < 0,05$ vs os subgrupos indicados, * = $p < 0,05$ vs o subgrupo controle e x = $p < 0,05$ vs o subgrupo indicado. RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização

4.4.2.4. Tensão máxima até a falha

Foram encontradas interações significantes referentes aos fatores tempo de cicatrização ($p=0,005$; Figura 15A) e tipo de reparo ($p=0,002$; Figura 15B), considerando os reparos precoces e tardios. Na comparação entre o subgrupo C e os subgrupos com oito semanas de cicatrização, i.e. RP8, RT8 e LSR8 (Figura 15C), o subgrupo C foi significativamente diferente dos subgrupos RP8 ($p<0,001$), RT8 ($p<0,001$) e LSR8 ($p<0,001$). O subgrupo RP8 foi semelhante aos subgrupos RT8 ($p=0,152$) e LSR8 ($p=1$). O subgrupo RT8 foi semelhante ao subgrupo LSR8 ($p=1$).

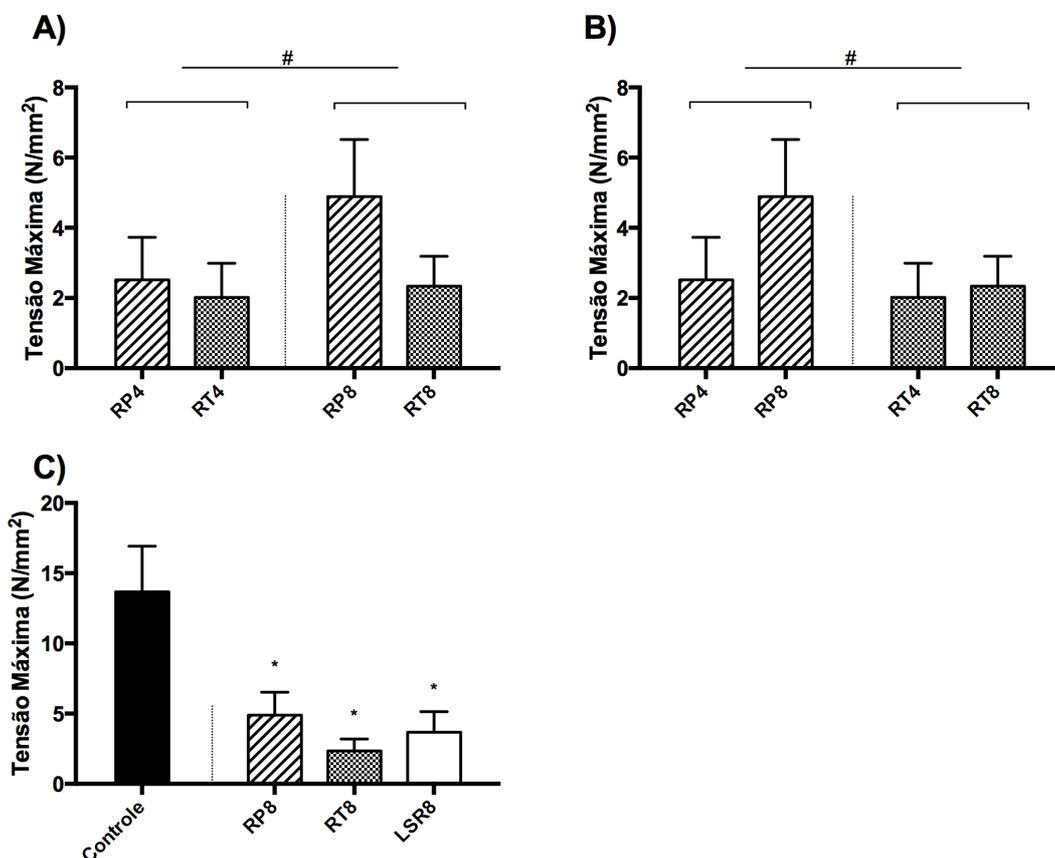


Figura 15 - Resultados referentes à tensão máxima até a falha do tendão infraespinal: o gráfico (A) descreve a análise do fator tempo de cicatrização, o gráfico (B) descreve a análise do fator tipo de reparo, considerando os reparos precoces e tardios, e o gráfico (C) descreve a comparação entre o subgrupo controle e os reparos com oito semanas de cicatrização. Todos os valores são indicados como média \pm desvio padrão, sendo # = $p<0,05$ vs os subgrupos indicados e * = $p<0,05$ vs o subgrupo controle. RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização

4.4.2.5. Módulo de elasticidade

Foram encontradas interações significantes referentes aos fatores tempo de cicatrização ($p=0,046$; Figura 16A) e tipo de reparo ($p=0,002$; Figura 16B), considerando os reparos precoces e tardios. Na comparação entre o subgrupo C e os subgrupos com oito semanas de cicatrização, i.e. RP8, RT8 e LSR8 (Figura 16C), o subgrupo C foi significativamente diferente dos subgrupos RT8 ($p<0,001$) e LSR8 ($p<0,001$), mas semelhante ao subgrupo RP8 ($p=0,246$). O subgrupo RP8 foi semelhante aos subgrupos RT8 ($p=0,151$) e LSR8 ($p=1$). O subgrupo RT8 foi semelhante ao subgrupo LSR8 ($p=0,950$).

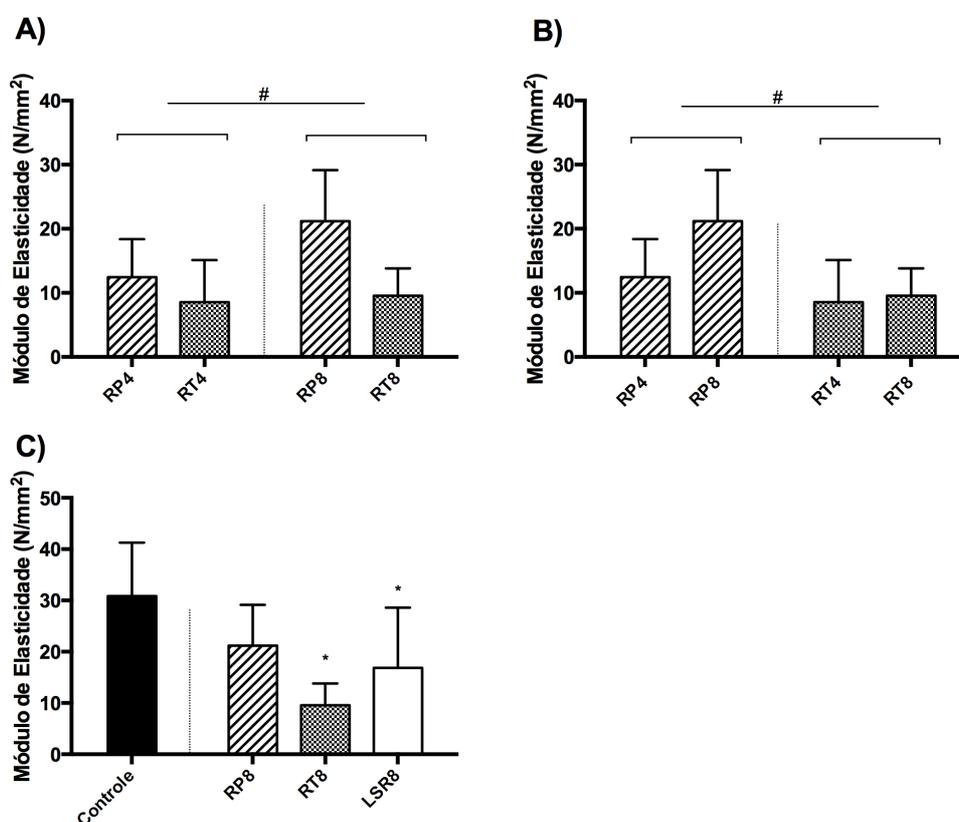


Figura 16 - Resultados referentes ao módulo de elasticidade do tendão infraespinal: o gráfico (A) descreve a análise do fator tempo de cicatrização, o gráfico (B) descreve a análise do fator tipo de reparo, considerando os reparos precoces e tardios, e o gráfico (C) descreve a comparação entre o subgrupo controle e os reparos com oito semanas de cicatrização. Todos os valores são indicados como média \pm desvio padrão, sendo # = $p<0,05$ vs os subgrupos indicados e * = $p<0,05$ vs o subgrupo controle. RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização

4.5. Resultados da análise da morfometria óssea

Os resultados referentes à morfometria óssea da porção proximal do úmero estão refletidos na tabela constante do Anexo D. Segue abaixo a representação gráfica dos resultados obtidos com relação a cada parâmetro.

4.5.1. Volume ósseo trabecular

Foram encontradas interações significantes referentes ao fator tempo de cicatrização ($p=0,015$; Figura 17A), mas não sobre o tipo de reparo ($p=0,691$; Figura 17B), considerando os reparos precoces e tardios. Na comparação entre o subgrupo C e os subgrupos com oito semanas de cicatrização, i.e. RP8, RT8 e LSR8 (Figura 17C), o subgrupo C foi significativamente diferente dos grupos RP8 ($p=0,024$), RT8 ($p=0,009$) e LSR8 ($p<0,036$). O subgrupo RP8 foi semelhante aos subgrupos RT8 ($p=1$) e LSR8 ($p=1$). O subgrupo RT8 foi semelhante ao subgrupo LSR8 ($p=1$).

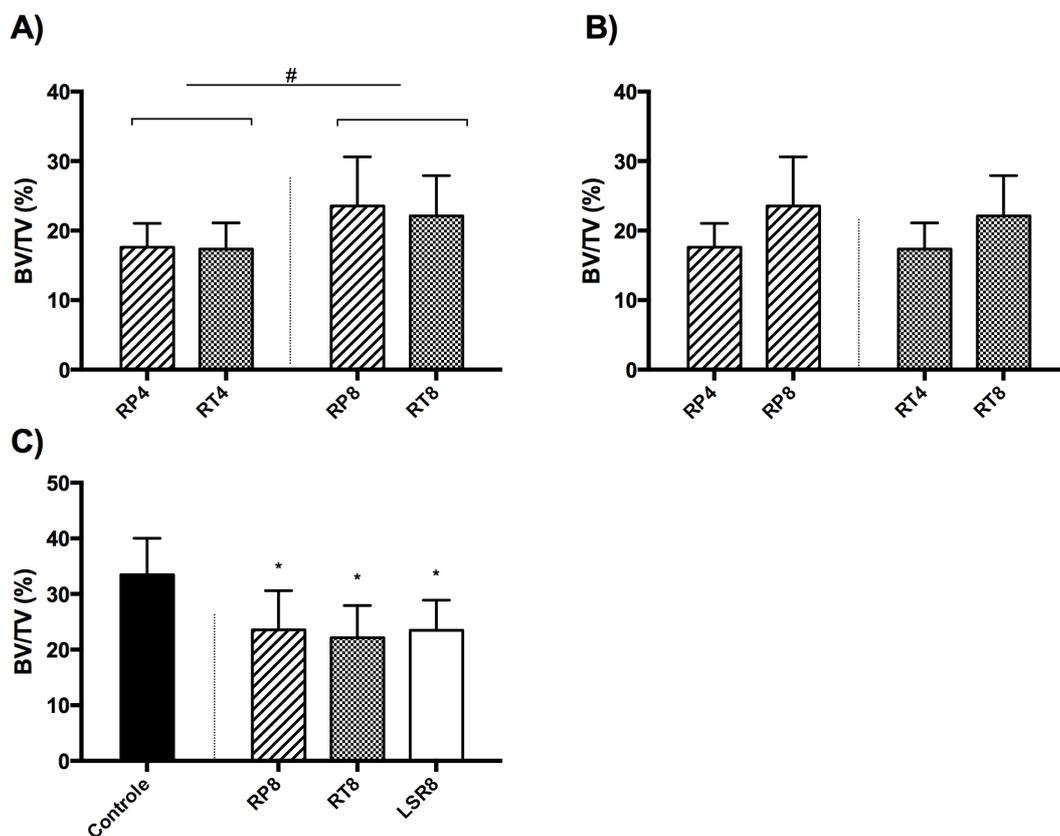


Figura 17 - Resultados referentes ao volume ósseo trabecular (BV/TV). O gráfico (A) descreve a análise do fator tempo de cicatrização, o gráfico (B) descreve a análise do fator tipo de reparo, considerando os reparos precoces e tardios, e o gráfico (C) descreve a comparação entre o subgrupo controle e os reparos com oito semanas de cicatrização. Todos os valores são indicados como média \pm desvio padrão, sendo # = $p<0,05$ vs os subgrupos indicados e * = $p<0,05$ vs o subgrupo controle. RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização

4.5.2. Espessura das trabéculas

Foram encontradas interações significantes referentes ao fator tempo de cicatrização ($p=0,004$; Figura 18A), mas não sobre o tipo de reparo ($p=0,188$; Figura 18B), considerando os reparos precoces e tardios. Na comparação entre o subgrupo C e os subgrupos com oito semanas de cicatrização, i.e. RP8, RT8 e LSR8 (Figura 18C), o subgrupo C foi semelhante aos subgrupos RP8 ($p=0,171$), RT8 ($p=1$) e LSR8 ($p=1$). O subgrupo RP8 foi semelhante aos subgrupos RT8 ($p=1$), mas significamente diferente do subgrupo LSR8 ($p=0,002$). O subgrupo RT8 foi semelhante ao subgrupo LSR8 ($p=0,066$).

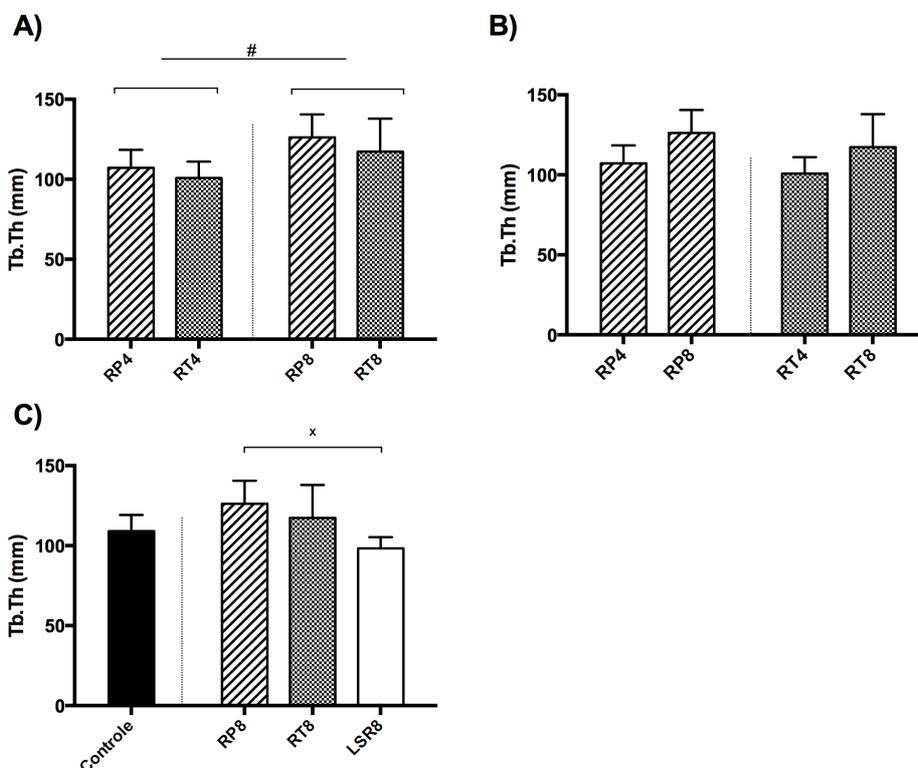


Figura 18 - Resultados referentes à espessura das trabéculas (Tb.Th). O gráfico (A) descreve a análise do fator tempo de cicatrização, o gráfico (B) descreve a análise do fator tipo de reparo, considerando os reparos precoces e tardios, e o gráfico (C) descreve a comparação entre o subgrupo controle e os reparos com oito semanas de cicatrização. Todos os valores são indicados como média \pm desvio padrão, sendo # = $p < 0,05$ vs os subgrupos indicados e x = $p < 0,05$ vs o subgrupo indicado. RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização

4.5.3. Separação das trabéculas

Não foram encontradas interações significativas referentes aos fatores tempo de cicatrização ($p=0,862$; Figura 19A) e tipo de reparo ($p=0,450$; Figura 19B), considerando os reparos precoces e tardios. Na comparação entre o subgrupo C e os subgrupos com oito semanas de cicatrização, i.e. RP8, RT8 e LSR8 (Figura 19C), o subgrupo C foi significativamente diferente do subgrupo RP8 ($p=0,012$), mas semelhante aos subgrupos RT8 ($p=0,085$) e LSR8 ($p=1$). O subgrupo RP8 foi semelhante ao subgrupo RT8 ($p=1$), mas significativamente diferente do subgrupo LSR8 ($p=0,045$). O subgrupo RT8 foi semelhante ao subgrupo LSR8 ($p=0,311$).

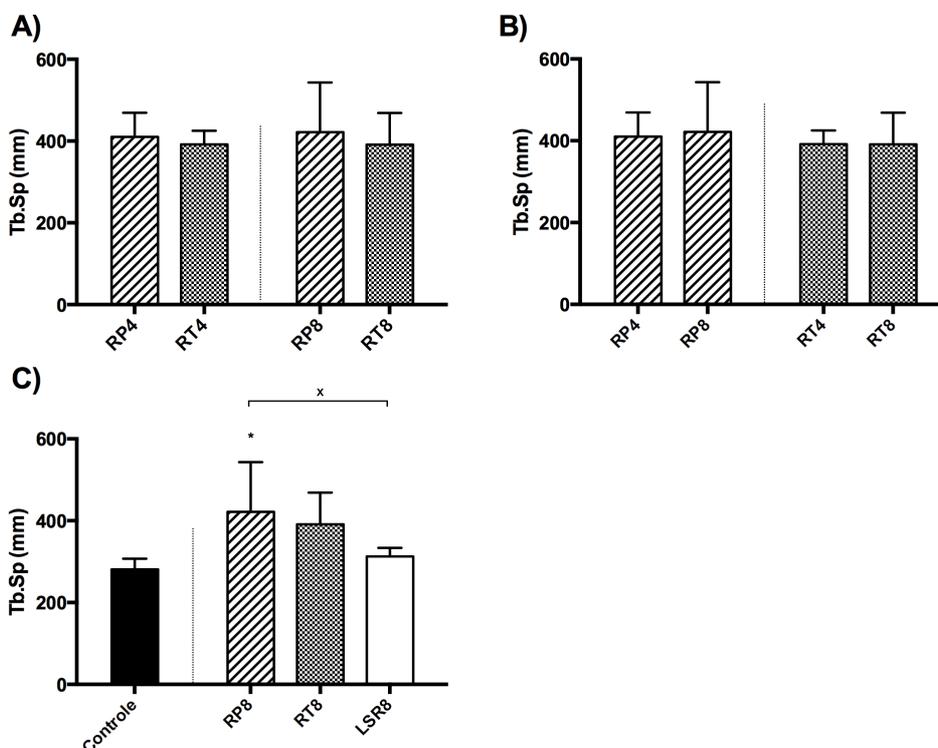


Figura 19 - Resultados referentes à separação das trabéculas (Tb.Sp). O gráfico (A) descreve a análise do fator tempo de cicatrização, o gráfico (B) descreve a análise do fator tipo de reparo, considerando os reparos precoces e tardios, e o gráfico (C) descreve a comparação entre o subgrupo controle e os reparos com oito semanas de cicatrização. Todos os valores são indicados como média \pm desvio padrão, sendo * = $p < 0,05$ vs o subgrupo controle e x = $p < 0,05$ vs o subgrupo indicado. RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização

4.5.4. Número de trabéculas

Não foram encontradas interações significantes referentes aos fatores tempo de cicatrização ($p=0,237$; Figura 20A) e tipo de reparo ($p=0,685$; Figura 20B), considerando os reparos precoces e tardios. Na comparação entre o subgrupo C e os subgrupos com oito semanas de cicatrização, i.e. RP8, RT8 e LSR8 (Figura 20), o subgrupo C foi significativamente diferente dos grupos RP8 ($p=0,001$), RT8 ($p=0,002$), mas não com o subgrupo LSR8 ($p=0,141$). O subgrupo RP8 foi semelhante aos subgrupos RT8 ($p=1$) e LSR8 ($p=0,278$). O subgrupo RT8 foi semelhante ao subgrupo LSR8 ($p=0,596$).

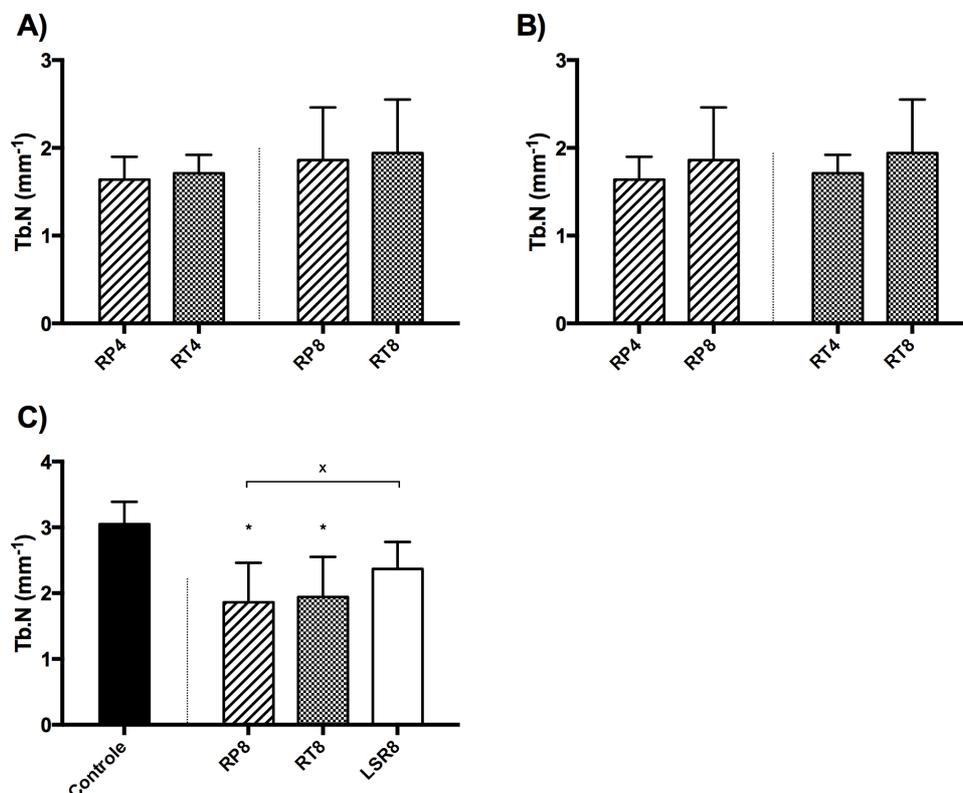


Figura 20 - Resultados referentes ao número de trabéculas (Tb.N). O gráfico (A) descreve a análise do fator tempo de cicatrização, o gráfico (B) descreve a análise do fator tipo de reparo, considerando os reparos precoces e tardios, e o gráfico (C) descreve a comparação entre o subgrupo controle e os reparos com oito semanas de cicatrização. Todos os valores são indicados como média \pm desvio padrão, sendo * = $p < 0,05$ vs o subgrupo controle e x = $p < 0,05$ vs o subgrupo indicado. RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização

5. DISCUSSÃO

A influência que as roturas extensas do manguito rotador exercem sobre a função do ombro e sobre a possibilidade de reparo é de grande interesse clínico e assunto frequente no campo das pesquisas na ortopedia^{4,15,19,26}.

Apesar de se preconizar que para as roturas agudas do manguito rotador o reparo realizado precocemente leve à melhores resultados quando comparados a reparos realizados mais tardiamente, não há evidências suficientes na literatura que suportem esta afirmação^{31,33,36-39,42}. Ademais, alguns estudos são incapazes de mostrar resultados superiores em roturas traumáticas do manguito rotador reparadas precocemente, em comparação àquelas, quando reparadas com um tempo maior de evolução^{32,40,41}. Ainda dentre os estudos que mostram melhores resultados nas roturas do manguito rotador de origem traumática reparadas precocemente, não é bem definido o tempo pelo qual essas lesões devem ser reparadas para que alcancem os melhores resultados clínicos e funcionais^{33,42}. Uma revisão sistemática recentemente publicada não consegue identificar uma janela terapêutica ideal ou um melhor período no qual, diante de uma lesão do manguito rotador decorrente de um evento traumático, os reparos, quando realizados, levem aos melhores resultados⁴¹.

Também no campo experimental, alguns estudos não demonstram que o reparo precoce de uma lesão aguda do manguito rotador traga melhores resultados que o reparo realizado após algum tempo de evolução^{25,105,130}.

Alterações degenerativas ocorrem nas unidade músculo-tendíneas do manguito rotador no decorrer da história natural da doença ou em roturas que foram submetidas ao reparo mas não cicatrizaram ou rerromperam, particularmente em pacientes com lesões extensas e crônicas^{4,15,19,131}. Deste modo, o papel da cronicidade das lesões é de fundamental interesse para o estudo das roturas do manguito rotador, uma vez que lesões crônicas estão relacionadas a uma maior probabilidade de ocorrência de falha ou rerrotura

após o reparo, se comparadas às lesões agudas ou ao reparo de tendões sem sinais de degeneração¹⁹. Entretanto, os mecanismos pelos quais a degeneração nas unidades músculo-tendíneas atuam para promover uma cicatrização de pior qualidade e levar a um maior índice de rerroturas são difíceis de ser verificados em estudos clínicos. Isso faz com que estudos experimentais neste tema tenham fundamental importância.

Com a finalidade de superar as limitações de um estudo exclusivamente clínico, o uso de modelos experimentais tem se mostrado uma alternativa para permitir que novas teorias e conceitos sejam testados em um ambiente mais rigorosamente controlado¹³²⁻¹³⁴. Testes em modelos experimentais podem ser realizados por meio de intervenções precisas, realizadas em situações temporais previamente estabelecidas.

No modelo experimental em ratos, de forma equivalente ao ocorrido no cenário clínico, estágios avançados da doença do manguito rotador, simulados através da realização de uma rotura extensa, também estão associados a diversas alterações degenerativas, incluindo retração tendínea, menor complacência dos tendões e músculos, alteração na biomecânica da articulação do ombro, ocorrência de degeneração gordurosa, atrofia da unidade muscular e alterações na microarquitetura óssea na porção proximal do úmero^{27,43-47,49,107}.

O modelo experimental em ratos para o estudo das lesões do manguito rotador foi desenvolvido por Soslowky *et al* em 1996. No entanto, até 2009, todos os ensaios que se utilizavam deste modelo experimental e que contemplavam roturas tendíneas, realizavam apenas a secção do tendão do supraespal ou do infraespal isoladamente, reproduzindo assim uma rotura de dimensões pequenas. A partir desses estudos, observou-se que, após realizadas as lesões, uma degeneração inicial acontecia nas unidades músculo-tendíneas acometidas, seguidas de uma reversão dessas alterações após um curto período de tempo. Acredita-se que esse regresso das características degenerativas ocorre devido a aderências que se formam entre o tendão roto e os tecidos vizinhos, fazendo com que se restitua a tensão na

unidade músculo-tendínea. A partir desses estudos, pode-se concluir que, para o modelo experimental em ratos, a lesão isolada de um único tendão do manguito rotador não é suficiente para simular as alterações degenerativas que ocorrem nas lesões crônicas observadas em investigações clínicas.

Já em 2009, Perry *et al*⁴⁸ publicam um artigo que envolve a lesão de mais de um dos tendões do manguito rotador. Nesse artigo, os autores estudam as características da marcha dos animais após causar rotura combinada nos tendões do supraespinal e infraespinal. Somente em 2011, Liu *et al*⁴⁵ publicam um ensaio no qual observaram características degenerativas duradouras nos músculos do supraespinal e infraespinal em ratos após realizar rotura extensa no manguito rotador, a qual envolve os tendões do supraespinal, infraespinal e redondo menor. Depois deles, outros autores também publicam estudos mostrando alterações perenes referentes à histologia das unidades musculares⁴⁶, parâmetros de marcha⁴⁴, biomecânica passiva das fibras musculares⁴⁷ e força muscular *in vivo*⁹¹. Desse modo, demonstra-se que para promover alterações duradouras nas unidades músculo-tendíneas do manguito rotador em ratos, semelhantes às ocorridas em humanos para as roturas extensas e crônicas, é necessário que ocorra uma lesão de grande proporção, a qual envolva no mínimo dois dos tendões.

Especificamente para o modelo de roturas do manguito rotador em ratos, está bem estabelecido que após uma lesão extensa, realizada através da secção dos tendões supraespinal e infraespinal, um período de oito semanas após a ocorrência das lesões é suficiente para que aconteçam, nas unidades músculo-tendíneas acometidas, alterações de atrofia, degeneração gordurosa e maior expressão de genes adipogênicos^{45,46,49,82}. Da mesma forma, para este mesmo modelo de lesão, também é demonstrada a ocorrência de fibrose e aumento da rigidez nas unidades músculo-tendíneas acometidas através da biomecânica passiva de fibras musculares⁴⁷. Os estudos acima mencionados mostram que esse modelo de lesão extensa em ratos é apropriado, e adequadamente simulam as lesões crônicas que ocorrem em humanos. Portanto, lesões agudas implementadas em tendões previamente saudáveis do manguito rotador em ratos transformam-se em lesões crônicas após o decurso

de oito semanas^{45,47,131}. Adicionalmente, lesões crônicas do manguito rotador têm sido associadas a uma redução da qualidade óssea na porção proximal do úmero, a qual também está relacionada a piores resultados na cicatrização ósteo-tendínea após o reparo^{24,27,76}.

O desenho planejado para este estudo possibilitou comparar os reparos realizados imediatamente após as lesões com aqueles realizados após oito semanas, bem como comparar esses dois tipos de reparo com tendões íntegros e com tendões submetidos à rotura sem a realização dos reparos. O fato de todos os animais terem sido submetidos à eutanásia com a mesma idade, elimina o potencial efeito que diferentes idades poderiam ter na morfometria óssea da porção proximal do úmero. A escolha desse desenho permitiu, também, comparar a morfometria óssea da porção proximal do úmero não somente nos ombros cujos tendões foram reparados precoce ou tardiamente, mas, ainda, nos úmeros cujos ombros tiveram seus tendões lesionados e não reparados, o que nos permitiu inferir a microarquitetura do úmero nos momentos que se antecederam aos reparos para os grupos experimentais de reparo tardio.

Baseado nos dados colhidos para o período de oito semanas de cicatrização, verificou-se que o reparo imediato da rotura do manguito rotador formou um tecido cicatricial entre o tendão e o osso com melhores propriedades biomecânicas em comparação com o tecido cicatricial formado em decorrência do reparo realizado após oito semanas. As melhores propriedades biomecânicas foram apuradas com base em valores significativamente maiores de força máxima até a falha, rigidez, tensão máxima até a falha e módulo de elasticidade. Outros estudos também comparam, embora utilizando desenhos diferentes, o reparo precoce com o reparo tardio do manguito rotador em ratos. Killian *et al*²⁷ igualmente apresentam melhores resultados referentes ao ensaio biomecânico para os reparos precoces em comparação aos reparos tardios, mas acrescentam toxina botulínica aos músculos após as roturas nos casos de reparo tardio. Já Galatz *et al*²⁵, em um estudo que comparam o reparo precoce com o reparo tardio apenas do tendão supraespal, mostram resultados semelhantes entre os dois grupos para os

parâmetros biomecânicos de força máxima até a falha, tensão máxima até a falha, rigidez e módulo de elasticidade. Da mesma forma, Killian *et al*¹⁰⁵, em estudo diverso envolvendo roturas extensas do manguito rotador, revelam resultados biomecânicos semelhantes para os reparos realizados precocemente e tardiamente.

Durante as cirurgias de reparo tardio, verificou-se que os tendões do supraespinal e infraespinal em geral se encontravam bastante retraídos em relação ao seus respectivos locais de inserção no úmero. Nesses casos, a reaproximação e sutura dos tendões, apesar de não mensuradas, deu-se às custas de grande tensão. A maior tensão verificada nos reparos tardios pode ser uma possível razão dos piores resultados encontrados em comparação aos reparos precoces¹³⁵. Estudos em ratos^{27,65} e em animais de grande porte^{136,137} também mostram maior tensão necessária para o reparo de roturas crônicas do manguito rotador. Especificamente para o modelo de rotura do manguito rotador em ratos, Gimbel *et al*⁶⁵ demonstram que a força necessária para reaproximar o tendão supraespinal de volta ao seu local de inserção original no úmero torna-se maior conforme aumenta o tempo entre sua secção e seu reparo. Para a cicatrização ósteo-tendínea, altas tensões impostas aos reparos implicam em consequências negativas¹³⁵. O reparo de uma lesão do supraespinal tem piores resultados quando, após as cirurgias, os ratos são submetidos a um protocolo de exercícios em esteira (sendo que nesses casos, há uma maior tensão nos reparos), em comparação a ratos imobilizados ou deixados livres em gaiolas^{63,138}. O grupo de ratos submetido ao regime de exercícios, nos quais os reparos são expostos a maiores tensões, evoluem com piora significativa nas propriedades mecânicas estruturais e da composição do tecido formado na inserção ósteo-tendínea.

Nosso estudo observou que os tendões cicatrizaram de forma retraída em 25% dos reparos tardios e em nenhum dos reparos precoces. O estado de degeneração dos tendões, embora não investigado nesse estudo, pode ter propiciado fragilidade na interface tendão-sutura, que, associado às maiores tensões impostas aos reparos, pode explicar a ocorrência de cicatrização com retração. Após roturas extensas e crônicas do manguito rotador em ratos, os

tendões acometidos sofrem alterações degenerativas, incluindo menor organização do colágeno, aumento da celularidade e modificação da morfologia da células para uma configuração mais arredondada^{64,82}. Killian *et al*¹⁰⁵, em um estudo que envolve o reparo de roturas extensas e crônicas do manguito rotador em ratos, também constatam a ocorrência de cicatrização com retração em 35% dos reparos realizados precocemente e em 44% dos reparos realizados tardiamente. Para o reparo, utilizam um único fio de sutura para reinserir os tendões do supraespinal e infraespinal ao úmero. É possível que a técnica cirúrgica empregada possa ter proporcionado resistência mecânica inicial insuficiente às fixações, explicando o elevado índice de falhas. Nosso estudo utilizou fios de sutura independentes para cada tendão, maximizando a resistência inicial do reparos.

Nossos resultados mostraram que as propriedades biomecânicas do tecido cicatricial na junção ósteo-tendínea melhoraram conforme aumenta o tempo de cicatrização, no período de quatro para oito semanas. Tal fato também é demonstrado por outros ensaios abordando o mesmo tema^{27,69,76,86,135}, indicando que o tecido cicatricial ainda não está maduro passadas quatro semanas do reparo. Por outro lado, um período adicional a oito semanas de cicatrização não parece levar o tecido cicatricial a otimizar suas propriedades biomecânicas. Hettrich *et al*⁸⁶ realizam um estudo histológico e biomecânico, o qual inclui o reparo de uma rotura aguda do tendão supraespinal, e encontraram resultados semelhantes para oito e 24 semanas de cicatrização.

Nosso estudo evidenciou que todas as propriedades biomecânicas analisadas do tecido cicatricial ósteo-tendíneo do subgrupo RT8 se apresentaram de maneira semelhante ao subgrupo LSR8. Uma possível explicação para esses dados é que, para os reparos tardios, a maior agressão tecidual necessária para a realização das cirurgias de reparo, associada às altas tensões impostas às suturas, podem ter anulado o potencial efeito benéfico do reparo cirúrgico. Portanto, no subgrupo LSR8, apesar de não ter ocorrido a reinserção tendínea, formou-se um tecido cicatricial unindo os cotos tendíneos com a porção proximal do úmero com iguais características

biomecânicas que o tecido cicatricial ósteo-tendíneo formado após os reparos realizados oito semanas após provocadas as lesões. No nosso conhecimento, esta é a primeira vez, nesse modelo em ratos, que se inclui dentre os grupos experimentais, de maneira comparativa aos reparos tendíneos, um grupo no qual foi realizada a lesão mas não ocorreu o reparo, de forma análoga ao tratamento não cirúrgico dessas lesões. Demonstramos, portanto, que o reparo cirúrgico das roturas extensas do manguito rotador quando realizadas após a ocorrência de degeneração das unidades músculo-tendíneas não levou a formação de um tecido cicatricial ósteo-tendíneo com melhores propriedades biomecânicas quando comparado ao tratamento não cirúrgico.

Contrariamente à hipótese inicial, não observamos diferenças em relação ao estudo da morfometria óssea, realizada através da microtomografia computadorizada, na comparação entre os reparos precoces e os reparos tardios para os dois períodos de cicatrização estudados. Uma hipótese que pode justificar os resultados semelhantes entre os grupos é o fato de que o efeito causado pela agressão tecidual nas cirurgias de reparo tardio provavelmente prevaleceu sobre o efeito causado pelo tempo durante o qual o úmero ficou sem o efeito da tensão proporcionada pelos tendões para influenciar alterações na microarquitetura óssea. A ausência de diferença na morfometria óssea do úmero entre o reparo precoce e o reparo tardio de roturas extensas também é constatada por Killian *et al*¹⁰⁵ em um estudo utilizando o mesmo modelo experimental. Entretanto, Galatz *et al*²⁵, ao comparar a densidade óssea da porção proximal do úmero após o reparo precoce ou o reparo tardio de roturas isoladas do supraespal, observam maior densidade óssea para os reparos precoces. Como método de mensuração, utilizam a tomografia computadorizada periférica quantitativa, e, através de um único corte transversal de 0,5 mm de espessura, analisam a densidade óssea das amostras. Em nosso estudo, 50 cortes individuais de 50 µm de espessura cada foram analisados para gerar os dados referentes à microarquitetura óssea. A diferente metodologia entre os dois estudos pode explicar os diferentes resultados encontrados. Da mesma forma, Killian *et al*²⁷, em outro estudo, encontram diferenças na morfometria óssea do úmero entre

os reparos precoces e os reparos tardios, mas acrescentam toxina botulínica aos músculos nos casos de reparo tardio. A administração de toxina botulínica pode ter potencializado o efeito causado pela rotura tendínea, levando a gerar diferenças na morfometria óssea da porção proximal do úmero não encontradas em nosso estudo.

Para o parâmetro de volume ósseo trabecular, todos os grupos experimentais com oito semanas de cicatrização tiveram valores significativamente menores que o grupo controle. Outros estudos em ratos^{105,121} também demonstram alterações duradouras na morfometria da região proximal do úmero após rotura do manguito rotador. Interpretamos que o procedimento cirúrgico inicial, associado ao tempo pelo qual os tendões do supraespinal e infraespinal permaneceram rotos, e portanto, não exercendo tensão sobre a porção proximal do úmero, levou a diminuição na quantidade de volume ósseo trabecular.

Nosso estudo observou que para os subgrupos RP4, RP8, RT4, RT8, LSR8, o local das falhas durante os testes biomecânicos ocorreu na cicatriz formada entre o tendão e o osso em todos os ensaios. Já no caso do subgrupo controle, as falhas ocorreram na transição garra-tendão em 75% das ocasiões. Caso as falhas tivessem ocorrido na êntese ou na substância do tendão, os valores referentes à força máxima e tensão máxima poderiam ter sido maiores. Ainda assim, com exceção da força máxima até a falha para o tendão supraespinal no subgrupo RP8 ($p=0,601$), todos os outros grupos experimentais apresentaram valores das propriedades biomecânicas significativamente diferentes do grupo controle. Falhas ocorridas na transição garra-tendão para tendões íntegros também estão descritas em outros estudos^{63,64,99} e representam um desafio técnico a ser vencido. Uma pequena área de secção transversal do tendão íntegro, associada às elevadas tensões a ele impostas, faz com que a transição garra-tendão seja local vulnerável dos testes mecânicos realizados para o estudo da êntese do manguito rotador em ratos.

Apesar de os reparos nos tendões do supraespinal e infraespinal terem sido realizados de forma independente e com reinserções próprias e isoladas entre si, observou-se que, algumas vezes se formou um tecido cicatricial extenso, o qual incluía ambas inserções entre os tendões e a porção proximal do úmero. Mesmo diante do fato de as junções ósteo-tendíneas do supraespinal e do infraespinal divergirem em aproximadamente 45 graus entre si, é possível que os testes realizados no supraespinal, primeiramente, possam ter danificado parte da junção ósteo-tendínea do infraespinal. Neste estudo, em quatro ocasiões, danificou-se por completo a junção ósteo-tendínea do infraespinal, impossibilitando a realização dos testes biomecânicos para este tendão durante a realização dos testes do supraespinal. Tal ocorrência pode ser uma das razões dos menores valores obtidos referentes às propriedades biomecânicas do reparo do infraespinal quando comparado ao reparo do supraespinal.

Apesar de o rato ser um animal que demonstre diversas similaridades com o ombro humano, apresentando um acrômio bem desenvolvido, que se articula com a clavícula, assim formando um arco ósseo por onde passam os tendões do supraespinal e infraespinal⁵⁸, seu pequeno tamanho representa um limitação evidente. Também representa uma imperfeição deste modelo experimental o fato de o rato gerar uma resposta cicatricial exuberante, formando um tecido cicatricial entre o coto tendíneo retraído e a porção proximal do úmero mesmo na ausência da cirurgia de reparo^{132,134,139}.

Nossa metodologia utilizou roturas em tendões saudáveis, o que pode ser considerado uma possível limitação ao se transpor os dados para a prática clínica, uma vez que nessa situação, o manguito rotador geralmente apresenta alterações degenerativas previamente à ocorrência da lesão aguda^{34,35}. Entretanto, Tucker *et al*¹²⁴, em um estudo experimental, não observam diferenças nos parâmetros histológicos e biomecânicos após a secção e reparo imediato do supraespinal em ratos mantidos soltos em gaiolas, quando comparados a ratos submetidos a um modelo de sobrecarga mecânica em esteira. Baseados nesse estudo, acreditamos que seria desnecessário induzir

um estado prévio de tendinopatia que antecedesse a realização das roturas tendíneas.

6. CONCLUSÃO

Nas roturas extensas do manguito rotador em ratos:

1. O reparo precoce proporciona uma cicatrização ósteo-tendínea com melhores propriedades biomecânicas em comparação ao reparo tardio;
2. Não existem diferenças na morfometria óssea da porção proximal do úmero entre os reparos precoces e tardios.

7. ANEXOS

Anexo A – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa



A CEUA do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 13/03/2014, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 021/14 intitulado: “**AVALIAÇÃO BIOMECÂNICA, TOMOGRÁFICA E HISTOMORFOMÉTRICA COMPARATIVA ENTRE OS REPAROS DAS LESÕES AGUDA E CRÔNICA DO MANGUITO ROTADOR. ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS.**” que utilizará 30 animais da espécie **Ratos Wistar**, apresentado pelo Instituto de Ortopedia e Traumatologia.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, o relatório final sobre a pesquisa, (Lei Procedimentos para o Uso Científico de Animais - Lei Nº 11.794 -8 de outubro de 2008).

Pesquisador (a) Responsável: Rames Mattar Jr

Pesquisador (a) Executante: Leonardo Muntada Cavinatto

CEP-FMUSP, 13 de Março de 2014.



**Dr. Eduardo Pompeu
Coordenador
Comissão de Ética no Uso de Animais**



**Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa**

Anexo B – Tabela representativa dos resultados da área de secção transversal e do estudo biomecânico referente ao tendão do supraespinal. Todos os valores são indicados como média \pm desvio padrão, sendo a = $p < 0,05$ vs C para os subgrupos com oito semanas de cicatrização, b = $p < 0,05$ vs RT8 para os subgrupos com oito semanas de cicatrização e c = $p < 0,05$ vs LSR8 para os subgrupos com oito semanas de cicatrização

	C	RP4	RT4	RP8	RT8	LSR8
Área (mm²)	5,35 \pm 0,60	9,09 \pm 3,73	10,45 \pm 2,99	8,01 \pm 2,47 ^a	10,03 \pm 2,00 ^{a,c}	7,30 \pm 1,74 ^b
Força máxima (N)	35,94 \pm 4,73	16,46 \pm 4,98	14,61 \pm 5,71	31,81 \pm 3,86 ^{b,c}	19,36 \pm 6,14 ^a	13,16 \pm 5,31 ^a
Rigidez (N/mm)	39,71 \pm 7,72	8,87 \pm 2,08	8,19 \pm 5,22	17,22 \pm 4,35 ^{a,b,c}	10,85 \pm 4,25 ^a	8,21 \pm 3,36 ^a
Tensão Máxima (N/mm²)	6,79 \pm 1,19	2,35 \pm 1,87	1,44 \pm 0,51	4,49 \pm 2,02 ^{a,b,c}	1,97 \pm 0,61 ^a	1,90 \pm 1,06 ^a
Módulo de Elasticidade (N/mm²)	34,21 \pm 9,70	7,74 \pm 4,18	5,36 \pm 2,87	13,72 \pm 5,29 ^{a,b}	6,47 \pm 2,42 ^a	8,55 \pm 4,36 ^a

C: controle; RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização

Anexo C – Tabela representativa dos resultados da área de secção transversal e do estudo biomecânico referente ao tendão do infraespinal. Todos os valores são indicados como média \pm desvio padrão, sendo a = $p < 0,05$ vs C para os subgrupos com oito semanas de cicatrização, b = $p < 0,05$ vs RT8 para os subgrupos com oito semanas de cicatrização e c = $p < 0,05$ vs LSR8 para os subgrupos com oito semanas de cicatrização

	C	RP4	RT4	RP8	RT8	LSR8
Área (mm²)	2,93 \pm 0,46	5,12 \pm 2,11	6,45 \pm 3,19	4,76 \pm 1,73	5,85 \pm 1,86 ^a	5,15 \pm 1,17 ^a
Força máxima (N)	39,12 \pm 6,20	10,68 \pm 2,99	11,14 \pm 4,04	21,26 \pm 3,94 ^{a,b}	12,74 \pm 2,87 ^a	17,51 \pm 3,18 ^a
Rigidez (N/mm)	14,63 \pm 2,67	7,62 \pm 3,44	6,02 \pm 1,32	12,86 \pm 2,65 ^b	7,21 \pm 3,30 ^a	10,96 \pm 3,62 ^b
Tensão Máxima (N/mm²)	13,68 \pm 3,24	2,52 \pm 1,21	2,02 \pm 0,97	4,89 \pm 1,63 ^a	2,34 \pm 0,85 ^a	3,68 \pm 1,46 ^a
Módulo de Elasticidade (N/mm²)	30,85 \pm 10,44	12,45 \pm 5,95	8,55 \pm 6,55	21,17 \pm 7,97	9,56 \pm 4,24 ^a	16,84 \pm 11,76 ^a

C: controle; RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização

Anexo D – Tabela representativa dos resultados da morfometria óssea da porção proximal do úmero. Todos os valores são indicados como média \pm desvio padrão, sendo a = $p < 0,05$ vs C para os subgrupos com oito semanas de cicatrização, b = $p < 0,05$ vs RT8 para os subgrupos com oito semanas de cicatrização e c = $p < 0,05$ vs LSR8 para os subgrupos com oito semanas de cicatrização

	C	RP4	RT4	RP8	RT8	LSR8
BV/TV (%)	33,47 \pm 6,53	17,6 \pm 3,45	17,36 \pm 3,74	23,56 \pm 7,05 ^a	22,13 \pm 5,80 ^a	23,46 \pm 5,42 ^a
Tb.Th (mm)	109,01 \pm 10,19	107,19 \pm 11,22	100,83 \pm 10,24	126,22 \pm 14,35 ^c	117,25 \pm 20,65	98,32 \pm 6,98
Tb.Sp (mm)	281,26 \pm 25,94	410,26 \pm 59,08	391,5 \pm 33,98	421,68 \pm 121,69 ^{a,c}	391,33 \pm 77,46	312,65 \pm 21,24
Tb.N (mm⁻¹)	3,05 \pm 0,34	1,64 \pm 0,26	1,71 \pm 0,21	1,86 \pm 0,60 ^a	1,94 \pm 0,61 ^a	2,37 \pm 0,41

C: controle; RP4: reparo precoce com quatro semanas de cicatrização; RT4: reparo tardio com quatro semanas de cicatrização; RP8: reparo precoce com oito semanas de cicatrização; RT8: reparo tardio com oito semanas de cicatrização; LSR8: lesão sem reparo com oito semanas de cicatrização; BV/TV: volume ósseo trabecular; Tb.Th: espessura das trabéculas; Tb.Sp: separação das trabéculas; Tb.N: número de trabéculas

8. Referências

1. Yamamoto A, Takagishi K, Osawa T, Yanagawa T, Nakajima D, Shitara H, Kobayashi T. Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010;19(1):116–20.
2. Codman EA, Akerson IB. The pathology associated with rupture of the supraspinatus tendon. *Ann Surg.* 1931;93:348-59.
3. Neer CS. Impingement lesions. *Clin Orthop Relat Res.* 1983;173:70–7.
4. Moosmayer S, Tariq R, Stiris M, Smith H-J. The natural history of asymptomatic rotator cuff tears: a three-year follow-up of fifty cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(14):1249–55.
5. Mall NA, Kim HM, Keener JD, Steger-May K, Teefey SA, Middleton WD, Stobbs-Cucchi G, Yamaguchi K. Symptomatic progression of asymptomatic rotator cuff tears: a prospective study of clinical and sonographic variables. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(16):2623–33.
6. Keener JD, Galatz LM, Teefey SA, Middleton WD, Steger-May K, Stobbs-Cucchi G, Patton R, Yamaguchi K. A prospective evaluation of survivorship of asymptomatic degenerative rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(2):89–98.
7. Colvin AC, Egorova N, Harrison AK, Moskowitz A, Flatow EL. National Trends in Rotator Cuff Repair. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(3):227–33.
8. Malavolta EA, Gracitelli MEC, Ferreira Neto AA, Assunção JH, Bordalo-Rodrigues M, de Camargo OP. Platelet-rich plasma in rotator cuff repair: a prospective randomized study. *Am J Sports Med.* 2014;42(10):2446–54.
9. Anderson K, Boothby M, Aschenbrener D, van Holsbeeck M. Outcome and Structural Integrity After Arthroscopic Rotator Cuff Repair Using 2 Rows of Fixation: Minimum 2-Year Follow-Up. *Am J Sports Med.* 2006;34(12):1899–905.
10. McCarron JA, Derwin KA, Bey MJ, Polster JM, Schils JP, Ricchetti ET, Iannotti JP. Failure with continuity in rotator cuff repair "healing". *Am J Sports Med.* 2013;41(1):134–41.
11. Keener JD, Wei AS, Kim HM, Paxton ES, Teefey SA, Galatz LM, Yamaguchi K. Revision arthroscopic rotator cuff repair: repair integrity and clinical outcome. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(3):590–8.
12. Zhang Z, Gu B, Zhu W, Zhu L, Li Q. Arthroscopic versus mini-open rotator cuff repair: a prospective, randomized study with 24-month

- follow-up. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24(6):845–50.
13. Cole BJ, McCarty LP, Kang RW, Alford W, Lewis PB, Hayden JK. Arthroscopic rotator cuff repair: prospective functional outcome and repair integrity at minimum 2-year follow-up. *J Shoulder Elbow Surg*. 2007;16(5):579–85.
 14. Lafosse L, Brozka R, Toussaint B, Gobezie R. The Outcome and Structural Integrity of Arthroscopic Rotator Cuff Repair with Use of the Double-Row Suture Anchor Technique. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(7):1533.
 15. Galatz LM, Ball CM, Teefey SA, Middleton WD, Yamaguchi K. The outcome and repair integrity of completely arthroscopically repaired large and massive rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86(2):219–24.
 16. Boughebi O, Roussignol X, Delattre O, Kany J, Valenti P. Small supraspinatus tears repaired by arthroscopy: are clinical results influenced by the integrity of the cuff after two years? Functional and anatomic results of forty-six consecutive cases. *J Shoulder Elbow Surg*. 2012;21(5):699–706.
 17. Oh JH, Kim SH, Ji HM, Jo KH, Bin SW, Gong HS. Prognostic factors affecting anatomic outcome of rotator cuff repair and correlation with functional outcome. *Arthroscopy*. 2009;25(1):30–9.
 18. Harryman DT, Mack LA, Wang KY, Jackins SE, Richardson ML, Matsen FA. Repairs of the rotator cuff. Correlation of functional results with integrity of the cuff. *J Bone Joint Surg Am*. 1991;73(7):982–9.
 19. Boileau P, Brassart N, Watkinson DJ, Carles M, Hatzidakis AM, Krishnan SG. Arthroscopic repair of full-thickness tears of the supraspinatus: does the tendon really heal? *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(6):1229–40.
 20. Deutsch A, Kroll DG, Hasapes J, Staewen RS, Pham C, Tait C. Repair integrity and clinical outcome after arthroscopic rotator cuff repair using single-row anchor fixation: a prospective study of single-tendon and two-tendon tears. *J Shoulder Elbow Surg*. 2008;17(6):845–52.
 21. Frank JB, Elattrache NS, Dines JS, Blackburn A, Crues J, Tibone JE. Repair site integrity after arthroscopic transosseous-equivalent suture-bridge rotator cuff repair. *Am J Sports Med*. 2008;36(8):1496–503.
 22. Yamaguchi K, Ditsios K, Middleton WD, Hildebolt CF, Galatz LM, Teefey SA. The demographic and morphological features of rotator cuff disease. A comparison of asymptomatic and symptomatic shoulders. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88(8):1699–704.
 23. Cadet ER, Vorys GC, Rahman R, Park S-H, Gardner TR, Lee FY,

- Levine WN, Bigliani LU, Ahmad CS. Improving bone density at the rotator cuff footprint increases supraspinatus tendon failure stress in a rat model. *J Orthop Res*. 2010;28(3):308–14.
24. Tingart MJ, Apreleva M, Zurakowski D, Warner JJP. Pullout strength of suture anchors used in rotator cuff repair. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A(11):2190–8.
 25. Galatz LM, Rothermich SY, Zaegel M, Silva MJ, N H, Thomopoulos S. Delayed repair of tendon to bone injuries leads to decreased biomechanical properties and bone loss. *J Orthop Res*. 2005;23(6):1441–7.
 26. Paxton ES, Teefey SA, Dahiya N, Keener JD, Yamaguchi K, Galatz LM. Clinical and radiographic outcomes of failed repairs of large or massive rotator cuff tears: minimum ten-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(7):627–32.
 27. Killian ML, Cavinatto LM, Ward SR, Havlioglu N, Thomopoulos S, Galatz LM. Chronic degeneration leads to poor healing of repaired massive rotator cuff tears in rats. *Am J Sports Med*. 2015;43(10):2401–10.
 28. Melis B, Wall B, Walch G. Natural history of infraspinatus fatty infiltration in rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg*. 2010;19(5):757–63.
 29. DeFranco MJ, Bershady B, Ciccone J, Yum J-K, Iannotti JP. Functional outcome of arthroscopic rotator cuff repairs: a correlation of anatomic and clinical results. *J Shoulder Elbow Surg*. 2007;16(6):759–65.
 30. Gladstone JN, Bishop JY, Lo IKY, Flatow EL. Fatty infiltration and atrophy of the rotator cuff do not improve after rotator cuff repair and correlate with poor functional outcome. *Am J Sports Med*. 2007;35(5):719–28.
 31. Hantes ME, Karidakis GK, Vlychou M, Varitimidis S, Dailiana Z, Malizos KN. A comparison of early versus delayed repair of traumatic rotator cuff tears. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19(10):1766–70.
 32. Björnsson HC, Norlin R, Johansson K, Adolfsson LE. The influence of age, delay of repair, and tendon involvement in acute rotator cuff tears. *Acta Orthop*. 2011 Apr;82(2):187–92.
 33. Petersen SA, Murphy TP. The timing of rotator cuff repair for the restoration of function. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011;20(1):62–8.
 34. Fukuda H. Partial-thickness rotator cuff tears: a modern view on Codman's classic. *J Shoulder Elbow Surg*. 2000;9(2):163–8.
 35. Sørensen AKB, Bak K, Krarup AL, Thune CH, Nygaard M, Jørgensen U, Sloth C, Torp-Pedersen S. Acute rotator cuff tear: do we miss the early

- diagnosis? A prospective study showing a high incidence of rotator cuff tears after shoulder trauma. *J Shoulder Elbow Surg.* 2007;16(2):174–80.
36. Heikel HV. Rupture of the rotator cuff of the shoulder. Experiences of surgical treatment. *Acta Orthop Scand.* 1968;39(4):477–92.
 37. Bassett RW, Cofield RH. Acute tears of the rotator cuff. The timing of surgical repair. *Clin Orthop Relat Res.* 1983;(175):18–24.
 38. Warner JJ, Higgins L, Parsons IM, Dowdy P. Diagnosis and treatment of anterosuperior rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg.* 2001;10(1):37–46.
 39. Kreuz PC, Remiger A, Erggelet C, Hinterwimmer S, Niemeyer P, Gächter A. Isolated and combined tears of the subscapularis tendon. *Am J Sports Med.* 2005;33(12):1831–7.
 40. Namdari S, Henn RF, Green A. Traumatic anterosuperior rotator cuff tears: the outcome of open surgical repair. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(9):1906–13.
 41. Mukovozov I, Byun S, Farrokhyar F, Wong I. Time to surgery in acute rotator cuff tear: A systematic review. *Bone Joint Res.* 2013;2(7):122–8.
 42. Duncan NS, Booker SJ, Gooding BWT, Geoghegan J, Wallace WA, Manning PA. Surgery within 6 months of an acute rotator cuff tear significantly improves outcome. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015;24(12):1876–80.
 43. Davies MR, Ravishankar B, Laron D, Kim HT, Liu X, Feeley BT. Rat rotator cuff muscle responds differently from hindlimb muscle to a combined tendon-nerve injury. *J Orthop Res.* 2015;33(7):1046–53.
 44. Seivivas N, Serra SC, Portugal R, Teixeira FG, Carvalho MM, Silva N, Espregueira-Mendes J, Sousa N, Salgado AJ. Animal model for chronic massive rotator cuff tear: behavioural and histologic analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(2):608–18.
 45. Liu X, Manzano G, Kim HT, Feeley BT. A rat model of massive rotator cuff tears. *J Orthop Res.* 2011;29(4):588–95.
 46. Kim HM, Galatz LM, Lim C, Havlioglu N, Thomopoulos S. The effect of tear size and nerve injury on rotator cuff muscle fatty degeneration in a rodent animal model. *J Shoulder Elbow Surg.* 2012;21(7):847–58.
 47. Sato EJ, Killian ML, Choi AJ, Lin E, Esparza MC, Galatz LM, Thomopoulos S, Ward SR. Skeletal muscle fibrosis and stiffness increase after rotator cuff tendon injury and neuromuscular compromise in a rat model. *J Orthop Res.* 2014;32(9):1111–6.
 48. Perry SM, Getz CL, Soslowsky LJ. Alterations in function after rotator

- cuff tears in an animal model. *J Shoulder Elbow Surg.* 2009;18(2):296–304.
49. Ditsios K, Boutsiadis A, Kapoukranidou D, Chatz isotiriou A, Kalpidis I, Albani M, Christodoulou A. Chronic massive rotator cuff tear in rats: in vivo evaluation of muscle force and three-dimensional histologic analysis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2014;23(12):1822–30.
 50. Constant CR, Murley AH. A clinical method of functional assessment of the shoulder. *Clin Orthop Relat Res.* 1987;(214):160–4.
 51. Gummesson C, Atroshi I, Ekdahl C. The disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) outcome questionnaire: longitudinal construct validity and measuring self-rated health change after surgery. *BMC Musculoskelet Disord.* 4(16):11–5.
 52. Lippitt SB, Harryman DT, Matsen FA. A practical tool for evaluating function: the simple shoulder test. In: Matsen FA3, Fu H, Hawkins RJ, editors. *The shoulder: a balance of mobility and stability.* Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1993. pp. 501–18.
 53. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473–83.
 54. Richards RR, An K-N, Bigliani LU, Friedman RJ, Gartsman GM, Gristina AG, Iannotti JP, Mow VC, Sidles JA, Zuckerman JD. A standardized method for the assessment of shoulder function. *J Shoulder Elbow Surg.* 1994;3(6):347–52.
 55. Amstutz HC, Sew Hoy AL, Clarke IC. UCLA anatomic total shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1981;(155):7–20.
 56. Kirkley A, Alvarez C, Griffin S. The development and evaluation of a disease-specific quality-of-life questionnaire for disorders of the rotator cuff: The Western Ontario Rotator Cuff Index. *Clin J Sport Med.* 2003;13(2):84–92.
 57. Olley LM, Carr AJ. The use of a patient-based questionnaire (the Oxford Shoulder Score) to assess outcome after rotator cuff repair. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008;90(4):326–31.
 58. Soslow sky LJ, Carpenter JE, DeBano CM, Banerji I, Moalli MR. Development and use of an animal model for investigations on rotator cuff disease. *J Shoulder Elbow Surg.* 1996;5(5):383–92.
 59. Carpenter JE, Flanagan CL, Thomopoulos S, Yian EH, Soslow sky LJ. The effects of overuse combined with intrinsic or extrinsic alterations in an animal model of rotator cuff tendinosis. *Am J Sports Med.* 1998;26(6):801–7.

60. Carpenter JE, Thomopoulos S, Flanagan CL, DeBano CM, Soslowky LJ. Rotator cuff defect healing: a biomechanical and histologic analysis in an animal model. *J Shoulder Elbow Surg.* 1998;7(6):599–605.
61. Soslowky LJ, Thomopoulos S, Tun S, Flanagan CL, Keefer CC, Mastaw J, Carpenter JE. Neer Award 1999. Overuse activity injures the supraspinatus tendon in an animal model: a histologic and biomechanical study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2000;9(2):79–84.
62. Thomopoulos S, Soslowky LJ, Flanagan CL, Tun S, Keefer CC, Mastaw J, Carpenter JE. The effect of fibrin clot on healing rat supraspinatus tendon defects. *J Shoulder Elbow Surg.* 2002;11(3):239–47.
63. Thomopoulos S, Williams GR, Soslowky LJ. Tendon to bone healing: differences in biomechanical, structural, and compositional properties due to a range of activity levels. *J Biomech Eng.* 2003;125(1):106–13.
64. Gimbel JA, Van Kleunen JP, Mehta S, Perry SM, Williams GR, Soslowky LJ. Supraspinatus tendon organizational and mechanical properties in a chronic rotator cuff tear animal model. *J Biomech.* 2004;37(5):739–49.
65. Gimbel JA, Van Kleunen JP, Lake SP, Williams GR, Soslowky LJ. The role of repair tension on tendon to bone healing in an animal model of chronic rotator cuff tears. *J Biomech.* 2007;40(3):561–8.
66. Barton ER, Gimbel JA, Williams GR, Soslowky LJ. Rat supraspinatus muscle atrophy after tendon detachment. *J Orthop Res.* 2005;23(2):259–65.
67. Yokota A, Gimbel JA, Williams GR, Soslowky LJ. Supraspinatus tendon composition remains altered long after tendon detachment. *J Shoulder Elbow Surg.* 2005;14(1 Suppl S):72S–78S.
68. Cohen DB, Kawamura S, Ehteshami JR, Rodeo SA. Indomethacin and celecoxib impair rotator cuff tendon-to-bone healing. *Am J Sports Med.* 2006;34(3):362–9.
69. Galatz LM, Sandell LJ, Rothermich SY, Das R, Mastny A, Havlioglu N, Silva MJ, Thomopoulos S. Characteristics of the rat supraspinatus tendon during tendon-to-bone healing after acute injury. *J Orthop Res.* 2006;24(3):541–50.
70. Galatz LM, Silva MJ, Rothermich SY, Zaegel MA, N H, Thomopoulos S. Nicotine delays tendon-to-bone healing in a rat shoulder model. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(9):2027–34.
71. Wei AS, Callaci JJ, Juknelis D, Marra G, Tonino P, Freedman KB, Wezeman FH. The effect of corticosteroid on collagen expression in injured rotator cuff tendon. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(6):1331–8.

72. Gimbel JA, Van Kleunen JP, Williams GR, Thomopoulos S, Soslowky LJ. Long durations of immobilization in the rat result in enhanced mechanical properties of the healing supraspinatus tendon insertion site. *J Biomech Eng.* 2007;129(3):400–4.
73. Murray DH, Kubiak EN, Jazrawi LM, Araghi A, Kummer F, Loebenberg MI, Zuckerman JD. The effect of cartilage-derived morphogenetic protein 2 on initial healing of a rotator cuff defect in a rat model. *J Shoulder Elbow Surg.* 2007;16(2):251–4.
74. Würgler-Hauri CC, Dourte LM, Baradet TC, Williams GR, Soslowky LJ. Temporal expression of 8 growth factors in tendon-to-bone healing in a rat supraspinatus model. *J Shoulder Elbow Surg.* 2007;16(5 Suppl):S198–203.
75. Jelinsky SA, Lake SP, Archambault JM, Soslowky LJ. Gene expression in rat supraspinatus tendon recovers from overuse with rest. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(7):1612–7.
76. Galatz LM, Charlton N, Das R, Kim HM, Havlioglu N, Thomopoulos S. Complete removal of load is detrimental to rotator cuff healing. *J Shoulder Elbow Surg.* 2009;18(5):669–75.
77. Gulotta LV, Kovacevic D, Ehteshami JR, Dagher E, Packer JD, Rodeo SA. Application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rotator cuff repair model. *Am J Sports Med.* 2009;37(11):2126–33.
78. Peltz CD, Dourte LM, Kuntz AF, Sarver JJ, Kim S-Y, Williams GR, Soslowky LJ. The effect of postoperative passive motion on rotator cuff healing in a rat model. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(10):2421–9.
79. Bedi A, Fox AJS, Harris PE, Deng X-H, Ying L, Warren RF, Rodeo SA. Diabetes mellitus impairs tendon-bone healing after rotator cuff repair. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010;19(7):978–88.
80. Bedi A, Fox AJS, Kovacevic D, Deng X-H, Warren RF, Rodeo SA. Doxycycline-mediated inhibition of matrix metalloproteinases improves healing after rotator cuff repair. *Am J Sports Med.* 2010;38(2):308–17.
81. Buchmann S, Walz L, Sandmann GH, Hoppe H, Beitzel K, Wexel G, Battmann A, Vogt S, Hinterwimmer S, Imhoff AB. Rotator cuff changes in a full thickness tear rat model: verification of the optimal time interval until reconstruction for comparison to the healing process of chronic lesions in humans. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;131(3):429–35.
82. Dourte LM, Perry SM, Getz CL, Soslowky LJ. Tendon properties remain altered in a chronic rat rotator cuff model. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(6):1485–92.
83. Gulotta LV, Kovacevic D, Montgomery S, Ehteshami JR, Packer JD, Rodeo SA. Stem cells genetically modified with the developmental gene

- MT1-MMP improve regeneration of the supraspinatus tendon-to-bone insertion site. *Am J Sports Med.* 2010;38(7):1429–37.
84. de Castro Pochini A, Ejnisman B, de Seixas Alves MT, Uyeda LF, Nouailhetas VLA, Han SW, Cohen M, Albertoni WM. Overuse of training increases mechanoreceptors in supraspinatus tendon of rats SHR. *J Orthop Res.* 2011;29(11):1771–4.
 85. Gulotta LV, Kovacevic D, Packer JD, Deng X-H, Rodeo SA. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells transduced with scleraxis improve rotator cuff healing in a rat model. *Am J Sports Med.* 2011;39(6):1282–9.
 86. Hettrich CM, Rodeo SA, Hannafin JA, Ehteshami J, Shubin Stein BE. The effect of muscle paralysis using Botox on the healing of tendon to bone in a rat model. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011;20(5):688–97.
 87. Hettrich CM, Beamer BS, Bedi A, Deland K, Deng X-H, Ying L, Lane J, Rodeo SA. The effect of rhPTH on the healing of tendon to bone in a rat model. *J Orthop Res.* 2011;30(5):769–74.
 88. Hsu JE, Reuther KE, Sarver JJ, Lee CS, Thomas SJ, Glaser DL, Soslowsky LJ. Restoration of anterior-posterior rotator cuff force balance improves shoulder function in a rat model of chronic massive tears. *J Orthop Res.* 2011;29(7):1028–33.
 89. Itoigawa Y, Kishimoto KN, Sano H, Kaneko K, Itoi E. Molecular mechanism of fatty degeneration in rotator cuff muscle with tendon rupture. *J Orthop Res.* 2011;29(6):861–6.
 90. Kim HM, Galatz LM, Das R, Havlioglu N, Rothermich SY, Thomopoulos S. The role of transforming growth factor beta isoforms in tendon-to-bone healing. *Connect Tissue Res.* 2011;52(2):87–98.
 91. Mannava S, Plate JF, Whitlock PW, Callahan MF, Seyler TM, Koman LA, Smith TL, Tuohy CJ. Evaluation of in vivo rotator cuff muscle function after acute and chronic detachment of the supraspinatus tendon an experimental study in an animal model. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(18):1702.
 92. Manning CN, Kim HM, Sakiyama-Elbert S, Galatz LM, Havlioglu N, Thomopoulos S. Sustained delivery of transforming growth factor beta three enhances tendon-to-bone healing in a rat model. *J Orthop Res.* 2011;29(7):1099–105.
 93. Beason DP, Connizzo BK, Dourte LM, Mauck RL, Soslowsky LJ, Steinberg DR, Bernstein J. Fiber-aligned polymer scaffolds for rotator cuff repair in a rat model. *J Shoulder Elbow Surg.* 2012;21(2):245–50.
 94. Beck J, Evans D, Tonino PM, Yong S, Callaci JJ. The biomechanical and histologic effects of platelet-rich plasma on rat rotator cuff repairs.

Am J Sports Med. 2012;40(9):2037–44.

95. Buchmann S, Sandmann GH, Walz L, Hoppe H, Beitzel K, Wexel G, Tian W, Winter G, Imhoff AB. Refixation of the supraspinatus tendon in a rat model-influence of continuous growth factor application on tendon structure. *J Orthop Res.* 2012;31(2):300–5.
96. Joshi SK, Liu X, Samagh SP, Lovett DH, Bodine SC, Kim HT, Feeley BT. mTOR regulates fatty infiltration through SREBP-1 and PPAR γ after a combined massive rotator cuff tear and suprascapular nerve injury in rats. *J Orthop Res.* 2013;31(5):724–30.
97. Yamazaki H, Ochiai N, Kenmoku T, Ohtori S, Sasho T, Miyagi M, Ishikawa T, Kamoda H, Orita S, Yamaguchi T, Kijima T, Takahashi K. Assessment of pain-related behavior and pro-inflammatory cytokine levels in the rat rotator cuff tear model. *J Orthop Res.* 2013;32(2):286–90.
98. Angeline ME, Ma R, Pascual-Garrido C, Voigt C, Deng X-H, Warren RF, Rodeo SA. Effect of diet-induced vitamin D deficiency on rotator cuff healing in a rat model. *Am J Sports Med.* 2014;42(1):27–34.
99. Beason DP, Tucker JJ, Lee CS, Edelstein L, Abboud JA, Soslowsky LJ. Rat rotator cuff tendon-to-bone healing properties are adversely affected by hypercholesterolemia. *J Shoulder Elbow Surg.* 2014;23(6):867–72.
100. Chechik O, Dolkart O, Mozes G, Rak O, Alhajajra F, Maman E. Timing matters: NSAIDs interfere with the late proliferation stage of a repaired rotator cuff tendon healing in rats. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014;134(4):515–20.
101. Dau L, Abagge M, Fruehling VM, Junior WS, Lavrador JM, da Cunha LAM. Influência do corticoide na cicatrização do manguito rotador de ratos – Estudo biomecânico. *Rev Bras Ortop.* 2014;49(4):379–85.
102. Dolkart O, Chechik O, Zarfati Y, Brosh T, Alhajajra F, Maman E. A single dose of platelet-rich plasma improves the organization and strength of a surgically repaired rotator cuff tendon in rats. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014;134(9):1271–7.
103. Ficklscherer A, Loitsch T, Serr M, Gülecyüz MF, Niethammer TR, Müller H-H, Milz S, Pietschmann MF, Müller PE. Does footprint preparation influence tendon-to-bone healing after rotator cuff repair in an animal model? *Arthroscopy.* 2014;30(2):188–94.
104. Fox AJS, Schär MO, Wanivenhaus F, Chen T, Attia E, Binder NB, Otero M, Gilbert SL, Nguyen JT, Chaudhury S, Warren RF, Rodeo SA. Fluoroquinolones impair tendon healing in a rat rotator cuff repair model: a preliminary study. *Am J Sports Med.* 2014;42(12):2851–9.
105. Killian ML, Cavinatto L, Shah SA, Sato EJ, Ward SR, Havlioglu N,

- Galatz LM, Thomopoulos S. The effects of chronic unloading and gap formation on tendon-to-bone healing in a rat model of massive rotator cuff tears. *J Orthop Res.* 2014;32(3):439–47.
106. Kovacevic D, Gulotta LV, Ying L, Ehteshami JR, Deng X-H, Rodeo SA. rhPDGF-BB Promotes Early Healing in a Rat Rotator Cuff Repair Model. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;473(5):1644–54.
107. Liu X, Joshi SK, Ravishankar B, Laron D, Kim HT, Feeley BT. Upregulation of transforming growth factor- β signaling in a rat model of rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg.* 2014;23(11):1709–16.
108. Mora MV, Antuña SA, Arranz MG, Carrascal MT, Barco R. Application of adipose tissue-derived stem cells in a rat rotator cuff repair model. *Injury.* 2014;45:S22–7.
109. Plate JF, Brown PJ, Walters J, Clark JA, Smith TL, Freehill MT, Tuohy CJ, Stitzel JD, Mannava S. Advanced age diminishes tendon-to-bone healing in a rat model of rotator cuff repair. *Am J Sports Med.* 2014;42(4):859–68.
110. Reuther KE, Thomas SJ, Tucker JJ, Sarver JJ, Gray CF, Rooney SI, Glaser DL, Soslowsky LJ. Disruption of the anterior-posterior rotator cuff force balance alters joint function and leads to joint damage in a rat model. *J Orthop Res.* 2014;32(5):638–44.
111. Buchmann S, Sandmann GH, Walz L, Reichel T, Beitzel K, Wexel G, Tian W, Battmann Am, Vogt S, Winter G, Imhoff AB. Growth factor release by vesicular phospholipid gels: in-vitro results and application for rotator cuff repair in a rat model. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:82.
112. Chen H-S, Su Y-T, Chan T-M, Su Y-J, Syu W-S, Harn H-J, Lin S-Z, Chiu S-C. Human adipose-derived stem cells accelerate the restoration of tensile strength of tendon and alleviate the progression of rotator cuff injury in a rat model. *Cell Transplant.* 2015;24(3):509–20.
113. Davis ME, Stafford PL, Jergenson MJ, Bedi A, Mendias CL. Muscle fibers are injured at the time of acute and chronic rotator cuff repair. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(1):226–32.
114. Ghellioni GV, da Silva LS, Piovezan AP, Martins RO. Efeito do uso da metilprednisolona no manguito rotador em ratos. Estudo biomecânico e histológico. *Rev Bras Ortop.* 2015;50(3):260–5.
115. Gumucio JP, Flood MD, Roche SM, Sugg KB, Momoh AO, Kosnik PE, Bedi A, Mendias CL. Stromal vascular stem cell treatment decreases muscle fibrosis following chronic rotator cuff tear. *Int Orthop.* 2015; doi: 10.1007/s00264.
116. Kabuto Y, Morihara T, Sukenari T, Kida Y, Oda R, Arai Y, Sawada K,

- Matsuda K-I, Kawata M, Tabata Y, Fujiwara H, Kubo T. Stimulation of Rotator Cuff Repair by Sustained Release of Bone Morphogenetic Protein-7 Using a Gelatin Hydrogel Sheet. *Tissue Eng Part A*. 2015;21(13-14):2025–33.
117. Lee H-J, Kim Y-S, Ok J-H, Lee Y-K, Ha MY. Effect of a single subacromial prednisolone injection in acute rotator cuff tears in a rat model. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(2):555–61.
118. Li J, Chen L, Sun L, Chen H, Sun Y, Jiang C, Cheng B. Silencing of TGIF1 in bone mesenchymal stem cells applied to the post-operative rotator cuff improves both functional and histologic outcomes. *J Mol Histol*. 2015;46(3):241–9.
119. Liu X, Joshi S, Ravishankar B, Laron D, Kim HT, Feeley BT. Bone morphogenetic protein signaling in rotator cuff muscle atrophy and fatty infiltration. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2015;5(2):113–9.
120. Maman E, Yehuda C, Pritsch T, Morag G, Brosh T, Sharfman Z, Dolkart O. Detrimental Effect of Repeated and Single Subacromial Corticosteroid Injections on the Intact and Injured Rotator Cuff: A Biomechanical and Imaging Study in Rats. *Am J Sports Med*. 2015; doi: 10.1177/0363546515591266.
121. Ross D, Maerz T, Kurdziel M, Hein J, Doshi S, Bedi A, Anderson K, Baker K. The effect of granulocyte-colony stimulating factor on rotator cuff healing after injury and repair. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(5):1655–64.
122. Seto SP, Parks AN, Qiu Y, Soslowky LJ, Karas S, Platt MO, Temenoff JS. Cathepsins in Rotator Cuff Tendinopathy: Identification in Human Chronic Tears and Temporal Induction in a Rat Model. *Ann Biomed Eng*. 2015;43(9):2036–46.
123. Tokunaga T, Ide J, Arimura H, Nakamura T, Uehara Y, Sakamoto H, Mizuta H. Local Application of Gelatin Hydrogel Sheets Impregnated With Platelet-Derived Growth Factor BB Promotes Tendon-to-Bone Healing After Rotator Cuff Repair in Rats. *Arthroscopy*. 2015;31(8):1482–91.
124. Tucker JJ, Riggin CN, Connizzo BK, Mauck RL, Steinberg DR, Kuntz AF, Soslowky LJ, Bernstein J. Effect of overuse-induced tendinopathy on tendon healing in a rat supraspinatus repair model. *J Orthop Res*. 2015; doi: 10.1002/jor.22993.
125. Yamaguchi T, Ochiai N, Sasaki Y, Kijima T, Hashimoto E, Sasaki Y, Kenmoku T, Yamazaki H, Miyagi M, Ohtori S, Takahashi K. Efficacy of hyaluronic acid or steroid injections for the treatment of a rat model of rotator cuff injury. *J Orthop Res*. 2015;33(12):1861-7.
126. Zhao S, Xie X, Pan G, Shen P, Zhao J, Cui W. Healing improvement

- after rotator cuff repair using gelatin-grafted poly(L-lactide) electrospun fibrous membranes. *J Surg Res*. 2015;193(1):33–42.
127. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, Lumb W, Jones E. Lumb & Jones Veterinary Anesthesia. Wiley; 1996.
 128. Gerber C, Schneeberger AG, Beck M, Schlegel U. Mechanical strength of repairs of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br*. 1994;76(3):371–80.
 129. Schneeberger AG, Roll von A, Kalberer F, Jacob HAC, Gerber C. Mechanical strength of arthroscopic rotator cuff repair techniques: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A(12):2152–60.
 130. Koike Y, Trudel G, Curran D, Uthoff HK. Delay of supraspinatus repair by up to 12 weeks does not impair enthesis formation: A quantitative histologic study in rabbits. *J Orthop Res*. 2006;24(2):202–10.
 131. Kim HM, Dahiya N, Teefey SA, Keener JD, Galatz LM, Yamaguchi K. Relationship of tear size and location to fatty degeneration of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Apr;92(4):829–39.
 132. Derwin KA, Baker AR, Iannotti JP, McCarron JA. Preclinical models for translating regenerative medicine therapies for rotator cuff repair. *Tissue Eng Part B*. 2010;16(1):21–30.
 133. Gupta R, Lee TQ. Contributions of the different rabbit models to our understanding of rotator cuff pathology. *J Shoulder Elbow Surg*. 2007;16(5):149–57.
 134. Longo UG, Forriol F, Campi S, Maffulli N, Denaro V. Animal models for translational research on shoulder pathologies: from bench to bedside. *Sports Med Arthrosc*. 2011;19(3):184–93.
 135. Killian ML, Cavinatto L, Galatz LM, Thomopoulos S. The role of mechanobiology in tendon healing. *J Shoulder Elbow Surg*. 2012;21(2):228–37.
 136. Coleman SH, Fealy S, Ehteshami JR, MacGillivray JD, Altchek DW, Warren RF, Turner S. Chronic rotator cuff injury and repair model in sheep. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A(12):2391–402.
 137. Gerber C, Meyer DC, Frey E, Rechenberg von B, Hoppeler H, Frigg R, Jost B, Zumstein MA. Neer Award 2007: Reversion of structural muscle changes caused by chronic rotator cuff tears using continuous musculotendinous traction. An experimental study in sheep. *J Shoulder Elbow Surg*. 2009;18(2):163–71.
 138. Peltz CD, Sarver JJ, Dourte LM, Würgler-Hauri CC, Williams GR, Soslowky LJ. Exercise following a short immobilization period is detrimental to tendon properties and joint mechanics in a rat rotator cuff injury model. *J Orthop Res*. 2010;28(7):841–5.

139. Edelstein L, Thomas SJ, Soslowy LJ. Rotator Cuff Tears: What have we learned from animal models? *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2011;11(2):150–62.