

**Eduardo Angeli Malavolta**

**Avaliação do uso do plasma rico em plaquetas no reparo da  
rotura do manguito rotador**

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**

**2013**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Malavolta, Eduardo Angeli

Avaliação do uso do plasma rico em plaquetas no reparo da rotura do manguito rotador / Eduardo Angeli Malavolta. -- São Paulo, 2013.

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

Orientador: Arnaldo Amado Ferreira Neto.

Descritores: 1.Manguito rotador 2.Artroscopia 3.Plasma rico em plaquetas  
4.Síndrome de colisão do ombro 5.Dor de ombro 6.Ortopedia 7.Ombro 8.Imagem por  
ressonância magnética 9.Avaliação de resultado de intervenções terapêuticas

USP/FM/DBD-403/13

## **Dedicatória**

Aos meus pais, Valdemar e Vanda, pelo carinho, dedicação, paciência e apoio ao meu desenvolvimento pessoal e acadêmico.

À minha esposa Fernanda, por todo o amor, compreensão e companheirismo.

## **Agradecimentos**

Aos Profs. Drs. Gilberto Luis Camanho, Olavo Pires de Camargo e Tarcísio E. P. de Barros Filho, pela oportunidade de realizar este trabalho no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ao Dr. Arnaldo Amado Ferreira Neto, pelo apoio, ensinamentos e orientação na tese.

Ao Dr. Mauro Emílio Conforto Gracitelli, pela amizade e auxílio na elaboração da tese.

Ao Dr. Eduardo Benegas, pelos valiosos ensinamentos.

Ao Dr. Alexandre Carneiro Bitar, pelo incentivo nas fases iniciais deste estudo.

A todos os estagiários, ex-estagiários e colaboradores do Grupo de Ombro e Cotovelo, pela participação nas diferentes etapas deste projeto.

Aos fisioterapeutas Raquel Xavier da Rocha, Leda Shizuka Yogi, Luis Arthur Gringer Lui, Cristiane Miyashiro da Costa, Alessandra Cristina Seoane e Vasthi Oliveira de Lima, pelo cuidado com os pacientes.

Ao Dr. Marcelo Bordalo Rodrigues, pela análise dos exames de imagem.

A todos meus amigos, que me apoiam nos bons e maus momentos e me auxiliam na obtenção de paz de espírito, imprescindível para o crescimento pessoal e profissional.

A todos os pacientes que participaram deste projeto e colaboraram com o avanço da ciência nesta área do conhecimento médico.

## **Normalizações**

Esta tese está de acordo com as seguintes normas:

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

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

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

Nomes das estruturas anatômicas baseados na Nomina Anatomica, 5a ed. Rio de Janeiro, 1984.

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 nº 6583/2008.

"... a ciência sempre incerta e a  
verdade sempre por descobrir..."

Mais nada, mais nada...

Sim, mais nada..."

Fernando Pessoa

Livro do Desassossego

## SUMÁRIO

<b>Lista de abreviaturas, siglas e símbolos .....</b>	<b>8</b>
<b>Lista de figuras.....</b>	<b>9</b>
<b>Lista de tabelas .....</b>	<b>10</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>11</b>
<b>Summary.....</b>	<b>13</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 Objetivos .....</b>	<b>17</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>18</b>
<b>2.1 Tratamento cirúrgico artroscópico das roturas do manguito rotador .....</b>	<b>18</b>
2.1.1 Aspectos epidemiológicos e econômicos .....	18
2.1.2 Resultados clínicos .....	19
2.1.3 Índice de rerrotura pós-operatória.....	21
2.1.4 Novas linhas de pesquisa .....	23
<b>2.2 Plasma rico em plaquetas .....</b>	<b>25</b>
2.2.1 Métodos de obtenção e determinação dos fatores de crescimento	25
2.2.2 Pesquisa básica no reparo ligamentar e tendíneo.....	31
2.2.3 Pesquisa clínica .....	38
2.2.3.1 Pesquisa clínica na cirurgia do ombro .....	47
<b>3 MÉTODOS .....</b>	<b>56</b>
<b>3.1 Desenho do estudo .....</b>	<b>56</b>
<b>3.2 População estudada.....</b>	<b>56</b>
<b>3.3 Aprovação na comissão de ética e termo de consentimento ...</b>	<b>57</b>
<b>3.4 Custo .....</b>	<b>57</b>
<b>3.5 Critérios de seleção .....</b>	<b>58</b>
3.5.1 Critérios de inclusão.....	58
3.5.2 Critérios de exclusão.....	59
3.5.3 Critérios de interrupção.....	59
3.5.4 Critérios de encerramento.....	60
<b>3.6 Intervenção .....</b>	<b>60</b>
3.6.1 Assepsia, antisepsia e antibioticoprofilaxia .....	60
3.6.2 Anestesia .....	60
3.6.3 Coleta e preparo do PRP .....	61
3.6.4 Material cirúrgico.....	63
3.6.5 Procedimento cirúrgico .....	63

3.6.6	Aplicação do PRP .....	64
3.6.7	Cuidados pós-operatórios e reabilitação.....	67
<b>3.7</b>	<b>Desfechos .....</b>	<b>67</b>
3.7.1	Avaliação clínica .....	68
3.7.2	Avaliação por imagem.....	69
3.7.3	Complicações.....	72
<b>3.8</b>	<b>Outras variáveis analisadas .....</b>	<b>73</b>
3.8.1	Variáveis intrínsecas ao paciente .....	73
3.8.2	Variáveis relacionadas à lesão e à intervenção .....	73
<b>3.9</b>	<b>Cálculo da amostra .....</b>	<b>75</b>
<b>3.10</b>	<b>Randomização .....</b>	<b>75</b>
<b>3.11</b>	<b>Cegamento .....</b>	<b>75</b>
<b>3.12</b>	<b>Análise estatística .....</b>	<b>76</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>78</b>
4.1	Fluxo dos participantes .....	78
4.2	Recrutamento .....	79
4.3	Dados gerais .....	80
4.3.1	Variáveis intrínsecas ao paciente .....	80
4.3.2	Variáveis relacionadas à lesão e à intervenção.....	81
<b>4.4</b>	<b>Análise dos desfechos.....</b>	<b>82</b>
4.4.1	Escala da UCLA.....	82
4.4.2	Escala de Constant-Murley .....	84
4.4.3	Escala visual analógica de dor.....	85
4.4.4	Ressonância magnética.....	87
4.4.4.1	Intensidade do sinal .....	87
4.4.4.2	Incidência de rerroturas .....	88
<b>4.5</b>	<b>Complicações .....</b>	<b>88</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>90</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>100</b>
<b>7</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>101</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>110</b>



## **Lista de abreviaturas, siglas e símbolos**

EGF	Fator de crescimento epidermal
EUA	Estados Unidos da América
EVA	Escala visual analógica de dor
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
g	Gravidade
Grupo Controle	Grupo de pacientes que não recebeu o plasma rico em plaquetas
Grupo PRP	Grupo de pacientes que recebeu o plasma rico em plaquetas
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina-1
mg	Miligramas
mm	Milímetros
mm <sup>3</sup>	Milímetros cúbicos
N	Newtons
PDGF	Fator de crescimento derivado das plaquetas
PRP	Plasma rico em plaquetas
RM	Ressonância magnética
TGF- $\beta$	Fator de crescimento transformador-beta
UCLA	University of California at Los Angeles
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

## Lista de figuras

<b>Figura 1</b> - Separador celular Haemonetics MCS+ 9000 <sup>®</sup> e o conjunto específico para aférese 994-CFE <sup>®</sup> .....	<b>61</b>
<b>Figura 2</b> - Plasma rico em plaquetas e os ativadores plaquetários, cloreto de cálcio e trombina .....	<b>62</b>
<b>Figura 3</b> - Agulha introduzida através da pele íntegra (seta), após a sutura dos portais.....	<b>65</b>
<b>Figura 4</b> - Agulha posicionada entre o tendão reparado e o leito ósseo (A: agulha; SE: supraespinal; TM: tubérculo maior) .....	<b>65</b>
<b>Figura 5</b> - Auxiliar obstruindo manualmente os portais já suturados durante a aplicação do PRP.....	<b>66</b>
<b>Figura 6</b> - Imagem de ressonância magnética evidenciando tendão com intensidade de sinal normal .....	<b>70</b>
<b>Figura 7</b> - Imagem de ressonância magnética evidenciando tendão com alto sinal difuso diferente de líquido.....	<b>70</b>
<b>Figura 8</b> - Imagem de ressonância magnética evidenciando tendão com alto sinal focal diferente de líquido.....	<b>71</b>
<b>Figura 9</b> - Imagem de ressonância magnética evidenciando tendão com aumento de sinal igual a líquido sem envolver toda a sua espessura.....	<b>71</b>
<b>Figura 10</b> - Imagem de ressonância magnética evidenciando tendão com aumento de sinal igual a líquido acometendo toda a sua espessura .....	<b>72</b>
<b>Figura 11</b> - Imagem de ressonância magnética evidenciando a medida da retração do tendão no corte coronal oblíquo .....	<b>74</b>
<b>Figura 12</b> - Imagem de ressonância magnética evidenciando a medida da extensão da rotura no corte sagital oblíquo .....	<b>74</b>
<b>Figura 13</b> - Diagrama de fluxo detalhando as etapas da pesquisa, de acordo com o Consolidated Standards of Reporting Trials.....	<b>79</b>
<b>Figura 14</b> - Resultados da avaliação clínica de acordo com a escala da UCLA ao longo do seguimento (*= $p < 0,05$ ) .....	<b>83</b>
<b>Figura 15</b> - Resultados da avaliação clínica de acordo com a escala de Constant-Murley ao longo do seguimento .....	<b>85</b>
<b>Figura 16</b> - Nível de dor de acordo com a escala visual analógica (EVA) ao longo do seguimento .....	<b>86</b>

## **Lista de tabelas**

<b>Tabela 1</b> - Variáveis intrínsecas ao paciente, dados categóricos.....	<b>80</b>
<b>Tabela 2</b> - Variáveis intrínsecas ao paciente, dados contínuos .....	<b>81</b>
<b>Tabela 3</b> - Medidas da dimensão das roturas do supraespinal, em mm .....	<b>81</b>
<b>Tabela 4</b> - Variáveis relacionadas à lesão e à intervenção .....	<b>82</b>
<b>Tabela 5</b> - Resultados da avaliação clínica de acordo com a escala da UCLA ao longo do seguimento .....	<b>83</b>
<b>Tabela 6</b> - Resultados da avaliação clínica de acordo com a escala de Constant-Murley ao longo do seguimento .....	<b>84</b>
<b>Tabela 7</b> - Nível de dor de acordo com a escala visual analógica (EVA) ao longo do seguimento .....	<b>86</b>
<b>Tabela 8</b> - Avaliação do sinal tendíneo categorizada em cinco níveis através da ressonância magnética .....	<b>87</b>
<b>Tabela 9</b> - Incidência combinada de rerroturas parciais e completas .....	<b>88</b>

## Resumo

Malavolta EA. Avaliação do uso do plasma rico em plaquetas no reparo da rotura do manguito rotador [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2013.

O plasma rico em plaquetas (PRP) tem sido utilizado na ortopedia como método para melhorar a cicatrização tecidual. Existem poucos estudos com alto nível de evidência sobre o seu efeito no reparo do manguito rotador e os resultados são conflitantes, não havendo consenso sobre sua eficácia. O objetivo primário deste estudo foi avaliar o efeito do uso do PRP em pacientes submetidos ao reparo do manguito rotador por via artroscópica através da escala da University of California at Los Angeles (UCLA). A avaliação clínica através da escala de Constant-Murley, de dor através da escala visual analógica (EVA), a presença de rerroturas na análise da ressonância magnética (RM) e a ocorrência de complicações foram considerados desfechos secundários. Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego. Dois grupos com 27 pacientes (Grupo PRP e Grupo Controle) foram submetidos ao reparo artroscópico em fileira simples de âncoras, sendo que, no Grupo PRP, foi aplicado o concentrado de plaquetas ao final do procedimento. O PRP foi obtido por aférese, aplicado na consistência líquida, com adição de trombina autóloga. Foram incluídas apenas roturas de espessura completa do supraespal com retração inferior a 30 mm. Os procedimentos foram realizados pelo mesmo cirurgião, entre setembro de 2008 e abril de 2012. Os desfechos foram avaliados através das escalas da UCLA, de Constant-Murley, EVA e pela RM, pré-operatoriamente e aos 3, 6 e 12 meses. A EVA foi aplicada adicionalmente no primeiro e sétimo dia. O nível de significância empregado foi de 5%. Os pacientes apresentaram melhora clínica significativa com o procedimento nos dois grupos ( $p < 0,001$ ). Evoluíram de  $13,63 \pm 3,639$  para  $30,04 \pm 4,528$  no Grupo Controle e de  $13,93 \pm 4,649$  para  $32,30 \pm 3,506$  no Grupo PRP aos 12 meses ( $p = 0,046$ ) de acordo com a escala da UCLA, com um poder de 84% e tamanho do efeito

de 0,56. De acordo com a escala de Constant-Murley, os pacientes evoluíram de  $47,37 \pm 11,088$  para  $76,89 \pm 13,198$  no Grupo Controle e de  $46,96 \pm 11,937$  para  $83,26 \pm 11,141$  no Grupo PRP aos 12 meses ( $p=0,061$ ). A avaliação aos 3 e 6 meses não demonstrou diferença significativa. A avaliação pela EVA não demonstrou diferença estatística em nenhum dos tempos de seguimento, evoluindo de  $7,00 \pm 1,939$  no Grupo Controle e de  $6,67 \pm 1,617$  no Grupo PRP no pré-operatório para  $1,70 \pm 2,127$  e  $1,04 \pm 1,808$ , respectivamente, aos 12 meses ( $p=0,220$ ). Na análise pela RM, o Grupo Controle apresentou uma rerrotura completa e quatro parciais, enquanto o Grupo PRP apresentou duas rerroturas parciais ( $p=0,42$ ). Ocorreu um caso de rigidez articular em cada grupo ( $p=1$ ). O PRP obtido por aférese, aplicado na consistência líquida e com adição de trombina propiciou melhores resultados pela escala da UCLA aos 12 meses de pós-operatório.

Descritores: Manguito rotador; Artroscopia; Plasma rico em plaquetas; Síndrome de colisão do ombro; Dor de ombro; Ortopedia; Ombro; Imagem por ressonância magnética; Avaliação de resultado de intervenções terapêuticas.

## Summary

Malavolta EA. Evaluation of platelet-rich plasma use in the repair of rotator cuff tear [Thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2013.

Platelet-rich plasma (PRP) has been used in orthopedics as a method to enhance tissue healing. There are few studies with a high level of evidence about its effect on rotator cuff repair, and the results are conflicting, with no consensus about its effectiveness. Clinical assessment as measured by the UCLA (University of California at Los Angeles) shoulder rating scale was established as the primary outcome. The secondary outcomes included clinical assessment on the Constant-Murley scale, pain as measured by a visual analog scale (VAS), the retear rate assessed by magnetic resonance imaging (MRI) and the complication rate. A prospective, randomized, double-blind trial was conducted. Two groups of 27 patients (PRP Group and Control Group) were subjected to arthroscopic single-row repair. Liquid PRP prepared by apheresis was applied to the PRP Group at the end of the surgical procedure, with autologous thrombin. Complete supraspinatus tears with retraction less than 30 mm were included. The procedures were performed by the same surgeon between September 2008 and April 2012. Outcomes were assessed using UCLA and Constant-Murley scales, VAS and magnetic resonance imaging preoperatively and at 3, 6 and 12 months. The VAS was also applied on days one and seven. The significance level was 5%. The two groups of patients exhibited significant clinical improvement ( $p < 0.001$ ). The score on the UCLA scale increased from  $13.63 \pm 3.639$  to  $30.04 \pm 4.528$  and from  $13.93 \pm 4.649$  to  $32.30 \pm 3.506$  in the Control and PRP groups, respectively, between the preoperative assessment and after 12 months ( $p = 0.046$ ), with a 84% power and a 0.56 effect size. The score on Constant-Murley scale increased from  $47.37 \pm 11.088$  to  $76.89 \pm 13.198$  in the Control Group and from  $46.96 \pm 11.937$  to  $83.26 \pm 11.141$  in the PRP

Group ( $p=0.061$ ). Assessment at 3 and 6 months did not identify significant differences. The VAS did not statistically differ at any investigated timepoint and varied from  $7.00 \pm 1.939$  and  $6.67 \pm 1.617$  before surgery to  $1.70 \pm 2.127$  and  $1.04 \pm 1.808$  at the 12-month assessment in the Control and PRP groups, respectively ( $p=0.220$ ). The Control Group exhibited one case of complete and four of partial retears, and the Group PRP exhibited two cases of partial retears ( $p=0.42$ ). PRP prepared by apheresis, applied in the liquid state with thrombin, promoted better results on the UCLA scale 12 months after surgery.

Keywords: Rotator cuff; Arthroscopy; Platelet-rich plasma; Shoulder Impingement syndrome; Shoulder pain; Orthopedics; Shoulder; Magnetic resonance imaging; Evaluation of results of therapeutic interventions.

## 1 INTRODUÇÃO

As roturas do manguito rotador apresentam prevalência de 5 a 39% na população<sup>1-7</sup>. A realização de reparos do manguito rotador apresenta tendência crescente<sup>8</sup>, gerando altos custos ao sistema de saúde<sup>9</sup>.

O reparo do manguito rotador por via artroscópica gera resultados clínicos satisfatórios em mais de 85% dos pacientes<sup>10-13</sup>. Entretanto, o índice de rerotura varia de 8 a 94%<sup>12,14-22</sup>.

A principal causa de falha após o reparo do manguito rotador não diz respeito ao material utilizado, mas sim à deficiência tecidual e ao processo de cicatrização entre o tendão e o osso<sup>23,24</sup>. Após a intervenção, o manguito rotador não restaura suas características histológicas originais e a sua fixação ocorre através de um tecido cicatricial<sup>25</sup> com menor resistência biomecânica<sup>26</sup>.

São objetos de pesquisa atualmente estratégias biológicas que melhorem o processo de cicatrização entre o tendão e o osso no reparo do manguito rotador<sup>27-30</sup>, com destaque para a ação dos fatores de crescimento.

O plasma rico em plaquetas (PRP) é uma fração do plasma com concentração de plaquetas acima dos níveis basais, obtido de maneira autóloga<sup>31</sup>. As plaquetas, após sua ativação, liberam diversos fatores de crescimento importantes durante o processo de cicatrização tecidual: fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador-beta (TGF- $\beta$ ), fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento epidermal (EGF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF)<sup>32-37</sup>.



Existe grande heterogeneidade nos métodos de obtenção do PRP descritos na literatura, sendo eles divididos em dois grupos: aférese<sup>38</sup> e centrifugação<sup>33</sup>. A aférese, método empregado neste estudo, apresenta níveis mais elevados de plaquetas e menor concentração de leucócitos<sup>35</sup>, sendo o PRP, obtido dessa maneira, considerado mais puro<sup>39</sup>. A centrifugação, forma mais utilizada na atualidade, tem como vantagens o menor custo e a necessidade de materiais mais simples para a sua obtenção<sup>33</sup>.

Através da pesquisa básica, sabe-se que o uso de fatores de crescimento ou do PRP apresentam resultados positivos no processo de regeneração tendínea e ligamentar. São documentados aumentos da expressão gênica<sup>40-42</sup>, da síntese de colágeno<sup>41,43</sup>, do potencial mitogênico<sup>41,44-47</sup>, da resistência biomecânica<sup>48-55</sup>, da vascularização<sup>56</sup> e da cicatrização<sup>44,50,57</sup>, diminuição da frouxidão ligamentar<sup>58</sup>, melhora funcional<sup>59</sup> e recuperação mais rápida<sup>59</sup>.

Dentro da pesquisa clínica, o PRP vem sendo estudado em diversos campos da medicina, como na cirurgia bucomaxilofacial<sup>32,38,60</sup>, oftalmologia<sup>61</sup>, cirurgia plástica<sup>62</sup> e dermatologia<sup>63,64</sup>, com bons resultados.

Na ortopedia, existem estudos sobre o efeito da aplicação do PRP no joelho<sup>65-77</sup>, nas lesões musculares<sup>78</sup>, na coluna<sup>79</sup>, nas tendinopatias do cotovelo<sup>80,81</sup>, nas lesões do tendão calcâneo<sup>82-85</sup> e em pseudoartroses<sup>86</sup>, com resultados conflitantes. Até o momento, existem onze estudos comparativos<sup>22,87-96</sup> publicados estudando o efeito do PRP no reparo do manguito rotador, sendo oito deles randomizados<sup>22,87,88,91,93-96</sup>. Assim como na literatura referente às demais partes do sistema musculoesquelético, não existe consenso sobre a sua eficácia, seja na melhora dos resultados clínicos, seja na diminuição da incidência de rerroturas. Nenhum ensaio randomizado avalia o efeito do PRP obtido por aférese, aplicado na consistência líquida e com adição de trombina no reparo do manguito rotador.

## 1.1 Objetivos

O objetivo primário deste estudo foi avaliar o efeito do uso do PRP nos pacientes submetidos ao reparo do manguito rotador por via artroscópica, através da escala da University of California at Los Angeles (UCLA)<sup>97</sup>.

A avaliação clínica através da escala de Constant-Murley<sup>98</sup>, de dor através da escala visual analógica (EVA), a presença de rerroturas na análise da ressonância magnética (RM) e a ocorrência de complicações foram considerados objetivos secundários.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Tratamento cirúrgico artroscópico das roturas do manguito rotador**

#### **2.1.1 Aspectos epidemiológicos e econômicos**

Codman e Akerson<sup>1</sup>, em 1931, observam após a dissecação de 100 ombros a presença de roturas do tendão do supraespinal em 39% dos casos.

Keyes<sup>2</sup>, em 1933, observa este achado em 19,18% de 73 ombros dissecados.

Cotton e Rideout<sup>3</sup>, em 1964, avaliam radiograficamente 212 ombros e realizam dissecações naqueles com alterações radiográficas. Observam 35 roturas do manguito rotador (16,5%).

Neer<sup>4</sup>, em 1983, refere que em mais de 500 dissecações realizadas, a presença de roturas completas do manguito rotador é inferior a 5%.

Petersson e Gentz<sup>5</sup>, em 1983, observam em 170 dissecações a presença de roturas parciais do supraespinal em 32 ombros (19%) e roturas completas em 22 (13%).

Ozaki et al.<sup>6</sup>, em 1988, relatam em um estudo anatômico envolvendo 200 ombros a presença de rotura parcial do manguito em 69 (34,5%) e roturas completas em 27 (13,5%).

Yamamoto et al.<sup>7</sup>, em 2010, em um estudo epidemiológico transversal realizado numa aldeia japonesa, observam a prevalência das roturas do manguito rotador numa amostra de 683 habitantes (1366 ombros), representando cerca de 13% da população local. Através do ultrassom,

constatam que esta alteração está presente em 20,7% das pessoas e a frequência aumenta com a idade, chegando a 50% nos habitantes acima de 80 anos.

Churchill e Ghorai<sup>9</sup>, em 2010, analisam o banco de dados do estado de Nova Iorque, EUA, e constatam um custo médio de 8.985 dólares para cada reparo do manguito rotador por via artroscópica.

Colvin et al.<sup>8</sup>, em 2010, avaliam a incidência dos reparos do manguito rotador realizados nos EUA, através da análise do banco de dados nacional. Entre os anos de 1996 e 2006, o número de reparos do manguito rotador aumentou em cerca de três vezes, chegando a um índice de 1.039 cirurgias para cada 100.000 habitantes no ano de 2006.

### **2.1.2 Resultados clínicos**

Galatz et al.<sup>14</sup>, em 2004, estudam em 18 pacientes o resultado das lesões grandes e extensas do manguito rotador, passíveis de reparo completo por via artroscópica. Observam melhora clínica na avaliação pela escala da American Shoulder and Elbow Surgeons de 48,3 no pré-operatório para 84,6 no pós-operatório.

Checchia et al.<sup>10</sup>, em 2005, avaliam de maneira retrospectiva os resultados do reparo do manguito rotador por via artroscópica em 141 pacientes. Os autores obtêm resultados excelentes em 71%, bons em 22,7% e insatisfatórios em 6,3% (4,2% regulares e 2,1% ruins).

Cole et al.<sup>16</sup>, em 2007, avaliam o resultado clínico de 47 pacientes (49 ombros) submetidos ao reparo do manguito rotador por via artroscópica pela técnica de fileira simples de âncoras, em um estudo prospectivo com seguimento mínimo de 2 anos. Observam que os pacientes apresentam melhora clínica significativa, tanto pelos meios de análise subjetivos como pelos objetivos. Avaliados pela escala de Constant-Murley, apresentam

pontuação de 49 no pré-operatório e de 76 aos 2 anos de pós-operatório. A EVA diminui de 6 para 1, em média, no mesmo período. O índice de satisfação é alto, com 96% dos pacientes afirmando que fariam a cirurgia novamente.

Lafosse et al.<sup>21</sup>, em 2007, avaliam os resultados de uma série de 105 pacientes submetidos ao reparo do manguito rotador por via artroscópica pela técnica de fileira dupla de âncoras. Os pacientes apresentam melhora clínica significativa, evoluindo de acordo com a escala de Constant-Murley de 43,2 para 80,1, em média.

Sugaya et al.<sup>17</sup>, em 2007, em um estudo prospectivo, avaliam os resultados clínicos de 86 pacientes submetidos ao reparo do manguito rotador por via artroscópica através de fileira dupla de âncoras. Os pacientes apresentam melhora significativa, através da análise da escala da UCLA, com médias de 14,5 no pré-operatório e 32,9 no pós-operatório.

Veado et al.<sup>11</sup>, em 2008, em um estudo retrospectivo envolvendo 91 pacientes submetidos ao reparo do manguito rotador por via artroscópica, observam 38,4% dos pacientes com resultados excelentes, 51,6% bons, 6,6% regulares e 3,3% ruins, de acordo com a avaliação pela escala da UCLA.

Burks et al.<sup>20</sup>, em 2009, observam em um estudo prospectivo e randomizado, comparando o efeito do reparo do manguito rotador com fileira simples e dupla de âncoras em 40 pacientes, que ocorre melhora clínica significativa após a cirurgia com ambas as técnicas. De acordo com a escala de Constant-Murley, os pacientes evoluem de uma média de 44,8 no pré-operatório para 76,1 ao final de um ano de seguimento, sem diferença estatística entre os dois grupos.

Godinho et al.<sup>12</sup>, em 2010, relatam os resultados clínicos do reparo do manguito rotador por via artroscópica em 100 pacientes (110 ombros), com acompanhamento mínimo de 12 meses. De acordo com a escala de

Constant-Murley, 67% dos pacientes apresentam resultados excelentes ou bons, 29% satisfatórios e regulares e em 4% os resultados são ruins.

Ramos et al.<sup>13</sup>, em 2010, observam, em uma série de casos retrospectiva envolvendo 42 pacientes submetidos ao reparo do manguito rotador por via artroscópica, resultados satisfatórios em 85,7% dos casos (59,5% excelentes e 26,2% bons) e insatisfatórios em 14,3%, de acordo com a escala da UCLA.

### **2.1.3 Índice de rerotura pós-operatória**

Galatz et al.<sup>14</sup>, em 2004, utilizando o ultrassom como método de avaliação, encontram um índice de rerotura de 94% em 18 pacientes estudados. A coorte avaliada é composta por pacientes com lesões grandes ou extensas do manguito rotador, passíveis de reparo completo no intraoperatório.

Boileau et al.<sup>15</sup>, em 2005, avaliam a integridade dos tendões do manguito rotador após reparo por via artroscópica, em um estudo prospectivo envolvendo 65 pacientes. Realizam artrotomografia ou RM entre 6 meses e 3 anos após a cirurgia e o índice encontrado de integridade é de 70,8%. Em 4,6% ocorre uma cicatrização parcial e em 24,6% o tendão apresenta rerotura. Na maioria dos tendões que rompem novamente, o defeito encontrado é menor do que o defeito original.

Cole et al.<sup>16</sup>, em 2007, observam em um estudo prospectivo com 49 ombros submetidos ao reparo do manguito rotador por via artroscópica com fileira simples de âncoras, com seguimento mínimo de 2 anos, um índice de rerotura de 22%.

Lafosse et al.<sup>21</sup>, em 2007, avaliam a integridade do tendão após o reparo do manguito rotador por via artroscópica em 105 pacientes. Na análise das artrotomografias ou das artroressonâncias, observam falhas do

reparo em 12 casos (11,4%), sendo em oito um pequeno extravasamento intratendíneo do contraste e em quatro um grande extravasamento. Não encontram rerroturas nos pacientes com lesões pequenas.

Sugaya et al.<sup>17</sup>, em 2007, em um estudo prospectivo envolvendo 86 ombros submetidos ao reparo do manguito rotador por via artroscópica com fileira dupla de âncoras, avaliam a integridade anatômica do reparo através de RM, realizadas entre 12 e 24 meses após a cirurgia. Encontram tendões íntegros em 67%, tendões com espessura insuficiente porém sem descontinuidade em 15% e rerrotura em 17%. O índice de rerrotura é de 5% nas lesões pequenas e médias, enquanto nas lesões grandes e extensas é de 40%.

Deutsch et al.<sup>18</sup>, em 2008, realizam um estudo prospectivo com 39 pacientes submetidos ao reparo do manguito rotador por via artroscópica. Todos são avaliados por RM 1 ano ou mais após a cirurgia. Observam tendões íntegros em 90% daqueles submetidos ao reparo de um único tendão e em 83% daqueles com dois tendões reparados.

Frank et al.<sup>19</sup>, em 2008, avaliam os resultados do reparo do manguito rotador por via artroscópica num estudo retrospectivo envolvendo 25 pacientes submetidos ao reparo através da sutura transóssea equivalente. Observam que o sítio do reparo encontra-se intacto em 88% dos pacientes, conforme análise das RM realizadas com tempo mínimo de seguimento de 12 meses.

Burks et al.<sup>20</sup>, em 2009, avaliam num estudo prospectivo randomizado o reparo do manguito rotador por via artroscópica. Os autores comparam os resultados de dois grupos, submetidos às técnicas de fileira simples e fileira dupla de âncoras, ambos com 20 pacientes. O índice de rerrotura encontrado nos dois grupos é de 10%, na análise da RM realizada com um ano de pós-operatório.

Godinho et al.<sup>12</sup>, em 2010, avaliam prospectivamente uma série de 110 ombros submetidos ao reparo do manguito rotador por via artroscópica.

Através do ultrassom, os autores observam que o manguito rotador apresenta-se íntegro em 65% dos pacientes ao fim de um seguimento mínimo de 12 meses. Ao comparar os resultados obtidos entre as lesões menores e maiores que 30 mm, os autores não encontram diferença significativa. Gumina et al.<sup>22</sup>, em 2012, observam um índice de rerotura de 8,1% num grupo de 37 pacientes com roturas grandes do supraespinal, submetidos ao reparo artroscópico por fileira simples de âncoras.

#### **2.1.4 Novas linhas de pesquisa**

Burkhart e Lo<sup>23</sup>, em 2006, em um artigo de revisão, relatam os avanços recentes relacionados às âncoras de fixação e aos fios de sutura e sugerem que as falhas nos reparos decorrem da deficiência tecidual do manguito rotador e não do material implantado.

Dines et al.<sup>27</sup>, em 2007, citam que a engenharia de tecidos pode gerar células geneticamente modificadas através da ação de retrovírus, que secretem fatores de crescimento e atuem dessa forma na modulação do microambiente local. Em um experimento avaliando a resistência do reparo tendíneo em ratos observam que aqueles que incluem células geneticamente modificadas para a produção de IGF-1 apresentam resistência à falha significativamente maior do que no grupo controle.

Gamradt et al.<sup>24</sup>, em 2007, em um trabalho de revisão, sugerem que a baixa qualidade tecidual e a cicatrização deficiente entre o tendão e o osso são as principais causas das rerroturas após o reparo do manguito rotador.

Rodeo<sup>25</sup>, em 2007, mostra em uma revisão que, após o reparo do manguito rotador, a reinserção não ocorre de maneira histologicamente normal, mas através de um tecido cicatricial.

Gulotta e Rodeo<sup>26</sup>, em 2009, em um artigo de revisão, relatam que o tecido cicatricial decorrente do reparo do manguito rotador possui resistência



biomecânica inferior ao tendão original, o que deve propiciar uma maior suscetibilidade às falhas.

Cheung et al.<sup>28</sup>, em 2010, observam em um trabalho de revisão que as principais linhas de pesquisa sobre intervenções biológicas no reparo do manguito rotador incluem o reforço com material autógeno ou alógeno e a aplicação de fatores de crescimento, incluindo nesta modalidade o uso do PRP. Os autores afirmam ainda que o PRP contém diversos fatores de crescimento importantes para o processo de cicatrização normal entre o tendão e o osso e que estudos prospectivos são necessários para determinar o seu papel na cicatrização das lesões do manguito rotador.

Edwards et al.<sup>29</sup>, em 2011, em uma revisão sobre os adjuvantes biológicos e farmacológicos para o reparo do manguito rotador, relatam que os fatores de crescimento e as células-tronco apresentam papel importante na cicatrização do manguito e possuem o potencial de revolucionar o tratamento dessas lesões, mas que estudos adicionais são necessários para determinar a melhor forma de modulação desses fatores. Os autores afirmam que o PRP, apesar de uso comum na prática clínica, ainda não mostra resultados benéficos.

Hogan et al.<sup>30</sup>, em 2011, abordam em uma revisão as possíveis aplicações da engenharia de tecidos no reparo tendíneo. Os autores citam, como objetivo ainda a ser atingido, a obtenção de uma estrutura que sirva de suporte para o crescimento celular organizado, com células mesenquimais progenitoras e fatores de crescimento específicos para o desenvolvimento tendíneo e com capacidade de suportar certo nível de solicitação mecânica. Afirmam ainda que o ponto crucial para a otimização do reparo tendíneo é determinar quais fatores de crescimento são necessários e qual o seu tempo ideal de administração.

## **2.2 Plasma rico em plaquetas**

### **2.2.1 Métodos de obtenção e determinação dos fatores de crescimento**

Whitman et al.<sup>38</sup>, em 1997, descrevem o método de obtenção do que chamam de gel de plaquetas. Os autores coletam 450 mL de sangue periférico e o armazenam em um saco coletor utilizando citrato-fosfato-dextrose como anticoagulante. O sangue é submetido a duas centrifugações, a primeira a 5.600 rotações por minuto, separando o plasma pobre em plaquetas dos componentes celulares e a segunda a 2.400 rotações por minuto, separando os eritrócitos do PRP. A centrifugação e separação dos componentes sanguíneos são realizadas por aférese em um separador celular para autotransfusão intraoperatória. Os componentes sanguíneos não utilizados são devolvidos à corrente sanguínea. Obtém-se com este método uma concentração plaquetária de 500.000 a 1.000.000/mm<sup>3</sup>. A ativação é realizada com trombina bovina e cloreto de cálcio.

Landesberg et al.<sup>60</sup>, em 1998, relatam os riscos decorrentes da utilização do PRP. A trombina bovina, quando utilizada para a ativação plaquetária, pode levar a coagulopatias graves, inclusive com relato de morte.

Marx et al.<sup>32</sup>, em 1998, utilizando o método de aférese, obtêm uma concentração média de 785.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, com variação de 595.000 a 1.100.000. Os autores ainda confirmam a presença de PDGF e TGF- $\beta$  no PRP.

Anitua<sup>99</sup>, em 1999, descreve uma técnica de obtenção de PRP que denominou Plasma Rico em Fatores de Crescimento (PRGF). O autor coleta entre 10 e 20 mL de sangue periférico que é centrifugado em tubos de 5 mL, contendo citrato de sódio como anticoagulante, a 160 g por 6 minutos. O autor refere que três componentes básicos são obtidos após a

centrifugação: uma camada inferior rica em eritrócitos, uma camada intermediária contendo o plasma rico em plaquetas e uma camada superficial com o plasma pobre em plaquetas. Para preparar o PRP, o autor despreza 1 mL da fração superficial e coleta o restante desta camada, juntamente com a intermediária e 1 a 2 mm da camada inferior e transfere o material para um tubo contendo 50 mm<sup>3</sup> de cloreto de cálcio a 10%, para cada 1,2 mL do concentrado plaquetário. O gel se forma após 15 a 20 minutos. O autor não determina a concentração plaquetária nem os fatores de crescimento obtidos com o método.

Landesberg et al.<sup>33</sup>, em 2000, descrevem o preparo do PRP através de uma técnica de centrifugação, sem a necessidade do uso de um separador celular. Consideram este método de mais fácil aplicação e de menor custo. A centrifugação é realizada em duas etapas, sendo que na primeira as hemácias são separadas do plasma e, na segunda, o plasma é dividido em plasma rico e plasma pobre em plaquetas. Os autores ainda comparam a ação de dois anticoagulantes, o ácido etilenodiamino tetraacético e o citrato de sódio, e observam que o primeiro gera mais dano às membranas das hemácias. Ao compararem diversas formas de centrifugação, observam que a de 200 g por 10 minutos é a que apresenta maior concentração plaquetária, elevando os padrões basais em 229%. Observam ainda grandes concentrações de TGF- $\beta$  e PDGF, fatores de crescimento que no sangue apresentam concentrações mínimas. Os autores ainda condenam a trombina bovina, devido aos riscos potenciais de coagulopatias.

Weibrich et al.<sup>34</sup>, em 2002, descrevem a concentração dos fatores de crescimento e a contagem plaquetária no PRP, utilizando um método de aférese. O estudo inclui 115 indivíduos. Coleta-se de 400 a 450 mL de sangue periférico e citrato-fosfato-dextrose é empregado como anticoagulante, na proporção de 1 mL para cada 5 mL de sangue. Plasma e glóbulos vermelhos são devolvidos ao paciente. Os autores obtêm uma concentração plaquetária média de 1.407.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, cerca de

cinco vezes maior que a do sangue periférico. Observam também a presença de alta concentração de PDGF, IGF-1 e TGF- $\beta$  no PRP.

Weibrich et al.<sup>35</sup>, em 2003, comparam os concentrados de plaquetas obtidos através de centrifugação e aférese. Observam que a centrifugação gerou um aumento da concentração plaquetária de 3,5 vezes em relação ao basal, enquanto o aumento com a aférese foi de 5,5 vezes. A concentração de leucócitos, por sua vez, foi 40 vezes menor que o basal com o método de aférese e 4,5 vezes maior com a centrifugação. Com relação aos fatores de crescimento, todos estavam aumentados em ambos os concentrados, mas o TGF- $\beta$  foi o predominante no método de aférese, enquanto o PDGF na centrifugação, sendo a concentração do IGF-1 similar nos dois métodos.

Efeoglu et al.<sup>100</sup>, em 2004, devido à baixa concentração de plaquetas conseguida por Landesberg et al.<sup>33</sup>, propõem uma modificação na técnica. Utilizando sangue de coelhos, os autores obtêm um aumento na concentração de plaquetas de 429%. São realizados dois ciclos de centrifugação, o primeiro de 300 g por 10 minutos e o segundo de 5.000 g por 5 minutos.

Eppley et al.<sup>36</sup>, em 2004, descrevem a obtenção de PRP com um processo de centrifugação única de 55 mL de sangue associado a 5 mL de citrato, a 3.200 rotações por minuto por 12 minutos. Os autores obtêm com o método uma concentração média de 1.603.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, com um aumento de cerca de oito vezes em relação ao basal. Os autores observam ainda um aumento da concentração de leucócitos de 5,4 vezes. Dos fatores de crescimento estudados, PDGF, TGF- $\beta$ , VEGF e EGF apresentam um aumento significativo em relação aos níveis basais. A concentração de IGF-1, entretanto, não aumenta.

Weibrich et al.<sup>101</sup>, em 2004, observam em um estudo sobre a regeneração óssea realizado com coelhos que os efeitos benéficos do PRP ocorrem com concentrações de cerca de 1.000.000/mm<sup>3</sup>; concentrações

menores geram resultados subótimos, enquanto concentrações maiores geram um efeito inibitório.

Borzini e Mazzucco<sup>102</sup>, em 2005, em um estudo de revisão sobre as possíveis aplicações dos concentrados plaquetários, abordam sobre a nomenclatura empregada para estes preparados. De acordo com os autores, o PRP é a forma não ativada, apresentando alta concentração de plaquetas e o gel de plaquetas é o produto da ativação do PRP, quando adicionados trombina e cálcio, transformando fibrinogênio em fibrina.

Everts et al.<sup>103</sup>, em 2006, comparam as concentrações de plaquetas, fatores de crescimento, leucócitos e mieloperoxidase entre diferentes métodos de obtenção do PRP. Os autores observam que a concentração de plaquetas é significativamente maior no PRP obtido através da aférese quando comparado ao método de centrifugação, com respectivamente 1.051.000 e 569.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. A concentração de leucócitos, entretanto, é semelhante entre os dois métodos, constituindo-se predominantemente de monócitos e linfócitos, seguidos pelos neutrófilos. A concentração de PDGF e TGF- $\beta$  é significativamente maior no gel de plaquetas obtido por aférese. Os índices de mieloperoxidase permanecem baixos nos dois métodos, indicando que os leucócitos não se ativam durante o processo. Entretanto, devido ao decréscimo da concentração de leucócitos no sobrenadante, os autores deduzem que os mesmos se aderem à malha de fibrina. Hipotetizam ainda que a presença de leucócitos pode alterar as propriedades do PRP, devido às suas propriedades antimicrobianas.

Van den Dolder et al.<sup>104</sup>, em 2006, estudam a concentração dos fatores de crescimento em diferentes espécies de animais. Os autores demonstram que nos seres humanos o PRP obtido tem maior concentração de fatores de crescimento do que o obtido em ratos e ovelhas. Consideram isso importante ao se avaliar estudos experimentais e tentar a sua correlação com humanos.

Anitua et al.<sup>64</sup>, em 2008, relatam novamente o método de obtenção do PRP descrito em 1999, porém com alterações na técnica de preparo. São colhidos de 18 a 27 mL de sangue periférico e o material é separado em tubos contendo 4,5 mL de sangue e citrato de sódio a 3,8%. O material é submetido a centrifugação única a 460 g por 8 minutos. A fração do sangue localizada logo acima das hemácias é coletada de cada um dos tubos. A ativação é realizada com 50 mm<sup>3</sup> de cloreto de cálcio a 10% para cada mL de PRP. Os autores observam um aumento médio da concentração plaquetária de 2,67 vezes e ausência de leucócitos. Defendem que essa ausência de leucócitos aumenta a homogeneidade do produto, além de evitar a presença de proteases, que são produzidas nos neutrófilos e apresentam efeito deletério aos fatores de crescimento.

Mazzucco et al.<sup>105</sup>, em 2008, estudam um sistema de obtenção do PRP através de dupla centrifugação. Os autores utilizam a batroxobina para a formação do coágulo, ao invés da trombina utilizada na maioria dos preparados. Os autores referem que as plaquetas expostas à trombina tornam-se ativadas e liberam seus fatores de crescimento rapidamente. Com a utilização da batroxobina, entretanto, as plaquetas não se ativam imediatamente, ficando presas na malha de fibrina e liberando seus fatores de crescimento de maneira lenta. Concluem que, em algumas situações clínicas específicas, o efeito anabólico duradouro poderia ser preferível a liberação rápida dos fatores de crescimento.

Ehrenfest et al.<sup>39</sup>, em 2009, descrevem uma classificação a fim de padronizar os diferentes tipos de PRP disponíveis no mercado, com seus vários modos de preparo. Os parâmetros avaliados para a classificação são o equipamento utilizado (tamanho da centrífuga, duração do procedimento, custo e ergonomia da aparelhagem), o conteúdo do concentrado (volume final obtido, eficácia na coleta de plaquetas e leucócitos e sua preservação durante o processo) e as características da malha de fibrina (concentração de fibrinogênio, densidade da fibrina e forma de polimerização). Através destes parâmetros, os autores sugerem a estratificação em quatro tipos de

PRP: PRP puro, ou PRP pobre em leucócitos (P-PRP), como no caso do obtido por meio de aférese; PRP rico em leucócitos (L-PRP), obtido por meio de centrifugação; fibrina pobre em leucócitos (P-PRF) e fibrina rica em leucócitos (L-PRF). Esta classificação pode facilitar a comparação e o entendimento dos diversos trabalhos utilizando diferentes apresentações do PRP.

Cho et al.<sup>106</sup>, em 2011, realizam uma análise qualitativa dos fatores de crescimento presentes no PRP em 39 indivíduos. Observam diferenças significativas entre eles e identificam cinco padrões de produção dos fatores de crescimento. Concluem que as variações individuais entre as concentrações de fatores de crescimento podem resultar em diferentes efeitos do PRP. Através de uma análise *in vitro*, observam ainda que o PRP influencia positivamente a expressão de DNA.

DeLong et al.<sup>107</sup>, em 2012, descrevem um sistema de classificação que avalia as concentrações de plaquetas e leucócitos, além da presença ou não de um ativador da cascata de coagulação. A concentração plaquetária é graduada em quatro níveis: P1 (inferior à basal), P2 (basal até 750.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>), P3 (de 750.000 até 1.250.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) e P4 (acima de 1.250.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>). A presença de um ativador exógeno da cascata de coagulação é assinalada com a letra x. Níveis acima dos basais de leucócitos e neutrófilos são representados com as letras A e  $\alpha$ , enquanto os níveis inferiores aos basais com as letras B e  $\beta$ , respectivamente.

Mazzocca et al.<sup>108</sup>, em 2012, realizam um estudo comparando três formas de preparo do PRP, sendo duas produzidas através de centrifugação única e uma por centrifugação dupla. Os autores constatam que, apesar de todas as preparações levarem a um aumento significativo da concentração plaquetária, existem diferenças significativas entre os métodos na quantidade de hemácias, leucócitos e fatores de crescimento. Os autores observam ainda, ao realizarem a dosagem seletiva dos fatores de crescimento em três tempos, que existe grande variação inter e

intraindivíduo. Concluem que a variabilidade dos componentes e seus efeitos devem ser levados em consideração ao utilizar-se o PRP.

### 2.2.2 Pesquisa básica no reparo ligamentar e tendíneo

Chan et al.<sup>44</sup>, em 1997, estudam o efeito do FGF sobre fibroblastos do ligamento patelar de ratos. Observam, num modelo *in vitro*, que este fator de crescimento causa um aumento do potencial mitogênico dos fibroblastos e acelera a cicatrização tecidual.

Kurtz et al.<sup>59</sup>, em 1999, estudam o efeito do IGF-1 nas lesões de tendões calcâneos em ratos. Observam que os animais tratados com o fator de crescimento apresentam menor déficit funcional e uma recuperação mais rápida em comparação ao grupo controle.

Chan et al.<sup>45</sup>, em 2000, avaliam o efeito do FGF na cicatrização do ligamento patelar de ratos. Os animais são submetidos à aplicação do fator de crescimento 3 dias após a criação de um defeito tendíneo agudo e sacrificados após 7 e 14 dias do procedimento cirúrgico. Os autores observam que ocorre maior proliferação celular e síntese de colágeno do tipo III ao fim da primeira semana. Concluem que a suplementação de FGF tem efeito positivo nas fases iniciais da cicatrização ligamentar.

Aspenberg e Virchenko<sup>48</sup>, em 2004, mostram em um estudo utilizando um modelo de lesão aguda em tendões calcâneos de ratos, que o PRP aplicado em injeção única causa um aumento significativo na resistência biomecânica ao fim de 1 e 3 semanas.

Anaguchi et al.<sup>49</sup>, em 2005, avaliam o efeito do TGF- $\beta$  nas características mecânicas do regenerado fibroso após a ressecção do terço central do ligamento patelar em coelhos. Observam que ocorre um aumento significativo da resistência tênsil do regenerado com o uso do fator de



crescimento, quando comparado ao grupo onde foi realizada a injeção de solução salina ou ao grupo onde nenhuma substância foi aplicada.

Anitua et al.<sup>46</sup>, em 2005, estudam o efeito do PRP em culturas de células tendíneas humanas. Observam que o concentrado de plaquetas estimula a proliferação celular. As células expostas ao PRP ainda apresentam um aumento na síntese de fatores de crescimento importantes para a angiogênese durante o processo de cicatrização.

Murray et al.<sup>50</sup>, em 2006, avaliam o efeito do PRP sobre a regeneração do terço central do ligamento cruzado anterior em cães. Os ligamentos tratados com o PRP apresentam maior resistência biomecânica que os controles ao fim de 6 semanas. A análise histológica também mostra um efeito benéfico do PRP, com um preenchimento significativamente maior do defeito.

Virchenko e Aspenberg<sup>51</sup>, em 2006, estudam o efeito do PRP em associação ao estímulo mecânico na regeneração dos tendões calcâneos de ratos. O PRP apresenta um efeito inicial positivo nas propriedades mecânicas do tendão, que desaparece com a retirada de carga, realizada no experimento através da aplicação de toxina botulínica intramuscular. Os autores concluem que o PRP apresenta efeito na fase inicial da regeneração tendínea, mas a solicitação mecânica seria fundamental para a cicatrização adequada. Sugerem que o uso do PRP poderia permitir uma mobilidade mais precoce, com possíveis resultados benéficos.

Virchenko et al.<sup>52</sup>, em 2006, estudam o efeito do PRP e da trombina na regeneração das lesões do tendão calcâneo em ratos, através da avaliação da resistência biomecânica. Os autores comparam a ação do PRP com trombina ativa, PRP com hirudina (um neutralizador da ação da trombina), PRP sem trombina, trombina isolada e solução salina. Observam que a maior eficácia decorre do uso do PRP com trombina ativa, mas todos os grupos apresentam efeito significativamente maior do que o controle,

inclusive a trombina aplicada de maneira isolada. Concluem que a adição de trombina aumenta a eficácia do PRP no reparo tendíneo.

Murray et al.<sup>53</sup>, em 2007, estudam o efeito do PRP sobre o reparo primário de ligamentos cruzados de porcos. Os ligamentos dos joelhos submetidos a aplicação do concentrado de plaquetas apresentam uma resistência biomecânica significativamente maior que os controles ao final de 4 semanas.

Schnabel et al.<sup>40</sup>, em 2007, evidenciam que células de tendão flexor de cavalos mantidas em um meio de cultura com PRP apresentam um aumento da expressão dos genes responsáveis pela síntese do colágeno, sem um aumento concomitante da síntese de metaloproteases, que têm ação catabólica. Os autores defendem que estes achados suportam a investigação *in vivo* do PRP no tratamento das tendinoses.

De Mos et al.<sup>43</sup>, em 2008, observam o efeito do PRP sobre culturas de tenócitos humanos. Os autores concluem que o PRP apresenta um efeito positivo sobre a proliferação celular e a produção de colágeno, além de estimular a produção de fatores de crescimento endógenos.

Fleming et al.<sup>58</sup>, em 2009, avaliam o efeito do PRP na reconstrução do ligamento cruzado anterior em porcos. Os animais submetidos à reconstrução com a adição de PRP ao redor do enxerto do ligamento patelar apresentam menor frouxidão ligamentar que o grupo controle. A carga máxima necessária para falha também é significativamente maior no grupo tratado com a adição do concentrado plaquetário.

Morizaki et al.<sup>54</sup>, em 2010, estudam o efeito do PRP e de células estromais da medula óssea na cicatrização tendínea, num experimento *in vitro* utilizando tendões caninos. Os autores observam que a associação dos dois compostos aumenta de maneira significativa a resistência biomecânica dos tendões estudados, quando comparado ao grupo controle e ao emprego de forma isolada de cada um deles.

Murachovsky et al.<sup>109</sup>, em 2010, avaliam em um estudo experimental o efeito do PRP na cicatrização do manguito rotador. Ovelhas submetidas a um modelo de lesão aguda do tendão infraespinal seguido de reparo são divididas em dois grupos, com e sem adição de PRP. A análise histológica dos espécimes não mostra diferença nos animais sacrificados após 1 dia, 1 e 4 semanas. Na análise realizada com 10 semanas de pós-operatório os autores demonstram uma melhor cicatrização no grupo controle. Concluem que mais estudos são necessários para o entendimento do volume e número de aplicações necessárias.

Zhang et al.<sup>41</sup>, em 2010, estudam o efeito do PRP na diferenciação das células-tronco tendíneas em um modelo experimental. Os autores observam que a aplicação do PRP promove a diferenciação das células-tronco em tenócitos ativos, com altas taxas de proliferação e produção de colágeno, sugerindo que esta forma de terapia é segura e com potencial de aumentar a cicatrização tendínea.

Bosch et al.<sup>56</sup>, em 2011, avaliam o efeito do PRP na neovascularização de lesões tendíneas experimentalmente criadas em cavalos. O PRP leva a uma neovascularização, detectada através do ultrassom Doppler, significativamente maior do que o placebo. Os autores aventam este efeito como uma das explicações para o efeito duradouro de uma única aplicação.

Chen et al.<sup>110</sup>, em 2011, avaliam o efeito do PRP e das células-tronco na cicatrização do tendão calcâneo em ratos, através de um estudo *in vitro*. Observam que a utilização do PRP associado a células-tronco apresenta um efeito sinérgico no aumento da expressão de genes envolvidos na cicatrização tendínea.

Lyras et al.<sup>42</sup>, em 2011, realizam um estudo sobre o efeito do PRP nas lesões agudas do tendão calcâneo em coelhos. Os autores observam que os animais submetidos a uma aplicação única de PRP apresentam uma maior expressão de IGF-1 durante a fase inicial de cicatrização, além de

uma cura mais rápida do que nos controles. Os autores hipotetizam que o uso de PRP numa aplicação única pode incrementar a cicatrização tendínea.

Magarian et al.<sup>111</sup>, em 2011, estudam o efeito do PRP sobre células provenientes do ligamento cruzado anterior de crianças e adolescentes, em um estudo *in vitro*. Observam que o PRP apresenta um efeito positivo na migração e proliferação celular.

Spang et al.<sup>55</sup>, em 2011, avaliam o efeito do PRP na cicatrização do ligamento patelar em ratos. Os animais são submetidos a uma lesão aguda do tendão, seguido de uma cerclagem, e em um dos grupos adiciona-se PRP após o reparo. Os autores observam que nos animais onde o PRP atinge uma concentração plaquetária pelo menos 50% acima do basal os tendões apresentam resistência biomecânica superior.

Tohidnezhad et al.<sup>47</sup>, em 2011, estudam o efeito do PRP centrifugado nos tenócitos. Os autores isolam tenócitos do tendão calcâneo de ratos com 2 dias de vida e realizam uma cultura de tecidos com as células obtidas. Observam que a adição do concentrado plaquetário acelera a proliferação de tenócitos e aumenta a sua capacidade de migração.

Visser et al.<sup>57</sup>, em 2011, avaliam o efeito do PRP num modelo de lesão aguda do ligamento patelar em cães. Os animais são submetidos ao procedimento cirúrgico nos dois membros posteriores, sendo um utilizado como controle e o outro como grupo de estudo. Não observam diferença entre os grupos na análise histológica qualitativa realizada com 4 e 8 semanas. Entretanto, o grupo tratado com o PRP apresenta um aumento da quantidade de tecido cicatricial, com uma área de secção transversa cerca de 2,5 vezes maior do que os controles.

Beck et al.<sup>112</sup>, em 2012, realizam um estudo utilizando um modelo de lesão aguda do tendão do supraespinal em ratos. Na análise biomecânica, os autores não observam efeito do PRP na carga necessária para a falha do reparo. Entretanto, a análise histológica evidencia maior resposta

inflamatória, maior proliferação de condrócitos e posicionamento mais linear das fibras colágenas com o uso do concentrado de plaquetas.

Dragoo et al.<sup>113</sup>, em 2012, comparam o efeito de duas apresentações do PRP no tendão patelar de coelhos. Os autores observam que o PRP rico em leucócitos causa uma reação inflamatória significativamente maior após 5 dias da aplicação quando comparado com o PRP pobre em leucócitos. Aos 14 dias, não existe diferença detectável. Concluem que mais estudos são necessários para determinar a aplicação clínica desta constatação.

Hapa et al.<sup>114</sup>, em 2012, realizam um estudo sobre o efeito do PRP no reparo do manguito rotador em ratos. Os animais são submetidos a um modelo de lesão aguda do manguito, seguida de reparo, sendo adicionado o PRP ou solução salina no sítio cirúrgico. Na análise histológica, observam que o grupo submetido à aplicação do PRP apresenta menor resposta inflamatória e maior integridade tendínea, formação óssea e resistência biomecânica que o grupo controle.

Jo et al.<sup>115</sup>, em 2012, avaliam em um estudo *in vitro* o efeito do PRP sobre tenócitos humanos provenientes do manguito rotador. Os autores observam que o uso do PRP, obtido por aférese e ativado com trombina, aumenta a proliferação e a expressão gênica dos tenócitos. Encontram também um efeito dose dependente do PRP sobre a proliferação celular, ao compararem diferentes concentrações plaquetárias. As culturas com 7 e 14 dias têm a maior proliferação com 4.000.000 e 8.000.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, respectivamente. O uso do PRP ativado gera proliferação celular com um número inferior de plaquetas comparando-se com o concentrado não ativado.

Kaux et al.<sup>116</sup>, em 2012, estudam o efeito do PRP na cicatrização tendínea em um modelo de lesão aguda realizado em tendões calcâneos de ratos. Observam que o grupo submetido à aplicação do PRP apresenta maior resistência biomecânica e um aumento na expressão do colágeno do tipo I.

Scherer et al.<sup>117</sup>, em 2012, realizam um estudo em ratos comparando o efeito do PRP não ativado com o PRP ativado com trombina, em modelos *in vivo* e *in vitro*. Observam que o preparado não ativado levou a uma cicatrização significativamente mais precoce do defeito cutâneo no dorso dos ratos. A migração celular e a diferenciação das células em miofibroblastos também apresentam resultados significativamente superiores no grupo submetido ao PRP não ativado.

Wang et al.<sup>118</sup>, em 2012, observam em um estudo *in vitro* que tenócitos cultivados em meio de cultura contendo PRP apresentam proliferação celular e produção de colágeno aumentadas.

Zhai et al.<sup>119</sup>, em 2012, estudam o efeito do PRP sobre culturas de tenócitos e osteoblastos humanos. Observam que a adição de PRP aumenta a taxa de proliferação das células avaliadas.

Zumstein et al.<sup>120</sup>, em 2012, avaliam diversos protocolos de obtenção do PRP rico em leucócitos e observam que a centrifugação a 400 g leva a maiores concentrações plaquetária e leucocitária quando comparado a 200 g e 1.000 g. Utilizando a centrifugação de 400 g, constatam que o PRP obtido apresenta liberação de TGF $\beta$ , VEGF e mieloperoxidase com uma tendência crescente nos primeiros 7 dias e de IGF-1 e PDGF nas primeiras 8 horas. A liberação de todos os fatores cai próximo a zero em 28 dias.

Hoppe et al.<sup>121</sup>, em 2013, realizam um estudo *in vitro* comparando o efeito do PRP sobre cultura de tenócitos humanos provenientes de pacientes com roturas crônicas do manguito rotador. Observam que a taxa de proliferação celular e a produção de matriz extracelular foi significativamente maior no grupo PRP quando comparado ao controle.

Muto et al.<sup>122</sup>, em 2013, avaliam em um estudo *in vitro* os efeitos da triancinolona e do PRP sobre cultura de células humanas provenientes do manguito rotador. Os autores observam que a triancinolona leva a uma alteração no formato celular, diminuição da viabilidade das células e aumento da apoptose. Esses efeitos não são observados com a associação

de PRP e triancinolona nas culturas. Concluem que os efeitos deletérios da triancinolona podem ser prevenidos com o uso do PRP.

Baksh et al.<sup>123</sup>, em 2013, publicam uma revisão sistemática sobre o uso do PRP, incluindo 31 trabalhos de pesquisa básica. Oito estudos *in vivo* demonstram diminuição do tempo de cicatrização, aumento da organização tecidual ou ambos. Oito estudos *in vitro* demonstram aumento da proliferação celular e sete um aumento da expressão de fatores de crescimento. Três trabalhos *in vivo* evidenciam aumento da vascularização tecidual e quatro aumento da resistência tênsil. Os autores concluem que o PRP apresenta vantagens em relação ao controle na pesquisa básica envolvendo modelos tendíneos.

### **2.2.3 Pesquisa clínica**

Whitman et al.<sup>38</sup>, em 1997, descrevem a técnica de preparo do PRP, denominado por eles gel de plaquetas, e aplicações no campo da cirurgia bucomaxilofacial, como uma alternativa à cola de fibrina. A presença dos fatores de crescimento provenientes das plaquetas é aventada como um possível fator para obter uma melhor cicatrização dos tecidos e a origem totalmente autóloga é citada com uma vantagem.

Marx et al.<sup>32</sup>, em 1998, comprovam a eficácia clínica do PRP em acelerar a maturação do enxerto ósseo nas reconstruções mandibulares, através de um ensaio clínico randomizado. Estudam 88 pacientes, divididos em dois grupos: enxerto ósseo com e sem a adição de PRP. O grupo com adição de PRP apresentou índices de consolidação significativamente maiores, tanto na análise das radiografias panorâmicas, realizada de maneira cega, como na análise histomorfométrica, realizada por sistema computadorizado.

Landesberg et al.<sup>60</sup>, em 1998, referem-se às possíveis complicações decorrentes do uso da trombina bovina como ativador da cascata de coagulação. Os autores levantam a possibilidade da ocorrência de graves coagulopatias e sugerem a busca de métodos alternativos para a ativação plaquetária.

Gehring et al.<sup>61</sup>, em 1999, estudam a eficácia do PRP no tratamento dos buracos maculares. Os autores avaliam 19 pacientes e observam a cicatrização dos defeitos em 18 e melhora da acuidade visual em 14.

Man et al.<sup>62</sup>, em 2001, descrevem o uso do PRP na cirurgia plástica, com o intuito de diminuir o sangramento nos procedimentos estéticos. Em todos os 20 pacientes estudados foi obtido o controle do sangramento na área cruenta entre 15 e 45 segundos. A técnica é segura, de custo moderado e de fácil aplicação, além de apresentar baixo risco e alto benefício potencial, de acordo com os autores.

Margolis et al.<sup>63</sup>, em 2001, avaliam em um estudo coorte retrospectivo a eficácia do PRP no tratamento das úlceras diabéticas. Os autores evidenciam que o uso do PRP é mais efetivo do que o tratamento padrão e o seu efeito é mais acentuado nos ferimentos de maior gravidade.

Sánchez et al.<sup>65</sup>, em 2003, descrevem em um relato de caso o uso do PRP no tratamento de uma grande lesão condral do joelho, em associação com a fixação da mesma por artroscopia. O paciente evolui com cicatrização da lesão e retorna de maneira assintomática aos esportes.

Carreon et al.<sup>79</sup>, em 2005, avaliam num estudo coorte retrospectivo o efeito do PRP na consolidação óssea das artrodeses lombares posterolaterais instrumentadas. São avaliados dois grupos de 76 pacientes cada, um deles tendo recebido enxerto ósseo associado ao PRP e o outro apenas o enxerto ósseo. Os autores não encontram benefício com a associação do PRP e não recomendam o método.



Mishra e Pavelko<sup>80</sup>, em 2006, estudam o efeito do PRP no tratamento da tendinose crônica do cotovelo, em sua maioria casos de epicondilite lateral. Em um estudo prospectivo não randomizado envolvendo 15 pacientes tratados com o PRP e cinco no grupo controle, os autores observam uma melhora significativamente maior no grupo tratado com o PRP, tanto na dor ao fim de 4 e 8 semanas como na avaliação funcional ao fim de 8 semanas.

Gardner et al.<sup>66</sup>, em 2007, avaliam o uso do PRP nas artroplastias totais do joelho em um estudo coorte retrospectivo, envolvendo um grupo de 61 pacientes com a utilização do PRP e um grupo de 37 sem a adição do preparado. Os pacientes submetidos à aplicação do PRP apresentam menos sangramento e menor necessidade de medicação analgésica intravenosa de maneira significativa.

Sánchez et al.<sup>82</sup>, em 2007, estudam o efeito do PRP no reparo das lesões do tendão calcâneo. Comparam de maneira não randomizada e não cega os resultados de dois grupos. Um deles é composto por seis atletas submetidos ao reparo do tendão com adição do concentrado de plaquetas ao final do procedimento, enquanto o outro por seis atletas previamente operados pela técnica tradicional. Os autores observam o retorno mais rápido à atividade esportiva e um ganho mais precoce do arco de movimento nos pacientes que receberam o concentrado de plaquetas.

Anitua et al.<sup>64</sup>, em 2008, estudam o efeito do PRP no tratamento de úlceras cutâneas crônicas. Realizam um estudo piloto randomizado e não cego, com 15 pacientes, observando que o grupo que recebe o PRP apresenta cicatrização significativamente maior do que o grupo submetido a desbridamento e limpeza com soro fisiológico.

Galasso et al.<sup>86</sup>, em 2008, descrevem o uso do PRP no tratamento de pseudoartroses de ossos longos. Os 22 pacientes estudados são submetidos à retirada do material de síntese previamente utilizado, desbridamento do foco de pseudoartrose, fixação com hastes

intramedulares expansíveis e aplicação do PRP. Os autores observam a consolidação óssea em 91% dos pacientes, em um tempo médio de 21,5 semanas.

Kon et al.<sup>67</sup>, em 2009, observam em uma série de casos o efeito do PRP em pacientes com sintomas crônicos decorrentes de joelho do saltador. Os autores realizam três aplicações de PRP no ligamento patelar com intervalos de 15 dias e observam melhora clínica, sem complicações.

Nin et al.<sup>68</sup>, em 2009, avaliam o efeito do PRP nas reconstruções do ligamento cruzado anterior com o terço central do ligamento patelar. Em um ensaio clínico randomizado, dois grupos de 50 pacientes são estudados, sendo em um grupo adicionado o PRP ao enxerto e no túnel tibial. Os autores não observam nenhuma diferença entre os grupos, seja nas provas inflamatórias, na avaliação clínica ou na RM.

Silva e Sampaio<sup>69</sup>, em 2009, observam o efeito do PRP nas reconstruções do ligamento cruzado anterior em dupla banda, utilizando tendões flexores, em um ensaio clínico randomizado. Quatro grupos são formados: sem PRP; com PRP adicionado ao túneis femorais no intraoperatório; com PRP adicionado aos túneis femorais no intraoperatório e intra-articular após 2 e 4 semanas; com PRP ativado com trombina autóloga adicionado aos túneis femorais no intraoperatório. Os autores, avaliando os achados da RM, não observam diferença entre os grupos.

Coombers et al.<sup>124</sup>, em 2010, publicam uma revisão sistemática sobre o efeito das infiltrações no tratamento das tendinopatias, avaliando apenas estudos prospectivos e randomizados. Dos 41 ensaios incluídos, apenas dois abordam aplicações do PRP.

D'Elia et al.<sup>70</sup>, em 2010, estudam o efeito do PRP nas osteotomias em cunha de abertura da região proximal da tíbia. Os autores realizam um ensaio clínico randomizado, avaliando a aplicação do PRP associado ao aspirado de medula óssea em comparação com a enxertia óssea, em grupos de, respectivamente, 11 e 14 pacientes. Observam que os grupos

necessitam do mesmo tempo para chegar à consolidação radiográfica. Evidenciam ainda que, enquanto todos os pacientes do grupo controle apresentam consolidação da osteotomia, um paciente do outro grupo persiste sem evidência de consolidação ao fim de 24 semanas .

De Vos et al.<sup>83</sup>, em 2010, avaliam em um ensaio clínico randomizado a eficácia do uso do PRP no tratamento da tendinopatia do tendão calcâneo. São estudados dois grupos de 27 pacientes, que recebem uma injeção de PRP ou de solução salina. Após o procedimento, realiza-se o mesmo protocolo de reabilitação envolvendo exercícios excêntricos. Os autores não encontram diferença entre os grupos ao analisarem os resultados clínicos.

De Vos et al.<sup>125</sup>, em 2010, publicam uma revisão sistemática sobre o uso de aplicações autólogas de fatores de crescimento nas tendinopatias crônicas. No levantamento da literatura, incluem apenas trabalhos prospectivos publicados até outubro de 2009, envolvendo fascite plantar, epicondilite e tendinite patelar. Apenas 11 estudos se adequam aos critérios de inclusão e destes apenas dois são sobre o uso do PRP. O restante refere-se a injeções de sangue autólogo não centrifugado. Os autores relatam que não existe evidência sobre a eficácia do uso de sangue autólogo e apenas evidência limitada sobre a eficácia do PRP.

Figuerola et al.<sup>71</sup>, em 2010, estudam o efeito do PRP na maturação e integração dos tendões utilizados para a reconstrução do ligamento cruzado anterior, em um estudo randomizado. Avaliam, através da RM, a presença de fluido entre o osso e o tendão e a intensidade do sinal do enxerto. Os autores não observam diferença significativa entre os grupos.

Filardo et al.<sup>72</sup>, em 2010, observam o efeito do PRP no tratamento da tendinopatia patelar crônica, em um estudo não randomizado. Um grupo de 15 pacientes com sintomas crônicos, refratários ao tratamento previamente utilizado, seja ele clínico ou cirúrgico, recebem três aplicações de PRP com 2 semanas de intervalo entre elas, além de fisioterapia. O grupo controle é constituído de 16 indivíduos tratados exclusivamente com fisioterapia. Não

há diferença entre os grupos na análise de dor, tempo para recuperação e satisfação. Entretanto, a melhora no nível de atividade esportiva é significativamente maior no grupo PRP.

Lopez-Vidriero et al.<sup>126</sup>, em 2010, realizam uma revisão não sistemática sobre o uso do PRP na artroscopia e na medicina esportiva. Os autores defendem que o PRP abre novas perspectivas no tratamento das lesões de partes moles, mas reforçam que mais pesquisa é necessária para determinar a técnica ideal de aplicação.

Peerbooms et al.<sup>81</sup>, em 2010, estudam a efetividade do PRP no tratamento da epicondilite lateral. Neste ensaio clínico randomizado, os autores compararam dois grupos de pacientes, 51 tratados com aplicação de PRP e 49 com injeções de corticóide. De acordo com os critérios adotados pelos autores, o uso do PRP gera melhora clínica em níveis superiores ao do grupo controle.

Radice et al.<sup>74</sup>, em 2010, avaliam o efeito do PRP nas reconstruções do ligamento cruzado anterior, em um estudo prospectivo não randomizado. Os autores avaliam, através da RM, que o grupo que recebe a aplicação do PRP apresenta um sinal completamente homogêneo do enxerto em 48% do tempo necessário no grupo controle.

Sánchez et al.<sup>73</sup>, em 2010, comparam em um estudo caso-controle dois grupos submetidos à reconstrução do ligamento cruzado anterior e que posteriormente necessitam de uma nova artroscopia. No segundo procedimento é feita uma inspeção do enxerto e coleta de material para análise histológica. Avaliam 15 pacientes operados pelo método convencional e 22 com adição de PRP. Não encontram diferença estatística na análise artroscópica. Entretanto, o estudo histológico evidencia que o grupo tratado com o PRP apresenta uma maior remodelação, além da formação de um envelope de tecido conjuntivo.

Schepull et al.<sup>84</sup>, em 2010, estudam o efeito do PRP no tratamento cirúrgico das roturas do tendão calcâneo. Em um ensaio clínico

randomizado, comparam os resultados de 14 pacientes submetidos ao procedimento padrão com 16 pacientes que ao fim do mesmo procedimento recebem a aplicação do PRP. Os autores não demonstram diferenças no módulo de elasticidade e evidenciam resultados clínicos piores nos pacientes que receberam o PRP, sugerindo um efeito deletério do concentrado de plaquetas na cicatrização do tendão calcâneo.

Vogrin et al.<sup>75</sup>, em 2010, avaliam a eficácia do PRP rico em leucócitos na estabilidade dos joelhos submetidos à reconstrução do ligamento cruzado anterior com tendões flexores, em um ensaio clínico randomizado. Observam que o grupo no qual ocorre a adição do PRP após a reconstrução apresenta estabilidade anteroposterior significativamente maior que no grupo controle, na análise realizada com artrômetro.

De Vos et al.<sup>85</sup>, em 2011, estudam o efeito do PRP na tendinopatia do tendão calcâneo através do ultrassom, em um ensaio clínico randomizado. Observam que não existe diferença entre os grupos no que diz respeito à organização das fibras tendíneas e ao padrão de neovascularização.

Kon et al.<sup>127</sup>, em 2011, analisam o efeito do PRP nas lesões degenerativas da cartilagem do joelho em um estudo coorte multicêntrico. Três grupos de pacientes, cada um com 50 indivíduos, são submetidos a aplicações de PRP, ácido hialurônico de alto peso molecular ou ácido hialurônico de baixo peso molecular. As infiltrações são realizadas por três vezes, com intervalo de 14 dias entre elas. Os autores observam que aos 6 meses de seguimento o PRP ocasiona maior benefício funcional e maior alívio da dor do que as duas apresentações de ácido hialurônico.

Taylor et al.<sup>128</sup>, em 2011, publicam uma revisão sistemática sobre o uso do PRP na medicina esportiva, para tratamento de lesões tendíneas e ligamentares. Os autores observam apenas três estudos prospectivos e randomizados, três coortes prospectivas e sete relatos de caso. Nenhum dos estudos randomizados é sobre o uso do PRP no reparo do manguito rotador por via artroscópica. Concluem que o uso do PRP apresenta

vantagens potenciais, mas ressaltam o baixo número de estudos controlados sobre o assunto.

Akşahin et al.<sup>129</sup>, em 2012, estudam o efeito do PRP no tratamento da fascite plantar. Em um estudo coorte, comparam a infiltração de PRP com a de metilprednisolona, utilizando dois grupos de 30 pacientes. Os autores não observam diferença significativa entre os grupos na análise funcional e de dor. Destacam que as duas formas de tratamento geram melhora em relação aos níveis basais e postulam que o PRP pode ser utilizado como tratamento alternativo.

Cervellin et al.<sup>77</sup>, em 2012, realizam um ensaio clínico randomizado sobre o efeito do PRP na reconstrução do ligamento cruzado anterior com ligamento patelar, envolvendo 40 pacientes. Observam, ao fim de 12 meses, resultado clínico superior no grupo PRP. A análise da EVA e da RM não evidenciam diferença significativa entre os grupos. Os autores sugerem mais estudos para confirmar a eficácia e elucidar o mecanismo de ação.

De Almeida et al.<sup>76</sup>, em 2012, realizam um ensaio clínico randomizado sobre o uso do PRP na regeneração do terço central do ligamento da patela, em cirurgias de reconstrução do ligamento cruzado anterior. Doze pacientes constituem o grupo com adição do PRP e 15 o controle. Observam que o uso do PRP reduz a dor, aferida no primeiro dia de pós-operatório e incrementa a regeneração ligamentar ao fim de 6 meses. Os resultados funcionais, entretanto, não mostram diferença entre os grupos.

Dilorio et al.<sup>130</sup>, em 2012, avaliam em um estudo coorte a eficácia do PRP na artroplastia total do joelho, comparando um grupo de 134 pacientes que receberam o concentrado de plaquetas após a artroplastia com 139 do grupo controle. Não observam diferença significativa no volume de sangramento, arco de movimento passivo, tempo de permanência no hospital e necessidade de analgésicos.

Filardo et al.<sup>131</sup>, em 2012, realizam um estudo multicêntrico não randomizado envolvendo 72 pacientes em cada grupo. Comparam os

resultados da aplicação intra-articular de duas apresentações comerciais de PRP, preparado através de centrifugação única ou dupla, para o tratamento da osteoartrose sintomática do joelho. Os concentrados plaquetários são utilizados por três vezes e os resultados apontam para uma melhora clínica significativa em relação aos níveis basais, nas avaliações realizadas aos 2, 6 e 12 meses, para ambos os grupos. Entretanto, o uso do PRP duplamente centrifugado gera mais dor e reação inflamatória quando comparado ao obtido por centrifugação única.

Mei-Dan et al.<sup>132</sup>, em 2012, publicam um ensaio clínico randomizado envolvendo 30 pacientes, comparando o efeito do PRP com o ácido hialurônico no tratamento das lesões osteocondrais do tálus. Observam que o PRP leva a resultados clínicos significativamente melhores, porém sem diferença na análise da dor.

Sánchez et al.<sup>133</sup>, em 2012, analisam uma série de casos sobre o efeito do PRP na osteoartrose do quadril, envolvendo 40 pacientes com acometimento unilateral. Aplicam o concentrado de plaquetas por três vezes, com intervalo de 1 semana, auxiliados por ultrassonografia. Constatam que ocorre melhora significativa da dor e da função nas avaliações realizadas com 7 semanas e 6 meses.

Sheth et al.<sup>134</sup>, em 2012, realizam uma metanálise sobre a eficácia do PRP nas cirurgias ortopédicas, envolvendo 23 ensaios clínicos randomizados e 10 coortes. Os autores não observam resultados significativamente diferentes com o emprego do PRP e ressaltam que existe uma falta de padronização no que diz respeito ao tipo de PRP utilizado e a medida dos desfechos.

Spaková et al.<sup>135</sup>, em 2012, comparam o efeito do PRP com o do ácido hialurônico na osteoartrose do joelho. Utilizam como desenho uma coorte composta de dois grupos de 60 pacientes, submetidos a três infiltrações com intervalos semanais. Constatam que o grupo PRP apresenta melhor desempenho clínico aos 3 e 6 meses.

Wei et al.<sup>136</sup>, em 2012, realizam um ensaio clínico randomizado sobre o uso do PRP no tratamento das fraturas intra-articulares do calcâneo. Três grupos de pacientes são avaliados: autoenxerto isolado, aloenxerto associado ao PRP e aloenxerto isolado, com 101, 85 e 90 pacientes, respectivamente. Observam que os resultados clínicos aos 24 e 72 meses de seguimento são similares entre os grupos autoenxerto e aloenxerto associado ao PRP e que ambos geram resultados significativamente melhores que o uso do aloenxerto isolado.

Bubnov et al.<sup>78</sup>, em 2013, comparam em um ensaio clínico randomizado o efeito de aplicações de PRP guiadas por ultrassom nos casos de lesão muscular aguda. Os autores observam resultados estatisticamente superiores no grupo PRP nas análises de função, força, dor, arco de movimento e regeneração tecidual ao ultrassom. O uso do PRP também propiciou um retorno mais precoce ao esporte.

Vadalà et al.<sup>137</sup>, em 2013, em um ensaio clínico randomizado envolvendo 40 pacientes, estudam o efeito do PRP no alargamento dos túneis ósseos em pacientes submetidos à reconstrução do ligamento cruzado anterior. Os autores observam que o PRP não previne o alargamento dos túneis.

### **2.2.3.1 Pesquisa clínica na cirurgia do ombro**

Everts et al.<sup>138</sup>, em 2008, publicam o primeiro ensaio clínico randomizado em que foi utilizado o PRP na articulação do ombro. Neste ensaio, os autores avaliam o efeito do PRP rico em leucócitos, obtido por centrifugação, na acromioplastia por via aberta, comparando dois grupos de 20 pacientes cada, um deles recebendo o concentrado de plaquetas. A aplicação de 10 mL do produto, em associação com trombina autóloga, é feita após o fechamento do plano muscular e do subcutâneo, na consistência líquida, no espaço subacromial. Antes do fechamento da pele,



realizam a aplicação de 3 mL sob o tecido subcutâneo. O grupo tratado com o PRP apresenta menos dor, menor necessidade de medicação, retorno mais precoce às atividades diárias e melhor arco de movimento ao fim do período estudado.

Maniscalco et al.<sup>139</sup>, em 2008, descrevem em um relato de caso o uso do PRP no reparo do manguito rotador por mini-incisão, em um paciente com uma lesão extensa. O PRP é utilizado na consistência sólida, no formato de uma membrana de 35 mm de diâmetro, que é suturada ao tendão. O produto é obtido através de centrifugação e aplicado sem a adição de trombina. Os autores observam regeneração completa do tendão e melhora clínica após 6 meses da cirurgia.

Randelli et al.<sup>140</sup>, em 2008, são os primeiros a publicar um artigo relatando o uso do PRP no reparo do manguito rotador por via artroscópica. Neste estudo os autores descrevem os resultados de uma série de casos com 14 pacientes, operados com técnica de fileira simples de âncoras, sendo que 13 deles completam o seguimento de 24 meses. O PRP é obtido através de centrifugação. Antes da aplicação, realiza-se a drenagem do excesso de soro fisiológico. O PRP é injetado na consistência líquida, ativado com trombina, na interface entre o tendão e o osso. Observam melhora significativa de acordo com as escalas da UCLA, de Constant-Murley e EVA, comparando-se os parâmetros pré e pós-operatórios. Não é relatada qualquer complicação com o método. Os autores concluem que o uso do PRP no reparo do manguito rotador por via artroscópica é seguro e gera bons resultados, entretanto referem que é necessária a realização de estudos clínicos prospectivos e randomizados.

Barber et al.<sup>89</sup>, em 2011, realizam um estudo coorte prospectivo sobre o uso do PRP no reparo do manguito rotador por via artroscópica, realizado com fileira simples de âncoras. Dois grupos de 20 pacientes são comparados, um com adição do concentrado de plaquetas e o outro com a técnica padrão. O PRP é utilizado na consistência sólida, obtido por centrifugação e sem a adição de trombina. Dois coágulos são levados até a

interface entre o tendão e o osso, ao longo do fio de sutura da âncora já implantada, com o auxílio do empurrador de nó. O grupo PRP apresenta um índice significativamente menor de rerotura, 30% contra 60%. Não há diferença clínica entre os grupos, à exceção da escala de Rowe. Entretanto, esta escala, classicamente empregada para a avaliação de pacientes com instabilidade do ombro, é considerada inapropriada para avaliar os resultados do reparo do manguito rotador pelos autores.

Castricini et al.<sup>88</sup>, em 2011, publicam um ensaio clínico randomizado no qual avaliam o uso do PRP no reparo do manguito rotador por via artroscópica, realizado com fileira dupla de âncoras. Neste ensaio, 43 pacientes recebem a adição de PRP ao reparo, enquanto 45 não. O PRP utilizado é produzido através da técnica de centrifugação e gera um concentrado de plaquetas sólido. O método não utiliza trombina para a formação do gel. Ao fim de 16 meses de seguimento, os autores não encontram diferença significativa entre os grupos na avaliação clínica ou no número de reroturas.

Jo et al.<sup>90</sup>, em 2011, realizam um estudo coorte prospectivo sobre a aplicação do PRP no reparo do manguito rotador por via artroscópica, realizado com fileira dupla de âncoras. Dezenove pacientes recebem o PRP durante o reparo e em 23 é realizado o reparo convencional, sem a adição do produto. O PRP é obtido por meio de aférese e aplicado na consistência sólida, sem a adição de trombina. Três coágulos são utilizados. Os autores não encontram diferença estatística com relação a dor, arco de movimento, força, nível de satisfação e integridade estrutural. O grupo PRP apresenta pior desempenho na avaliação realizada aos 3 meses de acordo com a escala da American Shoulder and Elbow Surgeons, porém sem diferir na avaliação utilizando outras escalas ou nos demais tempos de seguimento.

Randelli et al.<sup>87</sup> em 2011, publicam um ensaio clínico randomizado, sobre o uso do PRP no reparo do manguito rotador por via artroscópica, realizado com fileira simples de âncoras. O ensaio envolve 53 pacientes, 26 no grupo PRP e 27 no grupo controle. O PRP utilizado é obtido por

centrifugação, rico em leucócitos e aplicado na consistência líquida, com a adição de trombina, após o término do procedimento. Os autores observam um menor nível de dor pós-operatória precoce, aos 3, 7, 14 e 30 dias, nos pacientes que recebem o PRP. As avaliações através das escalas de Constant-Murley, da UCLA e Simple Shoulder Test, além da força de rotação externa, são significativamente melhores no grupo PRP na avaliação realizada aos 3 meses de pós-operatório, porém sem diferença aos 6, 12 e 24 meses, mostrando uma melhora mais precoce nos pacientes submetidos à aplicação. O índice de rerotura não apresenta diferença estatística entre os grupos. Os autores realizam ainda uma análise de subgrupo, onde avaliam apenas as lesões com menor grau de retração. Neste subgrupo com 35 pacientes, 16 do grupo PRP e 19 do grupo controle, os submetidos à aplicação de PRP apresentam melhora clínica significativamente superior aos 3 meses. A avaliação pela escala de Constant-Murley mostra-se também significativamente superior aos 12 meses e a força de rotação externa aos 3, 6, 12 e 24 meses. O grupo PRP apresenta 14% de reroturas, contra 37% no grupo controle, porém sem diferença estatística. Os autores concluem que o uso do PRP acelera a reabilitação e gera uma melhora funcional nos pacientes com lesões de menor extensão, além de levar à melhora da dor pós-operatória.

Bergeson et al.<sup>92</sup>, em 2012, avaliam o efeito do PRP nas roturas do manguito rotador com risco elevado de rerotura após o reparo, em um estudo coorte prospectivo, envolvendo 37 pacientes, 16 no grupo PRP e 21 no controle. Os autores definem as roturas sob risco através de um algoritmo que inclui idade, dimensão da lesão e grau de degeneração gordurosa. Obtêm o PRP através de centrifugação e o aplicam na consistência sólida, sem a adição de trombina. Os autores observam 56,2% de reroturas no grupo PRP e 38,1% nos controles ( $p=0,024$ ), porém sem diferença clínica entre os grupos. Encontram ainda dois casos de infecção nos pacientes que utilizam o PRP e nenhum no grupo controle ( $p=0,15$ ). Concluem que o uso do PRP nas lesões com risco aumentado de rerotura não apresenta benefício.

Chahal et al.<sup>141</sup>, em 2012, realizam uma revisão sistemática sobre o uso do PRP no reparo artroscópico do manguito rotador. Os autores utilizam na análise um total de 261 pacientes, provenientes de cinco artigos comparativos<sup>87-90,92</sup>. Não observam diferença significativa entre as taxas de rerrotura, que são 25,6% no grupo PRP e 36,1% no grupo controle ( $p=0,27$ ). Entretanto, ao compararem os resultados obtidos no tratamento das lesões de tamanho pequeno e médio, e excluindo as grandes e extensas, encontram um efeito positivo com o uso do PRP, com 7,9% de rerroturas contra 26,8% no grupo controle ( $p=0,006$ ). Com relação aos resultados clínicos, os autores não observam diferenças significativas entre os grupos.

Gumina et al.<sup>22</sup>, em 2012, estudam em um ensaio clínico randomizado envolvendo 80 pacientes, a ação do PRP rico em leucócitos no reparo artroscópico de roturas grandes do manguito rotador, realizado com fileira simples de âncoras. Os autores utilizam um concentrado de plaquetas obtido através de centrifugação e com a adição de batroxobina, aplicado na consistência sólida. Na análise das RM realizadas com média de 13 meses de seguimento, os autores observam três rerroturas (8,1%) no grupo controle e nenhuma no grupo que utiliza o PRP (0%), com uma diferença significativa ( $p=0,04$ ). No entanto, não encontram diferença entre os grupos na avaliação clínica. Os autores concluem que o uso do PRP apresenta um efeito positivo na integridade tendínea, porém sem repercussões clínicas.

Gordon et al.<sup>142</sup>, em 2012, descrevem uma técnica cirúrgica de reparo do manguito rotador onde utilizam diversos adjuvantes biológicos de maneira simultânea. Através de uma via anterolateral, os autores aplicam PRP, um aloenxerto dermal e uma membrana rica em células-tronco sobre a área do reparo. Utilizando essa técnica, relatam o caso clínico de um paciente com histórico de duas rerroturas prévias, que apresenta-se assintomático e sem sinais de rerrotura aos 9 meses de seguimento.

Malavolta et al.<sup>143</sup>, em 2012, estudam o efeito do PRP no reparo artroscópico do manguito rotador em uma série de casos envolvendo 14 pacientes. O PRP é obtido através de aférese, aplicado na consistência

líquida e com adição de trombina e o reparo realizado com fileira simples de âncoras. A avaliação pós-operatória realizada aos 12 meses de seguimento evidencia uma melhora clínica significativa. A análise das RM evidencia rerroturas parciais em três casos (21,4%) e nenhuma rerrotura completa.

Rodeo et al.<sup>91</sup>, em 2012, avaliam o efeito do PRP no reparo artroscópico do manguito rotador, através de um ensaio clínico randomizado envolvendo 79 pacientes. O preparado é obtido por centrifugação e aplicado na consistência sólida sem a adição de trombina. Os autores não observam diferença significativa entre os grupos nas avaliações clínicas e de imagem. Através de uma regressão logística, sugerem que o uso do PRP pode ter um efeito negativo na cicatrização tendínea, com um *odds ratio* de 5,8 na análise do ultrassom com 12 semanas de pós-operatório.

Antuña et al.<sup>95</sup>, em 2013, realizam um ensaio clínico randomizado envolvendo 28 pacientes submetidos ao reparo artroscópico completo de roturas extensas do manguito rotador. Um dos grupos envolvidos recebe, após o término do reparo, a aplicação de PRP centrifugado, líquido e sem a adição de trombina. Os autores não observam diferença estatística clínica entre os grupos e o índice de rerrotura, avaliado pela RM, também é semelhante.

Doss<sup>144</sup>, em 2013, descreve um caso de cicatrização de uma rotura completa do supraespinal após a infiltração de PRP. O autor utiliza de 4 a 5 mL do produto, na consistência líquida, e realiza a aplicação guiada por ultrassom. A rotura, de 9 mm por 14 mm, mostra-se com preenchimento ecogênico praticamente completo no ultrassom realizado com 10 meses de seguimento e a paciente assintomática aos 12 meses.

Jo et al.<sup>96</sup>, em 2013, realizam um ensaio clínico randomizado envolvendo 48 pacientes, no qual avaliam o efeito do PRP no reparo artroscópico de roturas grandes ou extensas. Utilizam o PRP obtido por aférese e aplicado na consistência sólida, sem a adição de trombina. O reparo é efetuado utilizando fileira dupla de âncoras. Os autores observam

diferença significativa no índice de rerroturas, sendo 20% no grupo PRP e 55,6% no grupo controle ( $p=0,023$ ). Os resultados funcionais e o nível de dor não diferem entre os grupos.

Kesikburun et al.<sup>145</sup>, em 2013, publicam um ensaio clínico randomizado com 40 pacientes, onde avaliam o efeito da infiltração de PRP nas tendinopatias do manguito rotador. O PRP utilizado é obtido por centrifugação, rico em leucócitos e aplicado na consistência líquida sem a adição de trombina, guiado por ultrassom. Os autores não observam superioridade do PRP sobre o placebo nas análises de arco de movimento, função, dor e qualidade de vida.

Protzman et al.<sup>146</sup>, em 2013, relatam um caso clínico onde um paciente, submetido à técnica de reparo descrita por Gordon et al.<sup>142</sup> devido a uma rerrotura do manguito, é biopsiado após 8 meses da cirurgia. Macroscopicamente o tendão mostra-se íntegro e com rica rede capilar. O exame anatomopatológico revela que o aloenxerto, originalmente acelular, é povoado por fibroblastos viáveis e condrócitos, apresentando um padrão de fibrocartilagem normal, e sua superfície articular evidencia tecido sinovial semelhante ao lado normal.

Rha et al.<sup>147</sup>, em 2013, realizam um ensaio clínico randomizado sobre o efeito do PRP no tratamento das tendinopatias e roturas parciais do manguito rotador. Utilizam o ultrassom como método de imagem para o diagnóstico. Os braços do estudo são constituídos por PRP e agulhamento seco. Os procedimentos são realizados duas vezes, com intervalo de 4 semanas entre eles e em ambos os grupos o posicionamento da agulha é guiado por ultrassom. No grupo PRP, 3 mL de concentrado de plaquetas obtido por centrifugação são infiltrados, enquanto no grupo controle a área anormal do tendão é agulhada por cerca de 40 a 50 vezes, após anestesia local com 1 mL de xilocaína. São objeto de análise 30 pacientes, 16 no grupo PRP e 14 no controle. Os autores observam que o grupo PRP apresenta nível de dor significativamente menor após 6 semanas, 3 meses e 6 meses. Relatam ainda que no grupo PRP 33% dos pacientes com rotura

parcial apresentam regressão de suas lesões para tendinose e 20% de tendinose para tendão normal. No grupo controle, por sua vez, apenas 10% dos pacientes com tendinose regridem pra tendão normal e em nenhum caso de rotura parcial ocorre melhora.

Ruiz-Moneo et al.<sup>94</sup>, em 2013, realizam um ensaio clínico randomizado sobre o uso do PRP no reparo artroscópico do manguito rotador. Efetua os reparos através da técnica de fileira dupla de âncoras. Fazem parte da casuística lesões médias, grandes e extensas e não são incluídas lesões pequenas. Os autores utilizam o PRP centrifugado, sem a adição de trombina, e o aplicam na consistência líquida, de maneira tanto intratendínea como sobre a área de reparo. Na análise dos 63 pacientes envolvidos no estudo, os autores não observam clínica ou no índice de satisfação aos 12 meses de seguimento. O índice de rerrotura de 30% também não difere entre os grupos.

Scarpone et al.<sup>148</sup>, em 2013, avaliam prospectivamente uma série de pacientes com rotura do manguito rotador e sintomas refratários à fisioterapia e infiltração com corticóides. Os pacientes são submetidos à infiltração de PRP guiada por ultrassom. O concentrado é obtido por centrifugação, sem adição de trombina e aplicado na consistência líquida. Os autores observam melhora significativa na sintomatologia dolorosa e na função nas análises realizadas após 12 e 52 semanas. Notam ainda melhora do aspecto tendíneo em 16 dos 18 pacientes na avaliação realizada por RM.

Weber et al.<sup>93</sup>, em 2013, realizam um ensaio clínico randomizado sobre o uso do PRP no reparo artroscópico do manguito rotador. O PRP utilizado é obtido através de centrifugação e aplicado em consistência sólida, sem a adição de trombina. A técnica de reparo empregada é a de fileira simples de âncoras. Na análise dos 60 pacientes envolvidos no estudo, não observam diferenças significativas na função e na dor. Os pacientes submetidos à aplicação do PRP apresentam incidência de rerroturas de 43%, superior aos 29% do grupo controle, porém sem diferença significativa.

Zhang et al.<sup>149</sup>, em 2013, realizam uma revisão sistemática sobre o uso do PRP no reparo artroscópico do manguito rotador, incluindo na análise sete estudos<sup>22,87,88,90,91,93,95</sup> com nível I ou II de evidência, num total de 379 pacientes. Os autores não observam diferenças significativas entre os grupos com relação aos resultados clínicos e taxas de rerotura, sendo elas 18,5% no grupo PRP e 27,1% no grupo controle ( $p=0,08$ ). Entretanto, ao compararem os resultados obtidos no tratamento das lesões de tamanho pequeno e médio, e excluindo as grandes e extensas, encontram um efeito positivo com o uso do PRP, com 6,4% de reroturas contra 22,05% no grupo controle ( $p=0,03$ ), similarmente ao observado por Chahal et al.<sup>141</sup>.



### **3 MÉTODOS**

#### **3.1 Desenho do estudo**

O desenho empregado no estudo foi o de um ensaio clínico prospectivo e randomizado do tipo terapêutico. Os dois braços do trabalho se diferenciavam apenas pela aplicação em um deles do PRP ao final do reparo do manguito rotador (Grupo PRP), enquanto o grupo controle (Grupo Controle) recebia o tratamento padrão. Apenas o cirurgião sabia a qual grupo pertenciam os pacientes, enquanto fisioterapeutas, radiologista e pacientes não tinham conhecimento.

O protocolo de pesquisa foi registrado e aprovado no sítio [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov), sob responsabilidade do National Institutes of Health dos EUA, sob o código NCT01029574.

#### **3.2 População estudada**

Todas as cirurgias, assim como a reabilitação pós-operatória, foram realizadas no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com pacientes provenientes exclusivamente do Sistema Único de Saúde.

Os pacientes apresentavam roturas do manguito rotador confirmadas através de RM e dor e/ou diminuição da força no ombro por pelo menos 3 meses, sem melhora com o tratamento não cirúrgico.

O reparo do manguito rotador por via artroscópica foi indicado após avaliação por no mínimo dois membros do Grupo de Ombro e Cotovelo e concordância entre os mesmos.

Todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo cirurgião.

### **3.3 Aprovação na comissão de ética e termo de consentimento**

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 6 de agosto de 2008, com o protocolo de pesquisa 0292/08 (Anexo A).

Todos os pacientes envolvidos no projeto receberam orientações e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido, detalhando todas as etapas da pesquisa (Anexo B). O termo assegurava ao paciente a prerrogativa de participar ou não da pesquisa, bem como deixar de participar a qualquer momento, sem qualquer prejuízo ao seu tratamento.

### **3.4 Custo**

O estudo não contou com auxílio financeiro de nenhum órgão de fomento à pesquisa, tendo sido custeado com verba própria do hospital, proveniente do SUS. Os materiais não contemplados por essa verba, âncoras e PRP, foram doados, respectivamente, pelas empresas PCE e Criogênese.

Os pesquisadores não apresentavam conflito de interesses.

### 3.5 Critérios de seleção

#### 3.5.1 Critérios de inclusão

- 1) Rotura de espessura completa do tendão do supraespinal, confirmada por RM, com retração inferior a 30 mm, correspondendo a roturas pequenas ou médias de acordo com a classificação de DeOrio e Cofield<sup>150</sup>;
- 2) Rotura do manguito rotador sem história de evento traumático;
- 3) Dor e/ou diminuição da força do ombro por pelo menos 3 meses, sem melhora com o tratamento não cirúrgico;
- 4) Ausência das seguintes alterações na RM:
  - a. Rotura acometendo o tendão do infraespinal;
  - b. Rotura acometendo o tendão do subescapular;
  - c. Cisto no tubérculo maior do úmero, que pudesse prejudicar a fixação do tendão com âncoras;
  - d. Degeneração gordurosa da musculatura do manguito rotador de grau 3 segundo a classificação de Fuchs<sup>151</sup> (presença de quantidade igual ou superior de gordura em comparação às fibras musculares);
- 5) Ausência das seguintes alterações nas radiografias:
  - a. Artrose glenoumeral avançada (graus 2, 3 e 4 de Samilson e Prieto<sup>152</sup>);
  - b. Sinais de artropatia do manguito rotador, de acordo com a classificação de Seebauer<sup>153</sup>;
- 6) Maturidade esquelética;
- 7) Ausência de cirurgias ou fraturas prévias no ombro em questão;
- 8) Ausência de doenças psiquiátricas, fibromialgia ou patologias dolorosas da coluna cervical;
- 9) Ausência de doenças reumatológicas ou uso crônico de corticosteroides;

- 10) Ausência de infecção ativa ou recente;
- 11) Ausência de plaquetopenia, coagulopatias ou uso crônico de anticoagulantes;
- 12) Ausência de lesões vasculares ou neurológicas acometendo o membro superior;
- 13) Ausência de gravidez;
- 14) Ausência de comorbidades não compensadas clinicamente;
- 15) Concordância com o termo de consentimento livre e esclarecido.

### **3.5.2 Critérios de exclusão**

Visualização durante o ato operatório de um ou mais dos achados:

- 1) Rotura completa ou parcial de espessura superior a 50% da porção superior do tendão do subescapular;
- 2) Rotura com extensão para o tendão do infraespinal;
- 3) Artrose avançada;
- 4) Lesão irreparável ou apenas parcialmente reparável do manguito rotador;
- 5) Necessidade de conversão para cirurgia aberta.

### **3.5.3 Critérios de interrupção**

Uma análise preliminar das complicações, realizada por um investigador independente, foi prevista para quando a casuística atingisse 20 pacientes. Se o Grupo PRP apresentasse uma incidência superior à relatada na literatura de infecção pós-operatória, efeitos adversos locais ou sistêmicos não previstos ou evolução clínica desfavorável, o estudo seria interrompido.

### **3.5.4 Critérios de encerramento**

O estudo seria encerrado caso os efeitos adversos descritos no item 3.5.3 não fossem resolvidos em tempo hábil para a manutenção do cronograma de pesquisa.

## **3.6 Intervenção**

### **3.6.1 Assepsia, antissepsia e antibioticoprofilaxia**

A assepsia foi realizada com solução degermante de clorexidina a 4%, seguido de antissepsia com solução alcoólica do mesmo produto. A antibioticoprofilaxia foi realizada com Cefazolina 1 grama a cada 8 horas, por um período de 24 horas, sendo a primeira dose ministrada 30 minutos antes do início da cirurgia, conforme a padronização da instituição para este tipo de procedimento.

### **3.6.2 Anestesia**

Os pacientes foram operados sob anestesia geral balanceada associada ao bloqueio interescalênico do plexo braquial. A anestesia era realizada antes da coleta do sangue periférico para a obtenção do PRP, para proteção do cegamento.

### 3.6.3 Coleta e preparo do PRP

Após a realização da anestesia, através de um acesso venoso periférico, era feita a coleta do sangue.

Utilizou-se para a preparação do PRP o separador celular Haemonetics MCS+ 9000<sup>®</sup> e o conjunto específico para aférese 994-CFE<sup>®</sup> (Haemonetics Corp, EUA) (Figura 1).



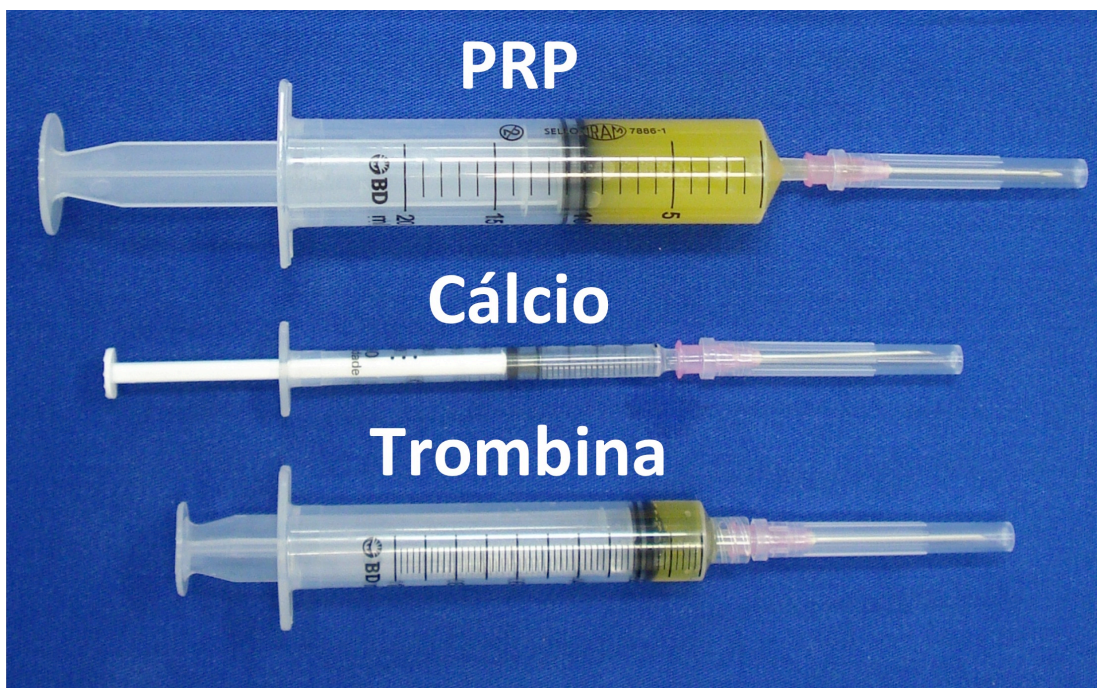
**Figura 1** - Separador celular Haemonetics MCS+ 9000<sup>®</sup> e o conjunto específico para aférese 994-CFE<sup>®</sup>

Cerca de 400 mL de sangue eram drenados para um dispositivo de separação sob centrifugação contínua a 5.800 rotações por minuto por 15

minutos. Utilizava-se como anticoagulante citrato de sódio na proporção de 1 mL para cada 9 mL de sangue. Nesse dispositivo, após separação dos elementos sanguíneos por gradiente de densidade, um analisador óptico determinava a camada de plaquetas pela característica de sua refração e a separava em uma bolsa coletora estéril, obtendo cerca de 30 mL de PRP. O sangue remanescente era devolvido ao paciente pelo mesmo acesso venoso, não acarretando em perda dos demais componentes sanguíneos.

Para a formação de trombina de fonte autóloga, utilizada como ativador da cascata de coagulação, utilizava-se 10 mL de PRP acrescido de 400 mm<sup>3</sup> de cloreto de cálcio a 10%. Após a formação de gel nesta amostra, o sobrenadante, rico em trombina, era coletado.

O material necessário para a posterior aplicação do PRP em sua forma ativada era acondicionado em seringas: duas alíquotas de PRP (10 mL cada), assim como duas frações de trombina e cloreto de cálcio a 10% (1,5 e 0,4 mL cada, respectivamente) (Figura 2).



**Figura 2** - Plasma rico em plaquetas e os ativadores plaquetários, cloreto de cálcio e trombina

### **3.6.4 Material cirúrgico**

O material artroscópico não implantável constituiu-se de artroscópio com óptica de 30°, bomba de infusão, lâminas de “shaver” de partes moles e ósseas, cânula plástica e aparelho de radiofrequência. As âncoras utilizadas apresentavam 5 mm de diâmetro e eram constituídas de ácido poliláctico, um material bioabsorvível, e duplamente carregadas com fios de polietileno trançado n° 2 de alta resistência (Twinfix<sup>®</sup>, Smith & Nephew, EUA).

### **3.6.5 Procedimento cirúrgico**

Os pacientes eram operados na posição de cadeira de praia. Os portais realizados eram os convencionais, posterior, anterior e lateral. Para a colocação das âncoras, portais acessórios eram realizados, numa posição que permitisse a introdução das mesmas com ângulo de ataque adequado. O procedimento era realizado sem cânulas, à exceção do momento dos nós.

A cirurgia tinha início com a inspeção articular. Após o término do inventário articular, era abordado o espaço subacromial. Bursectomia, acromioplastia anteroinferior e liberação do ligamento coracoacromial eram realizadas. O tubérculo maior era desbridado até estar livre de cotos tendíneos e tecido bursal, apresentando bom leito para os tendões. Pacientes com artrose sintomática na articulação acromioclavicular eram submetidos à ressecção dos 5 mm distais da clavícula. O tendão da cabeça longa do bíceps era abordado quando apresentava subluxação ou luxação, lesões parciais superiores a 50% ou na existência de lesões do lábio superior dos tipos 3 e 4. O procedimento realizado era a tenotomia, nos pacientes com idade maior ou igual a 60 anos, ou a tenodese, nos pacientes mais novos. A tenodese, quando indicada, era realizada com um dos fios da âncora mais anterior utilizada no reparo do manguito rotador, através de um



ponto simples, fixando conjuntamente os tendões do supraespinal e da cabeça longa do bíceps.

Antes de se iniciar o reparo do manguito rotador, a lesão era mensurada com o auxílio de um “probe” milimetrado. A extensão era determinada através da maior distância observada entre as bordas anterior e posterior, visualizando a lesão pelo portal lateral e com o “probe” inserido através do portal anterior. A retração por sua vez era medida com a ótica posicionada no portal posterior e o “probe” pelo portal lateral, sendo considerada a medida entre o ponto mais lateral da tuberosidade maior e a porção mais medial da lesão. O manguito rotador era reparado junto ao tubérculo utilizando-se as âncoras previamente descritas, em fileira simples. Quando necessário, eram utilizados adicionalmente pontos tendão-tendão, realizados neste caso antes da fixação das âncoras. O número de âncoras e a necessidade de pontos tendão-tendão era decidido no decorrer do ato cirúrgico. Os nós utilizados foram os deslizantes do tipo “Nicky’s knot”<sup>154</sup>. Nos pacientes do Grupo Controle, o procedimento encerrava-se nesta fase, após a aspiração do excesso de soro fisiológico do espaço subacromial e sutura dos portais artroscópicos com pontos simples, utilizando fios de nylon número 4-0.

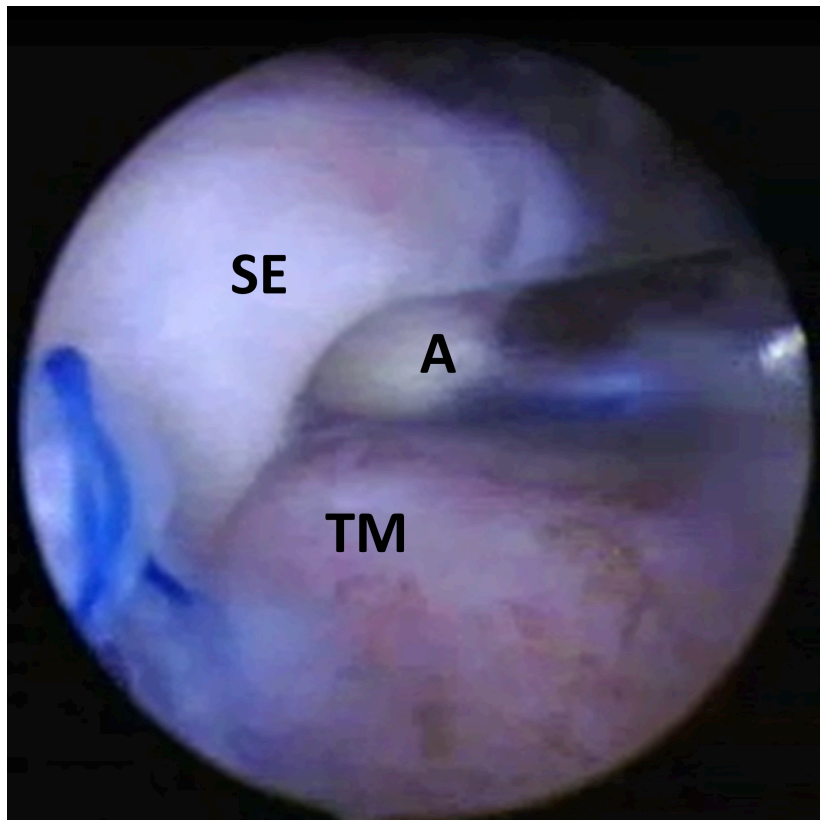
### **3.6.6 Aplicação do PRP**

Após o término do reparo do manguito rotador, nos pacientes do Grupo PRP, realizava-se a sutura dos portais artroscópicos, de maneira similar ao descrito no tópico anterior, com exceção do portal posterior, por onde se mantinha a visualização. Introduzia-se então uma agulha Jelco<sup>®</sup> número 14 através da pele íntegra e não por um dos portais previamente realizados. A posição de entrada da agulha localizava-se num ponto entre os portais anterior e lateral (Figura 3).



**Figura 3** - Agulha introduzida através da pele íntegra (seta), após a sutura dos portais

A agulha era posicionada entre o tendão e o osso (Figura 4).



**Figura 4** - Agulha posicionada entre o tendão reparado e o leito ósseo (A: agulha; SE: supraespal; TM: tubérculo maior)

Em seguida, era fechada a infusão de soro fisiológico e o líquido remanescente no espaço subacromial era aspirado. Realizava-se então a aplicação do concentrado de plaquetas. Cada 10 mL do PRP coletado era misturado com 1,5 mL da trombina autóloga previamente obtida e 0,4 mL de cloreto de cálcio a 10% e injetado em sua consistência líquida através da agulha previamente posicionada. Era aplicado um total de 23,8 mL, constituído de 20 mL de PRP, 3 mL de trombina e 0,8 mL de cloreto de cálcio. Durante esta fase, um auxiliar obstruía manualmente os portais já suturados para minimizar o extravasamento do material injetado (Figura 5).



**Figura 5** - Auxiliar obstruindo manualmente os portais já suturados durante a aplicação do PRP

A técnica de aplicação do PRP foi baseada no estudo de Randelli et al.<sup>140</sup>. Após 5 minutos da aplicação, o auxiliar deixava de obstruir os portais e o portal posterior era suturado da mesma maneira que os demais.

Após o término da sutura da pele era realizado um curativo impermeável, mantido por 24 horas, nos dois grupos.

### **3.6.7 Cuidados pós-operatórios e reabilitação**

A analgesia era padronizada até o sétimo dia pós-operatório. Durante a internação, os pacientes eram mantidos com medicações intravenosas, sendo um analgésico (Dipirona 2.000 mg a cada 6 horas), um anti-inflamatório não hormonal (Cetoprofeno 100 mg a cada 12 horas) e um analgésico opióide (Tramadol 100 mg a cada 8 horas). Após a alta, a medicação era administrada por via oral e consistia em um anti-inflamatório não hormonal (Celecoxibe 200 mg a cada 12 horas) e um analgésico (Paracetamol 500 mg a cada 6 horas) em uso contínuo, além de um analgésico opióide (Codeína 30 mg a cada 6 horas) no caso de dor intensa. Após a primeira semana, a necessidade de medicação era individualizada.

Os pacientes com boa evolução clínica recebiam alta no dia seguinte à cirurgia. O curativo era trocado e mantido fechado até o próximo retorno, com 7 dias de pós-operatório. Imobilização do tipo Velpeau era utilizada.

A imobilização era mantida por um total de 6 semanas, sendo que nas primeiras 3 semanas nenhum movimento com o ombro era realizado. Movimentos com o cotovelo, punho e dedos foram orientados. Após o término da terceira semana, eram iniciados exercícios passivos. Os exercícios ativos assistidos e ativos livres eram iniciados depois da sexta semana, juntamente com o término do uso da tipoia. Reforço muscular, com exercícios ativos resistidos, era executado apenas após o ganho significativo da movimentação, na décima segunda semana.

## **3.7 Desfechos**

Foi adotado como desfecho primário do estudo a avaliação clínica através da escala da UCLA. A avaliação clínica de acordo com a escala de

Constant-Murley, de dor pela EVA, a avaliação das rerroturas através da RM e a ocorrência de complicações foram considerados desfechos secundários.

### **3.7.1 Avaliação clínica**

Foram aplicadas as escalas da UCLA e de Constant-Murley uma semana antes da cirurgia e aos 3, 6 e 12 meses de pós-operatório.

A escala da UCLA, conforme descrita por Ellman et al.<sup>155</sup> e traduzida e adaptada culturalmente para a língua portuguesa por Oku et al.<sup>97</sup>, apresenta um máximo de 35 pontos. É composta pelos seguintes domínios: dor (10 pontos), função (10 pontos), amplitude de flexão anterior ativa (5 pontos), força de flexão anterior ativa (5 pontos) e satisfação do paciente (5 pontos).

A escala de Constant-Murley<sup>98</sup>, ainda não traduzida e validada para a língua portuguesa, apresenta um máximo de 100 pontos. É composta dos seguintes domínios: dor (15 pontos), atividades de vida diárias (20 pontos), amplitude de movimento (40 pontos) e força (25 pontos).

As duas escalas podem ser observadas nos Anexos C e D.

A avaliação de força das duas escalas foi realizada com o paciente em posição ortostática, utilizando-se um dinamômetro portátil, de mola, disponível comercialmente no mercado nacional (Técnica Industrial Filizola Ltda.), graduado de 0 a 30 quilogramas-força (0-294,3 N), com divisões de 0,5 quilogramas-força (4,91 N). O dinamômetro tem um corpo cilíndrico e ganchos em suas extremidades, que são utilizados para conexão do segmento do corpo avaliado para aplicação da força e para fixação em local apropriado para resistência. A força aplicada ao aparelho é medida em quilogramas-força e registrada pelo ponteiro do marcador. Além do dinamômetro, foram utilizadas uma tira de velcro de 10 centímetros de

largura para ajustamento ao membro avaliado, uma corrente de 80 centímetros e uma tira de couro bovino para fixação no ponto de resistência.

A EVA foi aplicada uma semana antes da cirurgia, no primeiro e no sétimo dia pós-operatório e aos 3, 6 e 12 meses. A escala consiste em uma linha reta de 10 centímetros de comprimento, graduada de 0 a 10 em intervalos de 1 centímetro. O paciente era questionado sobre a presença de dor e solicitado a assinalar o ponto correspondente a sua intensidade, sendo zero equivalente a ausência de dor e 10 correspondendo à dor máxima.

### **3.7.2 Avaliação por imagem**

Os pacientes realizaram RM pós-operatória aos 3, 6 e 12 meses. Os exames foram realizados em aparelho GE HDxt<sup>®</sup> de 1,5 Tesla (General Electric Corp, EUA) e as imagens foram avaliadas por um radiologista com 12 anos de experiência em RM do sistema musculoesquelético, que não sabia a qual grupo pertenciam os pacientes.

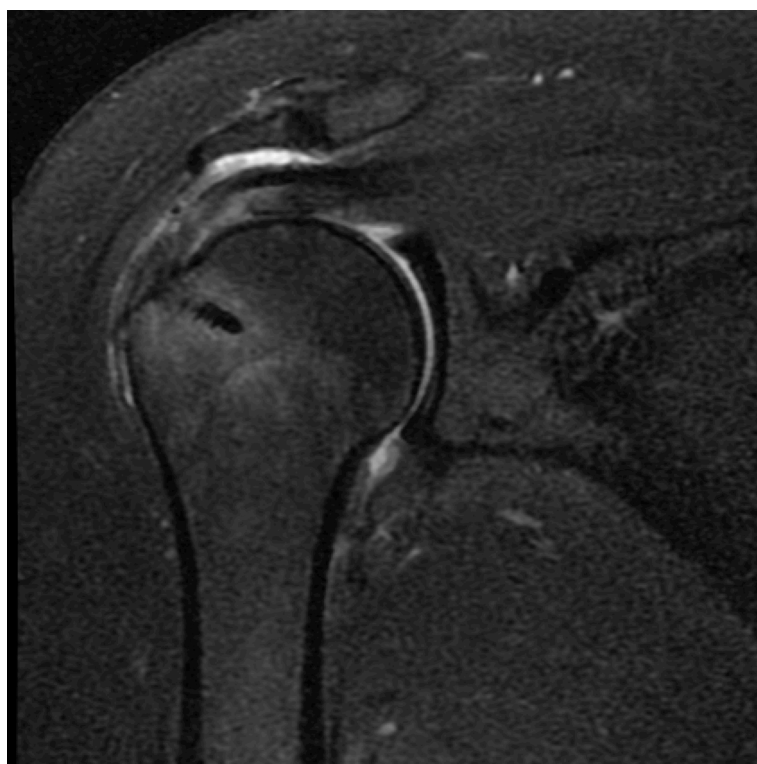
Foram avaliados como desfechos a intensidade do sinal tendíneo e a presença de rerrotura.

O sinal foi categorizado em cinco níveis: sinal normal; alto sinal difuso diferente de líquido; alto sinal focal diferente de líquido; aumento de sinal igual a líquido sem envolver toda a espessura do tendão, representando uma rotura de espessura parcial; e aumento de sinal igual a líquido acometendo toda a espessura, representando uma rotura de espessura completa (Figuras 6 a 10).

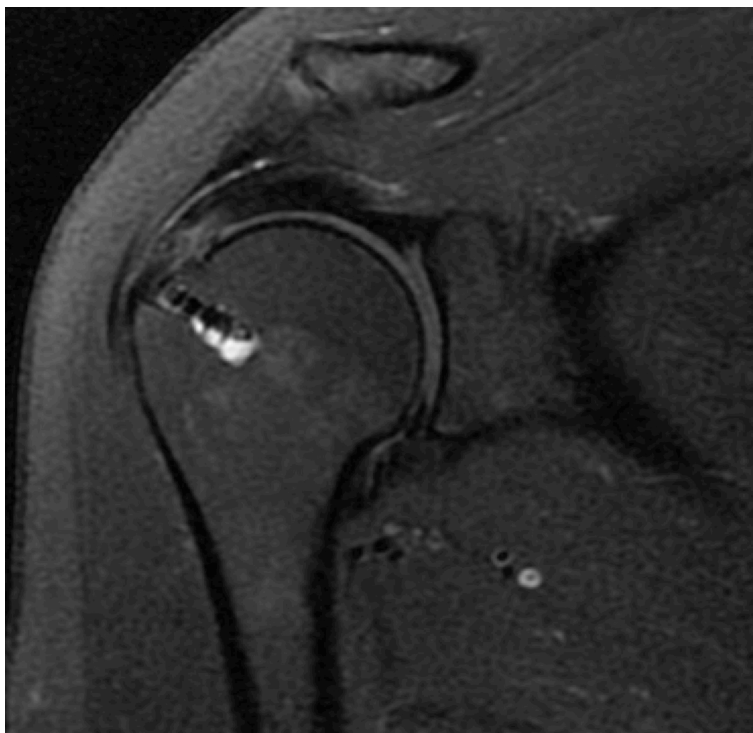
A aferição do sinal foi realizada de maneira subjetiva, tendo como base o aspecto de um tendão do supraespinal normal.



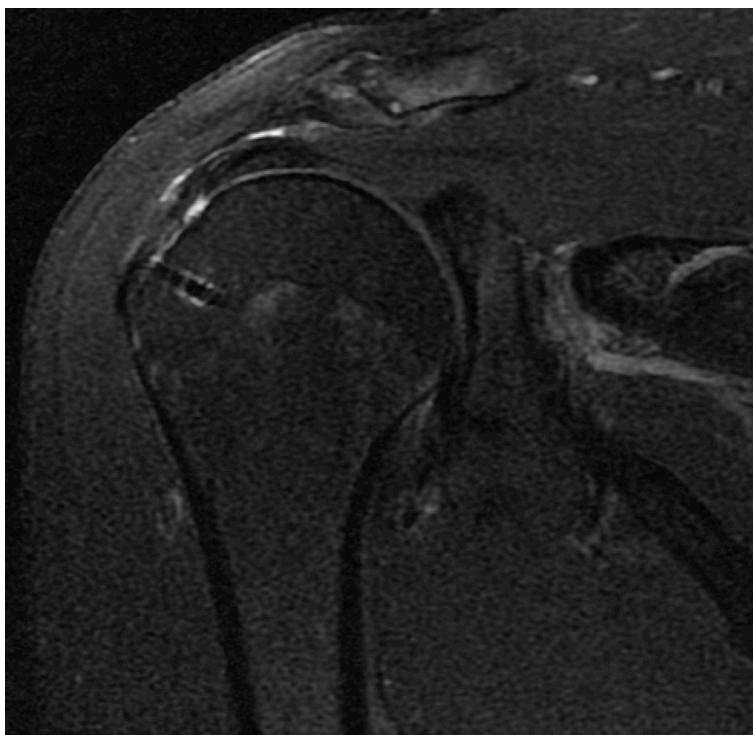
**Figura 6** - Imagem de ressonância magnética evidenciando tendão com intensidade de sinal normal



**Figura 7** - Imagem de ressonância magnética evidenciando tendão com alto sinal difuso diferente de líquido

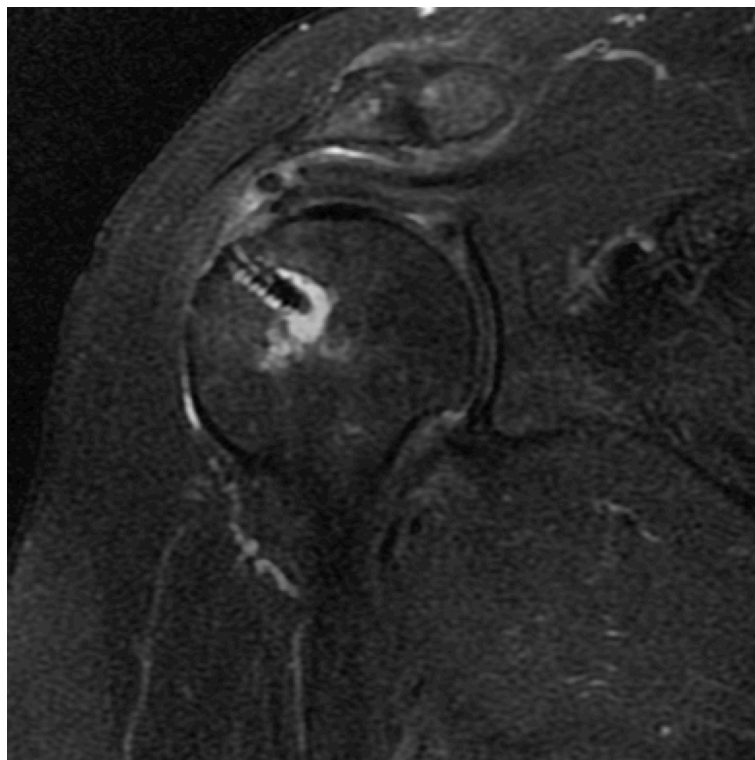


**Figura 8** - Imagem de ressonância magnética evidenciando tendão com alto sinal focal diferente de líquido



**Figura 9** - Imagem de ressonância magnética evidenciando tendão com aumento de sinal igual a líquido sem envolver toda a sua espessura





**Figura 10** - Imagem de ressonância magnética evidenciando tendão com aumento de sinal igual a líquido acometendo toda a sua espessura

As rerroturas foram motivo de uma análise secundária, através de uma recategorização dos dados. A presença de rerroturas de espessura completa foi comparada com os casos sem rerrotura somados às rerroturas de espessura parcial. Além disso, o total de rerroturas, sendo neste caso somadas as de espessura completa e espessura parcial, foi comparado com a ausência de rerroturas.

### **3.7.3 Complicações**

Eram coletados dados referentes às possíveis complicações: infecção pós-operatória, rigidez, síndrome complexa de dor regional e lesão neurológica.

### **3.8 Outras variáveis analisadas**

#### **3.8.1 Variáveis intrínsecas ao paciente**

Os grupos foram comparados com relação a: características gerais (sexo, idade, lado da lesão, dominância, índice de massa corporal), hábitos (tabagismo e etilismo), doenças pré-existentes (diabetes e hipotireoidismo), contagem de plaquetas no sangue periférico, uso crônico de corticóides, realização de infiltração prévia no ombro operado e afastamento remunerado do trabalho.

#### **3.8.2 Variáveis relacionadas à lesão e à intervenção**

Os grupos foram comparados com relação à dimensão das roturas do supraespinal, aferidas tanto pela RM pré-operatória como no intraoperatório.

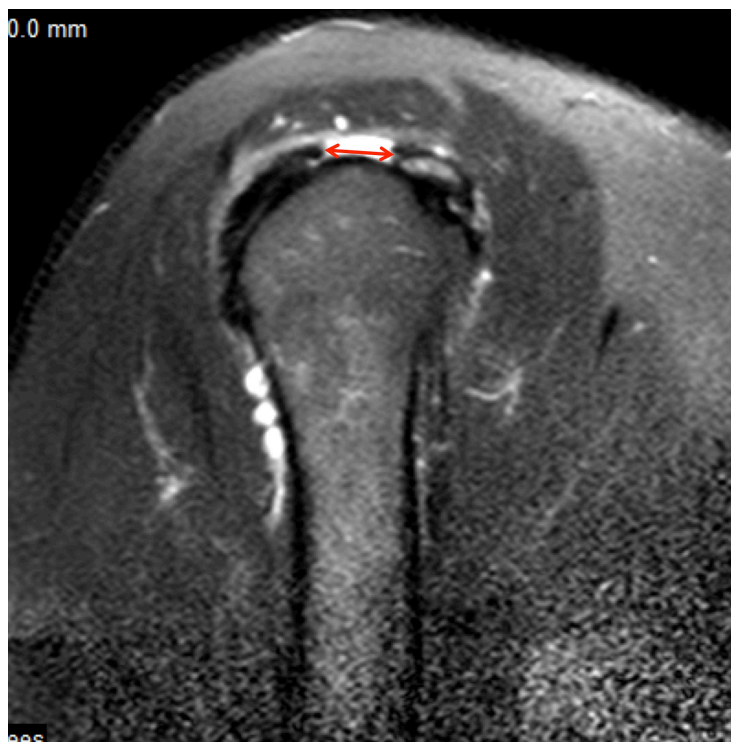
Os parâmetros avaliados na RM foram retração e extensão, medidos em mm. Retração é a distância entre a porção mais lateral do tubérculo maior e a porção mais medial da borda da lesão, visualizada no corte coronal oblíquo (Figura 11). Por extensão entende-se a distância entre os bordos da rotura no sentido anteroposterior, visualizada no corte sagital oblíquo (Figura 12).

A mensuração da extensão e retração das roturas no intraoperatório foi descrita anteriormente no item 3.6.5.

A análise da morfologia do acrômio<sup>156</sup>, padrão da lesão, número de âncoras empregadas na sutura, procedimentos efetuados no bíceps ou na articulação acromioclavicular e aspecto do tendão do subescapular na inspeção articular também foram avaliados.



**Figura 11** - Imagem de ressonância magnética evidenciando a medida da retração do tendão no corte coronal oblíquo



**Figura 12** - Imagem de ressonância magnética evidenciando a medida da extensão da rotura no corte sagital oblíquo

### **3.9 Cálculo da amostra**

O cálculo da amostra foi realizado utilizando-se a escala da UCLA, o desfecho primário do estudo. Considerou-se que o Grupo PRP obteria um resultado 2 pontos superior ao Grupo Controle, através do conceito da diferença clínica minimamente significativa. O desvio padrão adotado para o cálculo foi de 3,7, de acordo com os resultados do trabalho de Sugaya et al.<sup>17</sup>. Com esses parâmetros, dois grupos de 27 pacientes seriam necessários, com um poder estatístico de 80% e um nível de significância de 5%, utilizando uma análise bicaudal.

### **3.10 Randomização**

Os casos foram randomizados entre os Grupos Controle e Grupo PRP através de um sorteio simples realizado por um médico não participante do estudo, no ato do agendamento cirúrgico. Foi utilizado para este fim o sítio <http://www.random.org/coins/>, que realiza o lançamento de uma moeda virtual.

### **3.11 Cegamento**

Os pacientes não eram informados de qual grupo faziam parte e este cegamento se manteve até o encerramento do estudo. A anestesia era realizada antes da coleta do sangue periférico para a produção do PRP, para proteção do cegamento.

Os avaliadores independentes, fisioterapeuta e radiologista, não sabiam a qual grupo pertenciam os pacientes.

### 3.12 Análise estatística

Foram avaliadas as variáveis intrínsecas ao paciente, fatores relacionados à lesão e à intervenção entre os grupos PRP e Controle.

As variáveis contínuas foram submetidas à avaliação da normalidade, através do teste de Kolmogorov-Smirnov, e da homogeneidade, através do teste de Levene. Nos dados que apresentaram distribuição normal e homogênea, a análise foi realizada através do teste t de Student. Naqueles com distribuição não paramétrica, utilizamos o teste de Wilcoxon.

Os dados categóricos foram avaliados pelos testes chi-quadrado ou teste exato de Fisher. Este último foi utilizado apenas quando alguma das células da tabela 2 x 2 apresentasse frequência menor do que cinco indivíduos.

Os dados contínuos foram apresentados como médias, desvio padrão, mínimo e máximo. Os categóricos em valor absoluto e percentual.

Os resultados para os dois grupos de acordo com as escalas da UCLA e de Constant-Murley foram comparados por meio de um teste t de Student com medidas repetidas ao longo do tempo, onde foram considerados quatro momentos de avaliação: pré-operatório, 3, 6 e 12 meses. Para a EVA foram utilizados adicionalmente o primeiro e sétimo dia, resultando em seis momentos. Uma análise de variância de um fator foi efetuada para determinar se havia diferença ao longo do tempo de seguimento. Quando verificada diferença, foi realizado o teste de Bonferroni para determinar em quais pontos os grupos diferiram temporalmente.

A análise das RM pós-operatórias foi realizada através dos testes de chi-quadrado ou teste exato de Fischer em três tempos de seguimento: 3, 6 e 12 meses.

O valor de  $p < 0,05$  foi considerado como estatisticamente significativo.

A análise por intenção de tratamento foi utilizada, mas como todos os pacientes completaram o seguimento nos grupos aos quais estavam destinados pela randomização, outro tipo de método não modificaria os resultados. Apenas um paciente não realizou a RM aos 12 meses. Para análise dos dados, os valores referentes à RM de 6 meses foram imputados.

Foi utilizado para análise dos dados o programa SPSS versão 20.0.

## 4 RESULTADOS

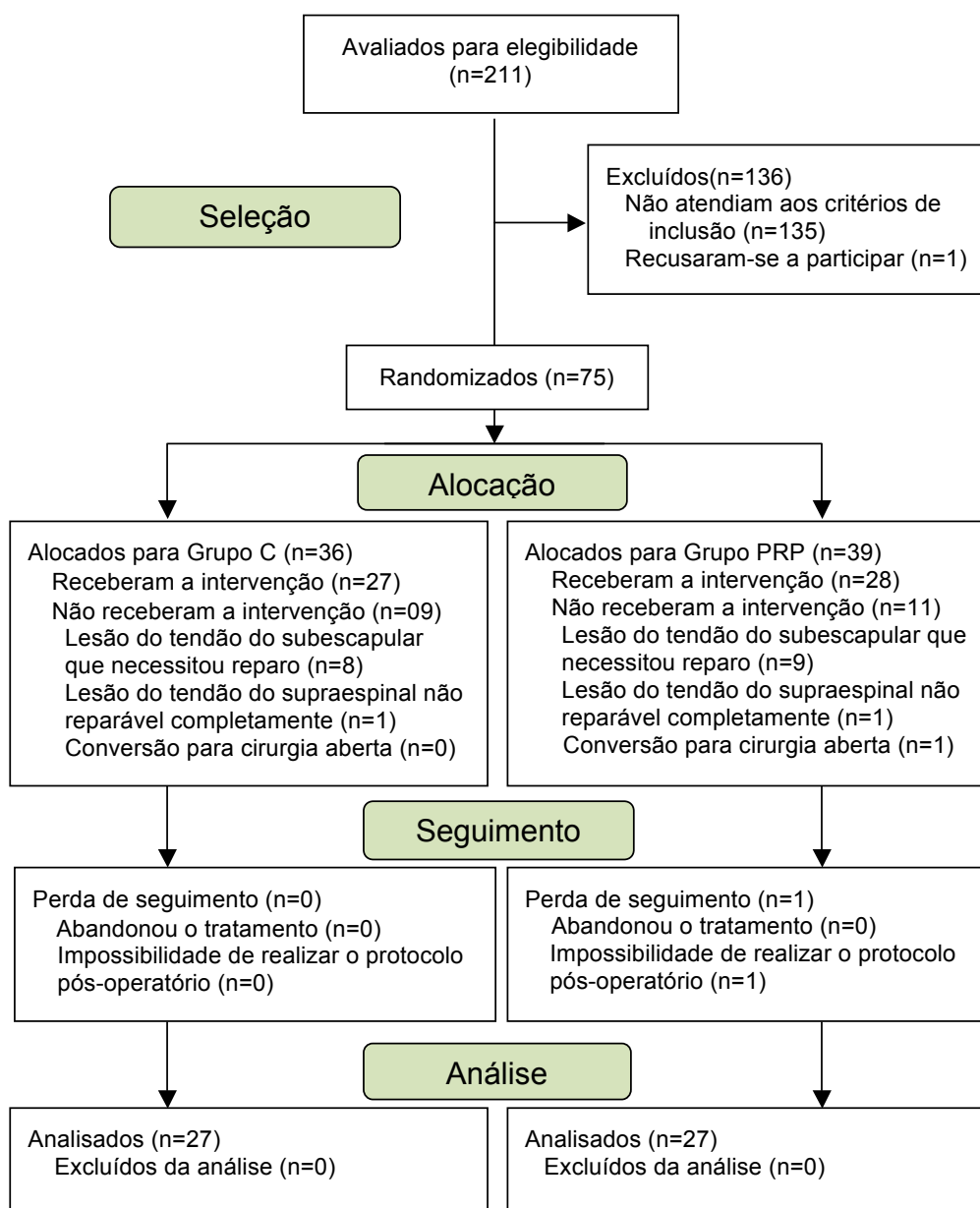
### 4.1 Fluxo dos participantes

No ambulatório do Grupo de Ombro e Cotovelo do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, indicou-se tratamento cirúrgico artroscópico para 211 pacientes devido a patologias do manguito rotador, no período de setembro de 2008 a abril de 2012. Não atendiam aos critérios de inclusão 135 pacientes e um paciente recusou-se a participar. Assim, selecionou-se para a pesquisa 75 pacientes, 36 no Grupo Controle e 39 no Grupo PRP.

Durante o ato cirúrgico, 20 pacientes foram excluídos. Destes, 17 apresentavam lesão do tendão do subescapular que necessitou de reparo, dois tiveram suas roturas reparadas apenas parcialmente e um necessitou conversão para cirurgia aberta. Dessa maneira, 55 pacientes receberam a intervenção. Apenas um paciente foi excluído durante o seguimento, por impossibilidade de realizar o protocolo de acompanhamento adequadamente: no pós-operatório precoce foi diagnosticado um meningeoma, operado no décimo quinto dia após a cirurgia do ombro. Após este procedimento, a paciente evoluiu com uma hemiparesia ipsilateral ao reparo do manguito rotador, prejudicando a avaliação clínica pós-operatória.

Foram objeto de análise 54 pacientes, 27 em cada braço do estudo.

O diagrama de fluxo da pesquisa, de acordo com a recomendação do Consolidated Standards of Reporting Trials<sup>157</sup>, é apresentado na Figura 13.



**Figura 13** - Diagrama de fluxo detalhando as etapas da pesquisa, de acordo com o Consolidated Standards of Reporting Trials

## 4.2 Recrutamento

O recrutamento dos pacientes teve início em setembro de 2008 e término em abril de 2012. Os pacientes foram acompanhados por 12 meses após o ato cirúrgico.



### 4.3 Dados gerais

#### 4.3.1 Variáveis intrínsecas ao paciente

Os grupos foram comparados quanto às variáveis intrínsecas ao paciente. Os dados, agrupados respectivamente em categóricos e contínuos, não mostraram diferença entre os grupos (Tabelas 1 e 2).

**Tabela 1 - Variáveis intrínsecas ao paciente, dados categóricos**

		Grupos				<i>p</i>
		Controle		PRP		
		N	%	N	%	
Sexo	Masculino	9	33,3	8	29,6	0,770
	Feminino	18	66,7	19	70,4	
	Total	27	100,0	27	100,0	
Lado	Direito	22	81,5	21	77,8	0,735
	Esquerdo	5	18,5	6	22,2	
	Total	27	100,0	27	100,0	
Lado dominante	Sim	21	77,8	21	77,8	1,000
	Não	6	22,2	6	22,2	
	Total	27	100,0	27	100,0	
Tabagismo	Não tabagista	16	61,5	17	63,0	0,666
	Tabagista	6	23,1	4	14,8	
	Ex-tabagista	4	15,4	6	22,2	
	Total	26	100,0	27	100,0	
Etilismo	Não etilista	21	80,8	26	96,3	0,173
	Etilista	2	7,7	0	0,0	
	Ex-etilista	3	11,5	1	3,7	
	Total	26	100,0	27	100,0	
Diabetes	Sim	20	76,9	24	88,9	0,246
	Não	6	23,1	3	11,1	
	Total	26	100,0	27	100,0	
Hipotireoidismo	Sim	0	0,0	3	11,1	0,236
	Não	26	100,0	24	88,9	
	Total	26	100,0	27	100,0	
Infiltração prévia	Sim	8	30,8	8	29,6	0,928
	Não	18	69,2	19	70,4	
	Total	26	100,0	27	100,0	
Afastamento remunerado	Sim	11	42,3	12	44,4	0,875
	Não	15	57,7	15	55,6	
	Total	26	100,0	27	100,0	

N: número de pacientes; *p*: nível de significância.

**Tabela 2 - Variáveis intrínsecas ao paciente, dados contínuos**

	Grupo	N	Média	dp	Mínimo	Máximo	<i>p</i>
Idade (anos)	Controle	27	54,07	6,59	43	71	0,551
	PRP	27	55,30	8,30	32	70	
Plaquetas (unidade/mm <sup>3</sup> )	Controle	23	239 000	58,33	161 000	359 000	0,541
	PRP	27	249 700	63,54	150 000	399 000	
Índice de massa corporal	Controle	26	29,17	4,97	20,96	41,09	0,530
	PRP	27	28,33	4,63	21,34	40,51	

N: número de pacientes; dp: desvio padrão; *p*: nível de significância.

### 4.3.2 Variáveis relacionadas à lesão e à intervenção

Os grupos não diferiram com relação às dimensões das roturas, tanto na aferição pela RM pré-operatória como na medida realizada no intraoperatório (Tabela 3).

**Tabela 3 - Medidas da dimensão das roturas do supraespinal, em mm**

	Grupo	N	Média	dp	Mínimo	Máximo	<i>p</i>
Aferição por RM							
Retração	Controle	26	16,35	7,003	4	30	0,579
	PRP	27	17,33	5,851	7	30	
Extensão	Controle	26	14,38	4,842	6	26	0,507
	PRP	27	13,44	5,380	7	30	
Aferição intra-operatória							
Retração	Controle	27	12,67	4,985	5	24	0,957
	PRP	27	12,59	4,956	4	22	
Extensão	Controle	27	13,30	4,214	7	20	0,589
	PRP	27	12,70	3,791	6	20	

N: número de pacientes; dp: desvio padrão; *p*: nível de significância.

As demais variáveis analisadas referentes à intervenção e à lesão também não evidenciaram diferença entre os grupos (Tabela 4).

**Tabela 4 - Variáveis relacionadas à lesão e à intervenção**

		Grupos				<i>p</i>
		Controle		PRP		
		N	%	N	%	
Tipo de acrômio	I	0	0,0	1	3,7	0,565
	II	23	85,2	23	85,2	
	III	4	14,8	3	11,1	
	Total	27	100,0	27	100,0	
Padrão da lesão	V	7	25,9	6	22,2	0,931
	C	13	48,1	13	48,1	
	L	7	25,9	8	29,6	
	Total	27	100,0	27	100,0	
Número de âncoras	1	12	44,4	16	59,3	0,238
	2	14	51,9	11	40,7	
	3	1	3,7	0	0,0	
	Total	27	100,0	27	100,0	
Procedimento no bíceps	Nenhum	19	70,4	18	66,7	0,423
	Tenotomia	5	18,5	8	29,6	
	Tenodese	3	11,1	1	3,7	
	Total	27	100,0	27	100,0	
Ressecção distal da clavícula	Sim	1	3,7	1	3,7	1,000
	Não	26	96,3	26	96,3	
	Total	27	100,0	27	100,0	
Aspecto do subescapular	Rotura parcial	13	48,1	10	37,0	0,409
	Tendão normal	14	51,9	17	63,0	
	Total	27	100,0	27	100,0	

N: número de pacientes; dp: desvio padrão; *p*: nível de significância.

#### 4.4 Análise dos desfechos

##### 4.4.1 Escala da UCLA

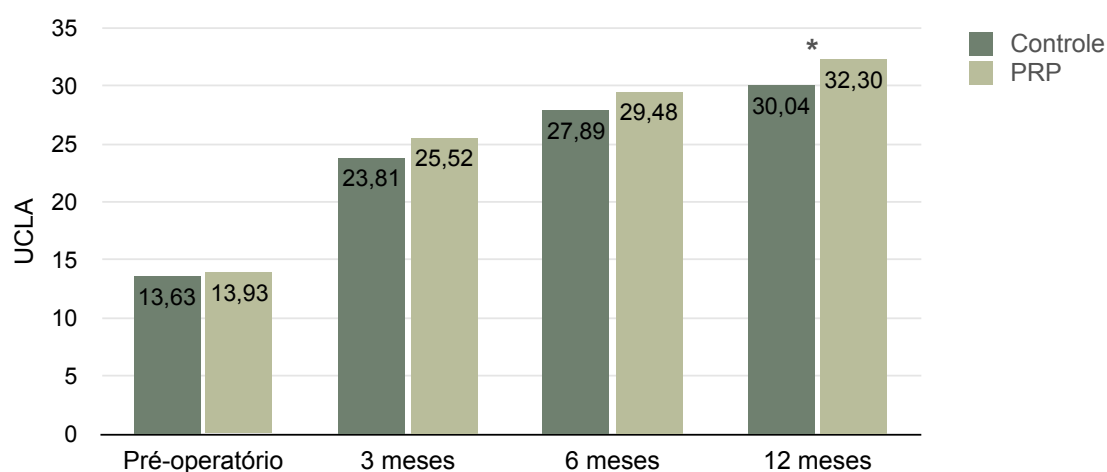
A média de pontuação pela escala da UCLA aplicada no pré-operatório foi de  $13,63 \pm 3,639$  no Grupo Controle e de  $13,93 \pm 4,649$  no Grupo PRP, sem diferença estatística ( $p=0,795$ ). As avaliações realizadas aos 3 e 6 meses também não evidenciaram diferença entre os grupos ( $p=0,356$  e  $p=0,288$ , respectivamente).

Aos 12 meses de seguimento, o Grupo Controle apresentou média de  $30,04 \pm 4,528$  e o Grupo PRP  $32,30 \pm 3,506$ , evidenciando diferença estatística ( $p=0,046$ ). Os resultados podem ser observados na Tabela 5 e na Figura 14. O poder da análise foi de 84% e o tamanho do efeito de 0,56.

**Tabela 5** - Resultados da avaliação clínica de acordo com a escala da UCLA ao longo do seguimento

	N	Média	dp	Mínimo	Máximo	<i>p</i>
Pré-operatório						
Controle	27	13,63	3,639	7	22	0,795
PRP	27	13,93	4,649	7	25	
3 meses						
Controle	27	23,81	7,369	14	35	0,356
PRP	27	25,52	5,957	15	34	
6 meses						
Controle	27	27,89	5,639	17	35	0,288
PRP	27	29,48	5,265	17	35	
12 meses						
Controle	27	30,04	4,528	23	35	0,046 *
PRP	27	32,30	3,506	25	35	

N: número de pacientes; dp: desvio padrão; *p*: nível de significância; \*: significância estatística.



**Figura 14** - Resultados da avaliação clínica de acordo com a escala da UCLA ao longo do seguimento (\*= $p<0,05$ )

A análise de variância demonstrou que os dois grupos apresentaram melhora significativa ao longo do tempo de seguimento ( $p < 0,001$ ). O resultado do teste de Bonferroni pode ser observado no Anexo E.

#### 4.4.2 Escala de Constant-Murley

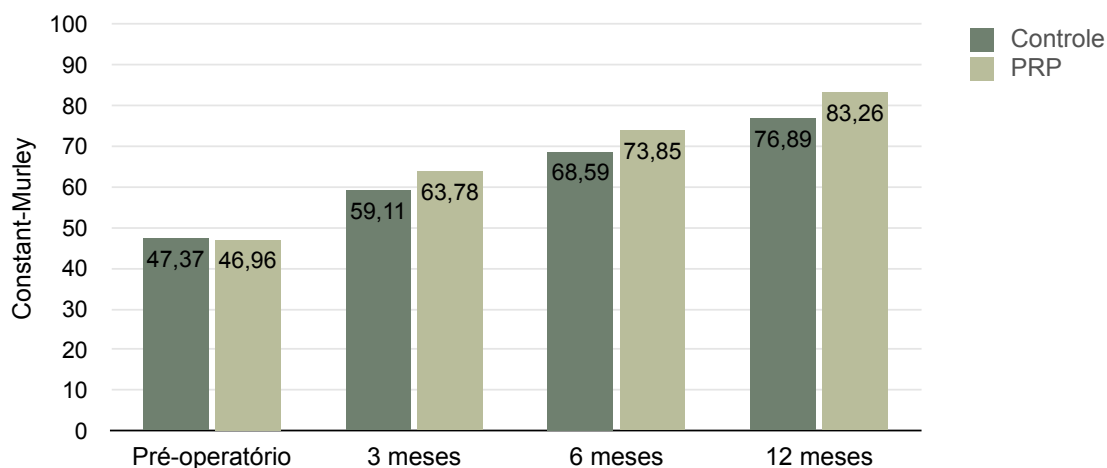
A média de pontuação pela escala de Constant-Murley aplicada no pré-operatório foi de  $47,37 \pm 11,088$  no Grupo Controle e de  $46,96 \pm 11,937$  no Grupo PRP, sem diferença estatística ( $p = 0,897$ ). As avaliações realizadas aos 3 e 6 meses não evidenciaram diferença entre os grupos ( $p = 0,293$  e  $p = 0,237$ , respectivamente).

Aos 12 meses de seguimento, o Grupo Controle apresentou média de  $76,89 \pm 13,198$  e o Grupo PRP  $83,26 \pm 11,141$ , sem diferença estatística ( $p = 0,061$ ). Os resultados podem ser observados na Tabela 6 e na Figura 15.

**Tabela 6** - Resultados da avaliação clínica de acordo com a escala de Constant-Murley ao longo do seguimento

	N	Média	dp	Mínimo	Máximo	<i>p</i>
Pré-operatório						
Controle	27	47,37	11,088	29	75	0,897
PRP	27	46,96	11,937	27	76	
3 meses						
Controle	27	59,11	17,485	30	100	0,293
PRP	27	63,78	14,656	34	89	
6 meses						
Controle	27	68,59	17,553	36	98	0,237
PRP	27	73,85	14,654	44	100	
12 meses						
Controle	27	76,89	13,198	53	100	0,061
PRP	27	83,26	11,141	59	100	

N: número de pacientes; dp: desvio padrão; *p*: nível de significância.



**Figura 15** - Resultados da avaliação clínica de acordo com a escala de Constant-Murley ao longo do seguimento

A análise de variância demonstrou que os dois grupos apresentaram melhora significativa ao longo do tempo de seguimento ( $p < 0,001$ ). O resultado do teste de Bonferroni pode ser observado no Anexo F.

#### 4.4.3 Escala visual analógica de dor

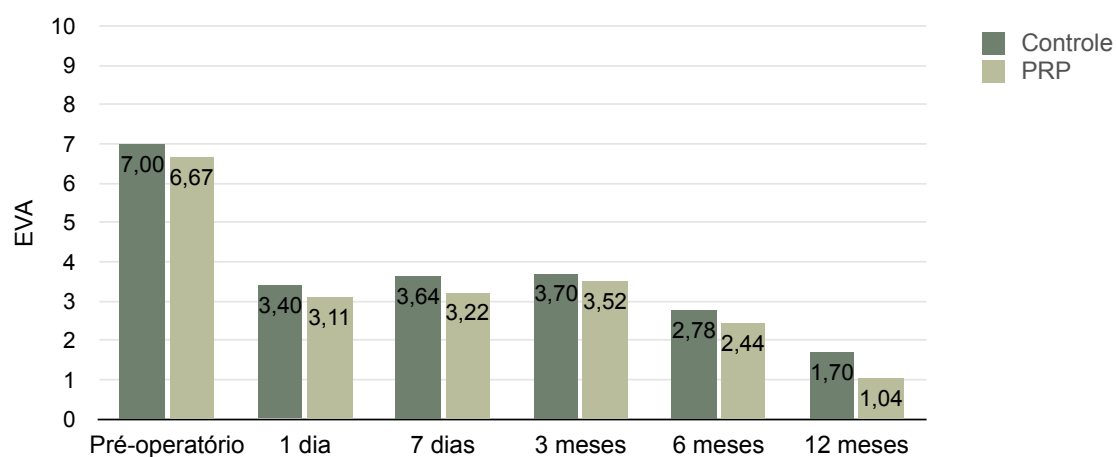
A média de pontuação pela EVA aplicada no pré-operatório foi de  $7,00 \pm 1,939$  no Grupo Controle e de  $6,67 \pm 1,617$  no Grupo PRP, sem diferença estatística ( $p = 0,499$ ). As avaliações realizadas com 1 dia, 7 dias, 3 meses e 6 meses não demonstraram diferença entre os grupos ( $p = 0,710$ ,  $p = 0,588$ ,  $p = 0,791$  e  $p = 0,657$ , respectivamente).

Aos 12 meses de seguimento, o Grupo Controle apresentou média de  $1,70 \pm 2,127$ , enquanto o Grupo PRP  $1,04 \pm 1,808$ , sem diferença estatística ( $p = 0,220$ ). Os resultados podem ser observados na Tabela 7 e na Figura 16.

**Tabela 7** - Nível de dor de acordo com a escala visual analógica (EVA) ao longo do seguimento

	N	Média	dp	Mínimo	Máximo	<i>p</i>
Pré-operatório						
Controle	26	7,00	1,939	2	10	0,499
PRP	27	6,67	1,617	4	10	
1 dia						
Controle	25	3,40	2,582	0	9	0,710
PRP	27	3,11	2,966	0	10	
7 dias						
Controle	25	3,64	2,515	0	8	0,588
PRP	27	3,22	2,966	0	9	
3 meses						
Controle	27	3,70	2,799	0	8	0,791
PRP	27	3,52	2,276	0	8	
6 meses						
Controle	27	2,78	2,708	0	8	0,657
PRP	27	2,44	2,778	0	10	
12 meses						
Controle	27	1,70	2,127	0	8	0,220
PRP	27	1,04	1,808	0	8	

N: número de pacientes; dp: desvio padrão; *p*: nível de significância.

**Figura 16** - Nível de dor de acordo com a escala visual analógica (EVA) ao longo do seguimento

A análise de variância demonstrou que os dois grupos apresentaram melhora significativa ao longo do tempo de seguimento ( $p < 0,001$ ). O resultado do teste de Bonferroni pode ser observado no Anexo G.

#### 4.4.4 Ressonância magnética

##### 4.4.4.1 Intensidade do sinal

O sinal normal aos 12 meses foi encontrado em 11,1% dos casos do Grupo Controle e 29,6% do Grupo PRP. A ocorrência de alto sinal difuso diferente de líquido na avaliação inicial foi de 59,3% no Grupo Controle e 81,5% no Grupo PRP. Na avaliação final, os valores foram de 37% e 22,2%, respectivamente. A incidência de roturas parciais no Grupo Controle foi quatro vezes superior aos 3 meses e duas vezes maior aos 6 e 12 meses. Não houve diferença estatística entre os grupos em nenhum dos tempos de avaliação (Tabela 8).

**Tabela 8** - Avaliação do sinal tendíneo categorizada em cinco níveis através da ressonância magnética

	Normal		Alto sinal difuso		Alto sinal focal		Rotura parcial		Rotura completa		<i>p</i>
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
3 meses											
Controle	1	3,7	16	59,3	2	7,4	8	29,6	0	0,0	0,162
PRP	0	0,0	22	81,5	2	7,4	2	7,4	1	3,7	
6 meses											
Controle	2	7,4	14	51,9	6	22,2	4	14,8	1	3,7	0,690
PRP	3	11,1	17	63,0	5	18,5	2	7,4	0	0,0	
12 meses											
Controle	3	11,1	10	37,0	9	33,3	4	14,8	1	3,7	0,273
PRP	8	29,6	6	22,2	11	40,7	2	7,4	0	0,0	

N: número de pacientes; *p*: nível de significância.



#### 4.4.4.2 Incidência de rerroturas

Foi observada apenas uma rerrotura de espessura completa, no Grupo Controle. Não houve diferença estatística entre os grupos ( $p=1$ ).

Uma análise adicional da incidência de rerroturas foi realizada, somando os casos de rerrotura completa e parcial. Na avaliação realizada aos 3 meses, observamos oito casos no Grupo Controle e três no Grupo PRP ( $p=0,175$ ). Aos 6 e 12 meses, cinco casos no Grupo Controle e dois casos no Grupo PRP ( $p=0,42$ ). Os dados são expostos na Tabela 9.

**Tabela 9** - Incidência combinada de rerroturas parciais e completas

	Ausente		Presente		<i>p</i>
	N	%	N	%	
3 meses					
Controle	19	70,4	8	29,6	0,175
PRP	24	88,9	3	11,1	
6 meses					
Controle	22	81,5	5	18,5	0,420
PRP	25	92,6	2	7,4	
12 meses					
Controle	22	81,5	5	18,5	0,420
PRP	25	92,6	2	7,4	

N: número de pacientes; *p*: nível de significância.

#### 4.5 Complicações

Foram observadas complicações em dois casos, pertencentes um a cada grupo. A complicação foi a rigidez pós-operatória e não houve necessidade de reabordagem cirúrgica em nenhum deles. Os pacientes apresentaram avaliações clínicas inferiores à média de seus grupos. Aos 12

meses, o paciente pertencente ao Grupo Controle apresentava resultados de 25 e 67 de acordo com as escalas da UCLA e de Constant-Murley. O paciente do Grupo PRP apresentou, respectivamente, resultados de 26 e 59. Não houve diferença estatística entre os grupos na avaliação da incidência de complicações ( $p=1$ ). Não foi observado nenhum caso de infecção pós-operatória, síndrome complexa de dor regional ou lesão neurológica.

## 5 DISCUSSÃO

O uso de fatores de crescimento isoladamente, ou do PRP, já apresenta evidência de efetividade em inúmeros estudos de ciência básica, tanto *in vitro* como *in vivo*. São documentados aumentos da expressão gênica<sup>40-42</sup>, da síntese de colágeno<sup>41,43</sup>, do potencial mitogênico<sup>41,43-47</sup>, da resistência biomecânica<sup>48-55</sup>, da vascularização<sup>56</sup> e da cicatrização<sup>44,50,57</sup>, diminuição da frouxidão ligamentar<sup>58</sup>, melhora funcional<sup>59</sup> e recuperação mais rápida<sup>59</sup>.

Entretanto, faltam evidências sobre o seu efeito na aplicação clínica. Os estudos randomizados publicados sobre o efeito do PRP no tratamento de lesões ligamentares ou tendíneas ainda não apontam para um consenso. Dentre aqueles que não envolvem a articulação do ombro, encontramos resultados superiores<sup>76,81</sup>, inferiores<sup>84</sup> ou indiferentes<sup>68,69,77,83</sup> com a utilização deste concentrado. Esse panorama não é diferente ao se avaliar o uso do PRP no reparo do manguito rotador. Apesar de existirem 11 estudos comparativos<sup>22,87-96</sup> até o momento, não existe consenso sobre a sua eficácia, seja na melhora dos resultados clínicos, seja na diminuição da incidência de rerroturas.

Os métodos descritos de obtenção do PRP podem ser divididos em dois grupos: aférese<sup>32,34,38</sup> e centrifugação<sup>33,36,64,99,100,105</sup>. A centrifugação tem como objetivo tornar mais prática e menos dispendiosa a sua preparação<sup>33</sup>. O método de aférese, por sua vez, gera concentrações significativamente maiores de plaquetas quando comparado aos métodos de centrifugação<sup>35,103</sup>.

Não existe consenso sobre a concentração ideal de plaquetas no PRP para a utilização no reparo tendíneo. Embora realizado em modelo para regeneração óssea e não tendíneo, Weibrich et al.<sup>101</sup> mostram efeitos

benéficos em concentrações ao redor de 1.000.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, enquanto concentrações menores geram resultados subótimos e concentrações maiores um efeito inibitório. Jo et al.<sup>115</sup>, em 2012, obtêm maior proliferação celular dos tenócitos com concentrações de 4.000.000 e 8.000.000 de plaquetas/mm<sup>3</sup>, mas utilizam um modelo *in vitro*. Faltam estudos comparativos *in vivo* sobre a efetividade de diferentes concentrações plaquetárias na regeneração tendínea.

A concentração de leucócitos gerada com os métodos também difere e é motivo de controvérsia. Weibrich et al.<sup>35</sup>, em 2003, encontram concentrações 40 vezes inferior à basal com o método de aférese e 4,5 vezes maior com a centrifugação. Everts et al.<sup>103</sup>, em 2006, entretanto, observam concentrações leucocitárias semelhantes entre os dois métodos. Anitua et al.<sup>64</sup>, em 2008, descrevem uma forma de obtenção de PRP através de centrifugação com quantidades indetectáveis de leucócitos. Dos estudos comparativos sobre o reparo do manguito, apenas Randelli et al.<sup>87</sup> e Gumina et al.<sup>22</sup> utilizam PRP com concentrações acima da basal.

Acredita-se que a concentração leucocitária pode influenciar no efeito do PRP, seja por um possível efeito deletério aos fatores de crescimento<sup>64</sup>, seja por um efeito antimicrobiano benéfico<sup>103</sup>. Drago et al.<sup>113</sup>, em 2012, em um estudo em coelhos, observam que o PRP rico em leucócitos causa uma reação inflamatória significativamente maior que o PRP pobre em leucócitos nas fases iniciais do processo de cicatrização tendínea. A real importância da concentração leucocitária nas propriedades histológicas, biomecânicas e funcionais do reparo tecidual ainda não foi claramente definida.

Neste estudo optou-se por utilizar o PRP obtido por aférese. O método apresenta eficácia comprovada na obtenção de altas concentrações plaquetárias. O'Neil et al.<sup>158</sup> e de Almeida et al.<sup>76</sup> observam uma concentração plaquetária média de 1.420.000 e 1.185.166 por mm<sup>3</sup>, respectivamente, utilizando o mesmo sistema. A concentração leucocitária obtida é inferior a do sangue periférico<sup>76,158</sup>. Acreditamos que a

apresentação mais eficaz do PRP contempla altas concentrações plaquetárias e concentrações leucocitárias inferiores ao basal.

Outro ponto controverso, em relação às diferentes formas de preparo do PRP, é a utilização ou não de um ativador da cascata de coagulação. Inicialmente, os protocolos utilizavam a trombina bovina<sup>32,38</sup>. Entretanto, os riscos decorrentes desse método, em especial no desenvolvimento de coagulopatias graves<sup>60</sup>, levaram ao abandono desta prática. Atualmente, os principais métodos descritos envolvem o uso de trombina autóloga ou a aplicação do PRP sem um ativador. Nesse último caso a coagulação é ativada de maneira endógena, através do contato das plaquetas com o colágeno do tipo I<sup>107</sup>.

Poucos estudos comparam os efeitos do PRP com e sem ativação. Virchenko et al.<sup>52</sup>, em um estudo biomecânico em tendões calcâneos de ratos, observam que o PRP em associação com a trombina leva a uma maior resistência do que o PRP de maneira isolada. Constatam ainda que a trombina aplicada isoladamente leva a uma resistência superior a obtida no grupo controle. Dessa maneira, concluem que a adição de trombina aumenta a eficácia do PRP na cicatrização tendínea. Entretanto, Scherer et al.<sup>117</sup>, em um estudo em ratos, observam que o preparado não ativado leva a uma cicatrização significativamente mais precoce dos defeitos cutâneos criados e a migração e diferenciação celular também são superiores. Por sua vez, Mazzucco et al.<sup>105</sup> e Han et al.<sup>159</sup> descrevem que a ativação do PRP com trombina leva a uma liberação imediata dos fatores de crescimento e hipotetizam que uma liberação mais lenta e prolongada poderia aumentar os efeitos benéficos do PRP.

Em nosso estudo, empregamos o PRP ativado, através da adição de trombina e cloreto de cálcio. Esta escolha é justificada pela experiência prévia de nossa instituição com o mesmo preparado em outros estudos<sup>70,76</sup>, além de não haver consenso sobre a melhor forma de utilização.

A primeira descrição da aplicação do PRP no reparo do manguito rotador por via artroscópica, por Randelli et al.<sup>140</sup> em 2008, utiliza o preparado na consistência líquida. Estudos prévios utilizam o PRP na apresentação em gel, porém em cirurgias abertas<sup>138,139</sup>. Posteriormente, outros autores passam a utilizar o PRP na consistência sólida também no reparo do manguito rotador por via artroscópica, empurrando os coágulos através de cânulas de sutura, ao longo do fio de sutura das âncoras já implantadas<sup>22,88-93,96</sup>. Em nosso estudo, optamos pela técnica descrita por Randelli et al.<sup>140</sup>, já que este era o único método publicado quando iniciamos os procedimentos cirúrgicos. Além disso, em dois casos pilotos, tentamos a aplicação do PRP sólido, mas enfrentamos dificuldades técnicas. Uma possível crítica à forma de aplicação empregada no nosso estudo é o fato do PRP não ficar restrito à área do reparo do manguito rotador, mas se dissipar por todo o espaço subacromial, ao contrário do que ocorre com o preparado sólido. Entretanto, ressaltamos a vantagem do procedimento ser feito após o término da sutura e do esvaziamento do excesso de soro fisiológico do espaço. A técnica de aplicação do PRP sólido durante a sutura é realizada com fluxo de soro fisiológico, correndo-se o risco de perda de fatores de crescimento e de partes do coágulo.

Não existe consenso também sobre o número de aplicações necessárias. Filardo et al.<sup>72</sup> fazem duas aplicações com intervalo de 2 semanas entre elas para o tratamento da tendinopatia patelar. Outros autores, no tratamento da artrose de quadril ou joelho, realizam três aplicações<sup>127,131,133,135</sup>, com intervalos semanais ou bissetimanais. Entretanto, a grande maioria dos estudos aborda a utilização em tempo único. Não existem estudos, em humanos ou outros animais, que comparem a eficácia de aplicações únicas ou repetidas. Bosch et al.<sup>56</sup> observam que a aplicação do PRP de maneira única leva a uma neovascularização nos tendões e aventam isso como uma das explicações para efeitos duradouros após uma única aplicação. Rha et al.<sup>147</sup>, em um estudo não cirúrgico, realizam duas aplicações com intervalo de 4 semanas no tratamento de tendinopatias e roturas parciais do manguito. Em nosso estudo, assim como em todos os

outros trabalhos que relatam o uso do PRP em cirurgias do manguito rotador<sup>22,87-96</sup>, foi realizada apenas uma aplicação.

Sobre os fatores de crescimento presentes no PRP, sabe-se que apresentam variação entre diferentes espécies<sup>104</sup>, o que deve gerar cautela antes de se extrapolar resultados de estudos animais para seres humanos. Mesmo em estudos envolvendo humanos, grande variabilidade entre os indivíduos é relatada<sup>35,103,106,108</sup>. Mais estudos são necessários para definir as características das diferentes apresentações do PRP e seu efeito na aplicação clínica. Zumstein et al.<sup>120</sup> evidenciam que a liberação de fatores de crescimento através do PRP persiste por até 28 dias, podendo este fato explicar eventuais resultados positivos após uma única aplicação do concentrado.

Quanto à nomenclatura empregada, optamos por utilizar o termo PRP para todos os concentrados plaquetários e apresentar, quando necessário, as especificações de cada preparado de uma maneira descritiva. Acreditamos que as classificações existentes atualmente<sup>39,107</sup> não são amplamente empregadas e sua utilização prejudicaria o entendimento do texto.

Sabe-se que as roturas grandes e extensas do manguito rotador apresentam alto índice de recidiva após o reparo<sup>14</sup>. Dessa maneira, optamos por tornar mais rígidos os critérios de inclusão, estudando unicamente roturas pequenas e médias e excluindo as grandes e extensas. Decidimos ainda por estudar somente casos onde foi realizado o reparo apenas do supraespinal. Dessa maneira, objetivamos aumentar a homogeneidade de nossa amostra, com subsequente estreitamento do desvio padrão e minimizando a casuística necessária, mesmo que às custas de um prejuízo à validade externa. Não excluimos as roturas parciais do subescapular que não necessitassem de reparo pois acreditamos que não modificam o prognóstico clínico e de cicatrização do supraespinal.

Cabe ressaltar que existem críticas ao uso do PRP em reparos de roturas pequenas e médias. Theodoropoulos<sup>160</sup> relata que o reparo dessas roturas apresenta bom resultado clínico e estrutural na maioria das vezes, o que limitaria a possibilidade de se obter resultados estatisticamente diferentes. Defende que o foco de estudo deveriam ser as roturas grandes e extensas, onde existe maior risco de rerotura. Entretanto, até o momento, dos seis estudos<sup>22,87,89,96,141,149</sup> que mostram melhores resultados com o uso do PRP, três<sup>87,141,149</sup> o evidenciam apenas com uma análise de subgrupo envolvendo roturas pequenas e médias.

Nosso estudo demonstrou melhora clínica significativa com o tratamento artroscópico do manguito rotador, independente do grupo estudado. Esses resultados são consistentes com os reportados por outros autores<sup>14,16,17,20,21</sup>.

Dentre os estudos comparativos sobre o uso do PRP no reparo do manguito rotador, apenas Randelli et al.<sup>87</sup> evidenciam melhores resultados clínicos com o uso do concentrado de plaquetas. Os autores encontram resultados significativamente superiores aos 3 meses de seguimento de acordo com as escalas de Constant-Murley, da UCLA e Simple Shoulder Test. Numa análise de subgrupo envolvendo apenas os pacientes com roturas de tamanho pequeno ou médio, observam ainda melhores resultados através da escala de Constant-Murley aos 12 meses. Jo et al.<sup>90</sup>, por sua vez, observam resultados clínicos piores no grupo PRP, de acordo com a escala de Constant-Murley, na avaliação empregada aos 3 meses de seguimento, sem diferença nos tempos de seguimento subsequentes. Weber et al.<sup>93</sup> também observam melhores resultados no grupo controle, através da escala da UCLA, na avaliação realizada com pelo menos 12 meses de seguimento. Os demais estudos comparativos<sup>22,88,89,91,92,94-96</sup> não observam diferença clínica entre os grupos, assim como as duas revisões sistemáticas publicadas até o momento<sup>141,149</sup>.

Nosso estudo evidenciou resultados clínicos, de acordo com a escala da UCLA, significativamente superiores no Grupo PRP aos 12 meses de



seguimento ( $p=0,046$ ), com um poder de 84%. O resultado da análise através da escala de Constant-Murley, apesar de não significativo, mostrou uma tendência de superioridade ( $p=0,061$ ), com uma diferença média de 6,37 pontos no mesmo tempo de seguimento. Foi o primeiro estudo comparativo a evidenciar superioridade clínica tardia em pacientes submetidos a aplicação do PRP numa análise de toda a sua casuística.

Consideramos esse resultado bastante importante no cenário atual. Esperamos aumentar o debate sobre as estratégias biológicas no reparo do manguito rotador, além de influenciar no desenvolvimento de novos estudos. Cabe ressaltar que a combinação do PRP obtido por aférese, aplicado na consistência líquida e com a adição de trombina, ainda não havia sido estudada por outros autores no reparo do manguito rotador.

Não observamos diferença significativa entre os grupos na análise referente à dor pós-operatória, em nenhum dos tempos de avaliação. Dos estudos publicados sobre o tema, apenas Randelli et al.<sup>87</sup> observam menor intensidade de dor no grupo PRP. A diferença ocorre dentro do primeiro mês e aos 24 meses de seguimento. Nos demais momentos de observação, aos 3, 6 e 12 meses, os comportamentos são semelhantes entre os grupos. Gumina et al.<sup>22</sup>, por sua vez, relatam maior nível de dor no grupo PRP na avaliação realizada com média de 13 meses de seguimento. Entretanto, os grupos não apresentam resultados semelhantes de base, com o grupo PRP tendo maior nível de dor pré-operatória. Além disso, a análise não é feita diretamente através da EVA, mas pela parte da escala de Constant-Murley responsável pela análise da dor. Os demais estudos comparativos não avaliam a intensidade da dor<sup>88,89,92,94</sup> ou não evidenciam diferença<sup>90,91,93,96</sup> entre os grupos.

Não existe consenso na literatura sobre o efeito do PRP no que diz respeito à integridade anatômica após o reparo do manguito. Gumina et al.<sup>22</sup>, Barber et al.<sup>89</sup> e Jo et al.<sup>96</sup> observam incidência de rerroturas significativamente inferior nos pacientes que recebem o PRP, através da análise por RM. Chahal et al.<sup>141</sup> e Zhang et al.<sup>149</sup>, em revisões sistemáticas

com metanálise, observam resultados similares entre os grupos nas análises globais de rerrotura. Entretanto, ao realizarem uma análise de subgrupo envolvendo apenas as roturas pequenas e médias, observam um índice de rerrotura significativamente inferior no grupo que recebeu o PRP. Rodeo et al.<sup>91</sup> são os únicos autores que observam maior número de rerroturas após a aplicação do PRP. Entretanto, esses autores utilizam o ultrassom como exame de imagem. Os demais estudos comparativos<sup>87,88,90,92-95</sup> não mostram diferença entre os grupos. Nosso estudo demonstrou um percentual menor de rerroturas no Grupo PRP (7,4% contra 18,5%), porém sem diferença significativa ( $p=0,42$ ).

Nosso estudo constatou um índice global de rerroturas de 1,8%, com um caso em 54 pacientes, sendo de 0% no Grupo PRP e 3,7% no Grupo Controle. Esses resultados são inferiores aos apresentados por outros autores, que encontram de 8 a 94%<sup>12,14-22</sup>. Como explicação possível, temos o fato de nosso estudo ter abordado apenas roturas de tamanho pequeno e médio. Castricini et al.<sup>88</sup>, com uma amostra similar à nossa quanto à dimensão das roturas, relatam um índice global de 6,4%, sendo 2,5% no grupo PRP e 10,5% no grupo controle.

Castricini et al.<sup>88</sup> avaliam, além da incidência de rerroturas, a alteração de sinal dos tendões reparados. Relatam que a ocorrência de alto sinal difuso no tendão reparado é significativamente superior no grupo PRP (61,5% contra 8,8%,  $p<0,01$ ). Em nosso estudo, não encontramos diferença significativa na análise do sinal, mas o percentual de alto sinal difuso apresentado foi maior no Grupo PRP, nas avaliações de 3 e 6 meses. Na avaliação de 12 meses, este achado foi mais frequente no Grupo Controle.

Esses achados podem ser decorrentes de um efeito positivo do PRP, em especial nas fases iniciais do processo de cicatrização. A não obtenção de diferença estatística talvez seja devida a um erro do tipo II, uma vez que a amostra não foi dimensionada para os desfechos secundários.

Observamos uma diminuição na incidência de rerroturas comparando-se os resultados obtidos aos 3 meses com os de 6 e 12 meses, em ambos os grupos. Essa diferença pode estar relacionada à dificuldade de caracterização do tendão nas fases iniciais de cicatrização, uma vez que espera-se um aumento do número de rerroturas ao longo do tempo<sup>161,162</sup>.

Nosso estudo apresentou alguns pontos favoráveis. Foi um ensaio clínico controlado, prospectivo e randomizado, com cegamento dos pacientes e dos avaliadores independentes. Apresentou nível I de evidência clínica e foi o primeiro trabalho com esse nível de evidência a avaliar o efeito do PRP obtido por aférese, aplicado na consistência líquida e com adição de trombina no reparo do manguito rotador.

Além disso, realizamos as RM em quatro tempos diferentes, pré-operatório, 3, 6 e 12 meses, permitindo uma avaliação temporal do processo de cicatrização. Outros estudos prospectivos que avaliam a efetividade do PRP no reparo do manguito rotador através da RM realizam os exames em dois tempos, pré e pós-operatório<sup>22,87-90,92-96</sup>. Rodeo et al.<sup>91</sup> fazem uma avaliação seriada, com duas aferições pós-operatórias, entretanto utilizam o ultrassom e apenas numa fase precoce, com 6 e 12 semanas.

A casuística do nosso estudo pode ser considerada pequena em uma primeira análise. Entretanto, dos 11 estudos comparativos sobre o assunto, apenas cinco tem uma amostra superior<sup>22,88,91,93,94</sup>. Além disso, a média de pacientes envolvidos nos 11 estudos, 56 pacientes, é próxima da nossa casuística. O rigor com os critérios de inclusão, com consequente aumento da validade interna, permitiu diminuir nossa amostra. Cabe ressaltar que a diferença significativa encontrada para o desfecho primário, associada ao fato do poder do estudo ser superior a 80% demonstrou que a amostra foi suficiente.

Poderia ser passível de crítica a não aferição de plaquetas e leucócitos no PRP obtido. Entretanto, o método empregado já mostrou-se capaz de gerar concentrações superiores a 1.000.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> e

níveis leucocitários inferiores ao basal<sup>76,158</sup>. Além disso, dos estudos publicados sobre o uso do PRP no reparo no manguito rotador, apenas dois<sup>90,96</sup> realizam essa aferição.

O PRP obtido por aférese, aplicado na consistência líquida e com adição de trombina, como utilizado em nosso estudo, apresenta efeitos benéficos no reparo das roturas pequenas e médias do manguito rotador. O tamanho do efeito de 0,56 pode indicar sua utilização na prática médica. A melhora clínica foi significativa na análise do desfecho primário, mas o mesmo não pode ser observado nos desfechos secundários, sejam eles clínicos ou de imagem, pelo fato da amostra ser insuficiente para este fim. Cabe ressaltar que, apesar de não significativos, os dados mostraram superioridade percentual no Grupo PRP em todas as análises. Os resultados apresentados por nosso estudo poderão ser utilizados em metanálises futuras, contribuindo com entendimento sobre a real eficácia do concentrado de plaquetas. Além disso, suscitam o debate sobre a melhor forma de utilização do PRP, uma vez que é o primeiro estudo randomizado a demonstrar efeito clínico numa análise de toda sua casuística, como também a estudar o PRP obtido por aférese e aplicado na consistência líquida e com adição de trombina, no reparo do manguito rotador.

## 6 CONCLUSÃO

O PRP obtido por aférese, aplicado na consistência líquida e com a adição de trombina proporcionou melhores resultados clínicos, de acordo com a escala da UCLA, no tratamento das roturas pequenas e médias do manguito rotador.

## 7 ANEXOS

### Anexo A - Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



## APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 06/08/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0292/08**, intitulado: "**ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO DA UTILIZAÇÃO DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP) NO REPARO ARTROSCÓPICO DAS LESÕES COMPLETAS DO MANGUITO ROTADOR**" apresentado pelo Departamento de **ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador Responsável: **Prof. Dr. Olavo Pires de Camargo**

Pesquisador Executante: **Eduardo Angeli Malavolta**

CAPPesq, 07 de Agosto de 2008

**Prof. Dr. Eduardo Massad**  
**Presidente da Comissão de**  
**Ética para Análise de Projetos**  
**de Pesquisa**

## Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido

### HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

#### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M  F
- DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
- ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
- BAIRRO: ..... CIDADE .....
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....
2. RESPONSÁVEL LEGAL .....
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M  F
- DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
- ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
- BAIRRO: ..... CIDADE: .....
- CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....
- 

#### DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo Prospectivo Randomizado da Utilização do Plasma Rico em Plaquetas (PRP) no Reparo Artroscópico das Lesões Completas do Manguito Rotador
- PESQUISADOR : Prof. Dr. Olavo Pires de Camargo
- CARGO/FUNÇÃO: Professor Titular INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 27956
- UNIDADE DO HCFMUSP: DOT - HCFMUSP
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO
- RISCO BAIXO  RISCO MAIOR
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

Caro paciente:

Primeiramente gostaria de esclarecê-lo de que você possui uma lesão que denominamos como lesão ou ruptura completa de um dos tendões do ombro; ou seja, você apresenta uma lesão em que o tendão, que é a porção do músculo que liga no osso para fazermos o movimento, está rompido. Por isso você tem dor em alguns movimentos

do seu braço e dificuldade para realizar algumas tarefas. Para tratarmos estas lesões se faz necessária uma cirurgia para se colocar novamente este tendão no osso, através de fios resistentes e âncoras (pequenos parafusos). Depois da cirurgia, hoje há a necessidade de imobilizarmos o seu braço com uma tipóia, por no mínimo 3 semanas, para permitir que o tendão cicatrize junto ao osso. Depois deste período inicia-se a fisioterapia. O objetivo deste estudo é saber se conseguimos diminuir este tempo de imobilização e de dor após a cirurgia com um produto que se chama gel de plaquetas. Existe a possibilidade de que se adicionarmos este gel de plaquetas no local do reparo podemos fazer com que o tendão grude, cicatrize mais rápido no osso, diminuindo a dor e o tempo de imobilização. E de onde tiráramos este gel de plaquetas? Do seu próprio sangue, através de uma veia do braço. Com um pouco do seu sangue (cerca de 60mL, o que não causa prejuízo nenhum ao organismo), conseguimos através de uma máquina (centrífuga) que estará no centro cirúrgico, processarmos o seu sangue até transformá-lo neste gel de plaquetas, que será introduzido, também por artroscopia (vídeos) pelos mesmos cortes (incisões) de uma cirurgia convencional. Trata-se de uma tecnologia recente que já foi utilizada em outros locais no corpo, como dentes, ossos, joelhos, mas não no ombro. E o mais importante: até hoje não ocorreu nenhuma complicação com este material.

O estudo será realizado nos pacientes com o mesmo diagnóstico que o seu e que concordem com esses termos; portanto, você não é obrigado a aceitar esse termo e participar do estudo. Porém, consideramos o estudo importante para sempre conseguirmos tratar nossos pacientes da melhor maneira possível, especificamente os que possuem uma lesão semelhante a sua.

Todos os pacientes serão operados com o uso do artroscópio (por vídeo), com pequenos cortes na pele. Todos os pacientes receberão a mesma anestesia (geral + local), serão submetidos à mesma técnica de fixação (âncoras e fios internos) tendo apenas a diferença em que, num grupo, iremos colocar esse gel de plaquetas entre o tendão e o osso, e no outro não. Os dois grupos de pacientes receberão o mesmo protocolo de reabilitação (fisioterapia). Com isso pretendemos avaliar se uma técnica com gel de plaquetas leva a um período após cirurgia menos doloroso (através de questionários) e se cicatrizará o tendão mais rapidamente, através de Ressonâncias, depois da cirurgia. Os pacientes que aceitarem fazer parte do estudo não saberão se receberam ou não o gel de plaquetas ou não.

Os riscos do procedimento são: risco da anestesia (de qualquer cirurgia); risco de infecção (menos de 1% das cirurgias de ombro); risco de perda da sutura, com soltura dos pontos. Esses riscos são semelhantes nos dois grupos (com e sem gel de plaquetas), pois o tipo de cirurgia e o material utilizado vão ser os mesmos, diferindo unicamente na aplicação ou não do gel.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr **Olavo Pires de Camargo** que pode ser encontrado no endereço *Rua Ovídio Pires de Campos, 333 – 3º Andar - Tel 30696888*. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – *Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br*.

Você tem a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas. Não há despesas pessoais para o participante





**Anexo C - Escala da UCLA, de acordo com Oku et al.<sup>97</sup>****Dor**

- 1 Presente todo o tempo e insuportável; faz uso de medicação regularmente
- 2 Presente todo o tempo, mas suportável; faz uso de medicação de vez em quando
- 4 Nenhuma ou pouca dor quando o braço está parado, ocorre durante trabalhos leves; faz uso de medicação regularmente
- 6 Ocorre apenas durante trabalhos pesados ou durante trabalhos específicos; faz uso de medicação de vez em quando
- 8 Dor leve e ocorre de vez em quando
- 10 Nenhuma

**Função**

- 1 Incapaz de usar o braço
- 2 Capaz apenas de realizar atividades leves
- 4 Capaz de realizar trabalhos domésticos leves ou a maioria dos trabalhos do dia-a-dia
- 6 Capaz de realizar a maioria dos trabalhos domésticos, inclusive fazer compras, dirigir, pentear-se, vestir-se, despir-se e fechar o sutiã
- 8 Apresenta pouca dificuldade, capaz de realizar movimentos acima da altura do ombro
- 10 Atividades normais

**Flexão anterior ativa**

- 5 150 graus ou mais
- 4 120 a 150 graus
- 3 90 a 120 graus
- 2 45 a 90 graus
- 1 30 a 45 graus
- 0 Menos que 30 graus

**Força de flexão anterior ativa**

- 5 Grau 5 (normal)
- 4 Grau 4 (boa)
- 3 Grau 3 (regular)
- 2 Grau 2 (fraco)
- 1 Grau 1 (contração muscular)
- 0 Grau 0 (ausência de contração)

**Satisfação do paciente**

- 5 Satisfeito e melhor
- 0 Insatisfeito e pior

## Anexo D - Escala de Constant-Murley<sup>98</sup>

<b>Variáveis</b>	<b>Pontos</b>
<b>Dor</b> (assinalar apenas 1 opção)	
Nenhuma	15
Mínima	10
Moderada	5
Intensa	0
<b>Atividades de vida diária</b>	
Nível de atividade (marcar as opções corretas)	
Sem limitação para o trabalho	4
Sem limitação para o esporte	4
Sem limitação para o sono	2
Posicionamento (assinalar apenas 1 opção)	
Até a cintura	2
Até o apêndice xifóide	4
Até o pescoço	6
Sobre a cabeça	8
Acima da cabeça	10
<b>Amplitude de movimento</b>	
Flexão (assinalar apenas 1 opção)	
0-30 graus	0
31-60 graus	2
61-90 graus	4
91-120 graus	6
121-150 graus	8
151-180 graus	10
Abdução (assinalar apenas 1 opção)	
0-30 graus	0
31-60 graus	2
61-90 graus	4
91-120 graus	6
121-150 graus	8
151-180 graus	10
Rotação externa (marcar as opções corretas)	
Mão atrás da cabeça com cotovelo para frente	2
Mão atrás da cabeça com cotovelo para trás	2
Mão sobre a cabeça com cotovelo para frente	2
Mão sobre a cabeça com cotovelo para trás	2
Elevação total acima da cabeça	2
Rotação interna (assinalar apenas 1 opção)	
Dorso da mão lateralmente à coxa	0
Dorso da mão sobre a nádega	2
Dorso da mão sobre transição lombo-sacra	4
Dorso da mão sobre L3	6
Dorso da mão sobre T12	8
Dorso da mão em região interescapular (T7)	10
<b>Força</b>	
Manutenção de carga em abdução de 90 graus 1 ponto a cada 500 gramas	0 a 25

### Anexo E - Resultados do teste de Bonferroni para a escala da UCLA

Grupo	Tempo 1	Tempo 2	Diferença média	Erro padrão	$p$	95% Intervalo de Confiança	
						Limite inferior	Limite superior
Controle	pré-operatório	3 meses	-10,88889	1,32255	0,000	-14,4461	-7,3317
		6 meses	-14,40741	1,32255	0,000	-17,9646	-10,8502
		12 meses	-17,25926	1,32255	0,000	-20,8165	-13,7021
	3 meses	pré-operatório	10,88889	1,32255	0,000	7,3317	14,4461
		6 meses	-3,51852	1,32255	0,054	-7,0757	0,0387
		12 meses	-6,37037	1,32255	0,000	-9,9276	-2,8132
	6 meses	pré-operatório	14,40741	1,32255	0,000	10,8502	17,9646
		3 meses	3,51852	1,32255	0,054	-0,0387	7,0757
		12 meses	-2,85185	1,32255	0,200	-6,4091	0,7053
	12 meses	pré-operatório	17,25926	1,32255	0,000	13,7021	20,8165
		3 meses	6,37037	1,32255	0,000	2,8132	9,9276
		6 meses	2,85185	1,32255	0,200	-0,7053	6,4091
PRP	pré-operatório	3 meses	-10,88889	1,51019	0,000	-14,9508	-6,8270
		6 meses	-15,40741	1,51019	0,000	-19,4693	-11,3455
		12 meses	-17,51852	1,51019	0,000	-21,5804	-13,4566
	3 meses	pré-operatório	10,88889	1,51019	0,000	6,8270	14,9508
		6 meses	-4,51852	1,51019	0,201	-8,5804	-0,4566
		12 meses	-6,62963	1,51019	0,000	-10,6915	-2,5677
	6 meses	pré-operatório	15,40741	1,51019	0,000	11,3455	19,4693
		3 meses	4,51852	1,51019	0,201	0,4566	8,5804
		12 meses	-2,11111	1,51019	0,991	-6,1730	1,9508
	12 meses	pré-operatório	17,51852	1,51019	0,000	13,4566	21,5804
		3 meses	6,62963	1,51019	0,000	2,5677	10,6915
		6 meses	2,11111	1,51019	0,991	-1,9508	6,1730

$p$ : nível de significância.

## Anexo F - Resultados do teste de Bonferroni para a escala de Constant-Murley

Grupo	Tempo 1	Tempo 2	Diferença média	Erro padrão	$p$	95% Intervalo de Confiança	
						Limite inferior	Limite superior
Controle	pré-operatório	3 meses	-14,37037	3,66076	0,001	-24,2166	-4,5242
		6 meses	-24,00000	3,66076	0,000	-33,8462	-14,1538
		12 meses	-33,22222	3,66076	0,000	-43,0684	-23,3760
	3 meses	pré-operatório	14,37037	3,66076	0,001	4,5242	24,2166
		6 meses	-9,62963	3,66076	0,059	-19,4758	0,2166
		12 meses	-18,85185	3,66076	0,000	-28,6980	-9,0057
	6 meses	pré-operatório	24,00000	3,66076	0,000	14,1538	33,8462
		3 meses	9,62963	3,66076	0,059	-0,2166	19,4758
		12 meses	-9,22222	3,66076	0,080	-19,0684	0,6240
	12 meses	pré-operatório	33,22222	3,66076	0,000	23,3760	43,0684
		3 meses	18,85185	3,66076	0,000	9,0057	28,6980
		6 meses	9,22222	3,66076	0,080	-0,6240	19,0684
PRP	pré-operatório	3 meses	-14,18519	4,13799	0,005	-25,3150	-3,0554
		6 meses	-24,11111	4,13799	0,000	-35,2409	-12,9813
		12 meses	-32,59259	4,13799	0,000	-43,7224	-21,4628
	3 meses	pré-operatório	14,18519	4,13799	0,005	3,0554	25,3150
		6 meses	-9,92593	4,13799	0,109	-21,0557	1,2039
		12 meses	-18,40741	4,13799	0,000	-29,5372	-7,2776
	6 meses	pré-operatório	24,11111	4,13799	0,000	12,9813	35,2409
		3 meses	9,92593	4,13799	0,109	-1,2039	21,0557
		12 meses	-8,48148	4,13799	0,257	-19,6113	2,6483
	12 meses	pré-operatório	32,59259	4,13799	0,000	21,4628	43,7224
		3 meses	18,40741	4,13799	0,000	7,2776	29,5372
		6 meses	8,48148	4,13799	0,257	-2,6483	19,6113

$p$ : nível de significância.

## Anexo G - Resultados do teste de Bonferroni para a escala visual analógica de dor

Grupo	Tempo 1	Tempo 2	Diferença média	Erro padrão	p	95% Intervalo de Confiança	
						Limite inferior	Limite superior
Controle	pré-operatório	1 dia	3,60000	0,69054	0,000	1,5404	5,6596
		7 dias	3,36000	0,69054	0,000	1,3004	5,4196
		3 meses	3,29630	0,67737	0,000	1,2759	5,3166
		6 meses	4,22222	0,67737	0,000	2,2019	6,2426
		12 meses	5,29630	0,67737	0,000	3,2759	7,3166
	1 dia	pré-operatório	-3,60000	0,69054	0,000	-5,6596	-1,5404
		7 dias	-0,24000	0,69727	1,000	-2,3197	1,8397
		3 meses	-0,30370	0,68424	1,000	-2,3445	1,7371
		6 meses	0,62222	0,68424	1,000	-1,4186	2,6631
		12 meses	1,69630	0,68424	0,214	-0,3445	3,7371
	7 dias	pré-operatório	-3,36000	0,69054	0,000	-5,4196	-1,3004
		1 dia	0,24000	0,69727	1,000	-1,8397	2,3197
		3 meses	-0,06370	0,68424	1,000	-2,1045	1,9771
		6 meses	0,86222	0,68424	1,000	-1,1786	2,9031
		12 meses	1,93630	0,68424	0,079	-0,1045	3,9771
	3 meses	pré-operatório	-3,29630	0,67737	0,000	-5,3166	-1,2759
		1 dia	0,30370	0,68424	1,000	-1,7371	2,3445
		7 dias	0,06370	0,68424	1,000	-1,9771	2,1045
		6 meses	0,92593	0,67095	1,000	-1,0753	2,9271
		12 meses	2,00000	0,67095	0,050	-0,0012	4,0012
	6 meses	pré-operatório	-4,22222	0,67737	0,000	-6,2426	-2,2019
		1 dia	-0,62222	0,68424	1,000	-2,6631	1,4186
		7 dias	-0,86222	0,68424	1,000	-2,9031	1,1786
		3 meses	-0,92593	0,67095	1,000	-2,9271	1,0753
12 meses		1,07407	0,67095	1,000	-0,9271	3,0753	
12 meses	pré-operatório	-5,29630	0,67737	0,000	-7,3166	-3,2759	
	1 dia	-1,69630	0,68424	0,214	-3,7371	0,3445	
	7 dias	-1,93630	0,68424	0,079	-3,9771	0,1045	
	3 meses	-2,00000	0,67095	0,050	-4,0012	0,0012	
	6 meses	-1,07407	0,67095	1,000	-3,0753	0,9271	
PRP	pré-operatório	1 dia	3,70513	0,67305	0,000	1,6985	5,7117
		7 dias	3,44444	0,66667	0,000	1,4569	5,4320
		3 meses	3,14815	0,66667	0,000	1,1606	5,1357
		6 meses	4,22222	0,66667	0,000	2,2346	6,2098
		12 meses	5,62963	0,66667	0,000	3,6420	7,6172
	1 dia	pré-operatório	-3,70513	0,67305	0,000	-5,7117	-1,6985
		7 dias	-0,26068	0,67305	1,000	-2,2673	1,7459
		3 meses	-0,55698	0,67305	1,000	-2,5636	1,4496
		6 meses	0,51709	0,67305	1,000	-1,4895	2,5237
		12 meses	1,92450	0,67305	0,072	-0,0821	3,9311
	7 dias	pré-operatório	-3,44444	0,66667	0,000	-5,4320	-1,4569
		1 dia	0,26068	0,67305	1,000	-1,7459	2,2673
		3 meses	-0,29630	0,66667	1,000	-2,2839	1,6913
		6 meses	0,77778	0,66667	1,000	-1,2098	2,7654
		12 meses	2,18519	0,66667	0,019	0,1976	4,1728
	3 meses	pré-operatório	-3,14815	0,66667	0,000	-5,1357	-1,1606
		1 dia	0,55698	0,67305	1,000	-1,4496	2,5636
		7 dias	0,29630	0,66667	1,000	-1,6913	2,2839
		6 meses	1,07407	0,66667	1,000	-0,9135	3,0617
		12 meses	2,48148	0,66667	0,004	0,4939	4,4691
	6 meses	pré-operatório	-4,22222	0,66667	0,000	-6,2098	-2,2346
		1 dia	-0,51709	0,67305	1,000	-2,5237	1,4895
		7 dias	-0,77778	0,66667	1,000	-2,7654	1,2098
		3 meses	-1,07407	0,66667	1,000	-3,0617	0,9135
12 meses		1,40741	0,66667	0,546	-0,5802	3,3950	
12 meses	pré-operatório	-5,62963	0,66667	0,000	-7,6172	-3,6420	
	1 dia	-1,92450	0,67305	0,072	-3,9311	0,0821	
	7 dias	-2,18519	0,66667	0,019	-4,1728	-0,1976	
	3 meses	-2,48148	0,66667	0,004	-4,4691	-0,4939	
	6 meses	-1,40741	0,66667	0,546	-3,3950	0,5802	

p: nível de significância.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Codman EA, Akerson IB. The pathology associated with rupture of the supraspinatus tendon. *Ann Surg.* 1931;93:348–59.
2. Keyes EL. Observations on rupture of the supraspinatus tendon: based upon a study of seventy-three cadavers. *Ann Surg.* 1933;97(6):849–56.
3. Cotton RE, Rideout DF. Tears of the humeral rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br.* 1964;46:314–28.
4. Neer CS II. Impingement lesions. *Clin Orthop Relat Res.* 1983;173:70–7.
5. Petersson CJ, Gentz CF. Ruptures of the supraspinatus tendon: the significance of distally pointing acromioclavicular osteophytes. *Clin Orthop Relat Res.* 1983;(174):143–8.
6. Ozaki J, Fujimoto S, Nakagawa Y, Masuhara K, Tamai S. Tears of the rotator cuff of the shoulder associated with pathological changes in the acromion. A study in cadavera. *J Bone Joint Surg Am.* 1988;70(8):1224–30.
7. 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.
8. Colvin AC, Harrison AK, Egorova N, Moskowitz A, Flatow EL. National trends in rotator cuff repair. In: 11th International Congress of Shoulder and Elbow Surgery; 2010; Edimburgo. p. 81.
9. Churchill RS, Ghorai JK. Total cost and operating room time comparison of rotator cuff repair techniques at low, intermediate, and high volume centers: mini-open versus all-arthroscopic. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010;19(5):716–21.
10. Checchia SL, Doneux PS, Miyazaki AN, Fregoneze M, Silva LA, Ishi M, Braga SR, Nascimento LGP. Avaliação dos resultados obtidos na reparação artroscópica das lesões do manguito rotador. *Rev Bras Ortop.* 2005;40(5):229–38.
11. Veado MA de C, Almeida Filho IA, Duarte RG, Leitão I. Avaliação funcional do reparo artroscópico das lesões completas do manguito

- rotador associado à acromioplastia. *Rev Bras Ortop.* 2008;43(11/12):505–12.
12. Godinho GG, França FO, Freitas JMA, Watanabe FN, Nobre LO, de Almeida Neto MA, da Silva MAM. Avaliação da integridade anatômica por exame de ultrassom e funcional pelo índice de Constant & Murley do manguito rotador após reparo artroscópico. *Rev Bras Ortop.* 2010;45(2):174–80.
  13. Ramos CH, Sallum JS, Sobania RL, Borges LG, Sola Junior WC, Ribeiro LYP. Resultados do tratamento artroscópico das rupturas do manguito rotador. *Acta Ortop Bras.* 2010;18(1):15–8.
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. Sugaya H, Maeda K, Matsuki K, Moriishi J. Repair integrity and functional outcome after arthroscopic double-row rotator cuff repair. A prospective outcome study. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(5):953–60.
  18. 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.
  19. 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.
  20. Burks RT, Crim J, Brown N, Fink B, Greis PE. A prospective randomized clinical trial comparing arthroscopic single- and double-row rotator cuff repair: magnetic resonance imaging and early clinical evaluation. *Am J Sports Med.* 2009;37(4):674–82.
  21. Lafosse L, Brzoska R, Toussaint B, Gobezie R. The outcome and structural integrity of arthroscopic rotator cuff repair with use of the



- double-row suture anchor technique. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(7):1533–41.
22. Gumina S, Campagna V, Ferrazza G, Giannicola G, Fratalocchi F, Milani A, Postacchini F. Use of platelet-leukocyte membrane in arthroscopic repair of large rotator cuff tears. A prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(15):1345–52.
  23. Burkhart SS, Lo IKY. Arthroscopic rotator cuff repair. *J Am Acad Orthop Surg*. 2006;14(6):333–46.
  24. Gamradt SC, Rodeo SA, Warren RF. Platelet Rich Plasma in rotator cuff repair. *Tech Orthop*. 2007;22(1):26–33.
  25. Rodeo SA. Biologic augmentation of rotator cuff tendon repair. *J Shoulder Elbow Surg*. 2007;16(Suppl 5):S191–7.
  26. Gulotta LV, Rodeo SA. Growth factors for rotator cuff repair. *Clin Sports Med*. 2009;28(1):13–23.
  27. Dines JS, Grande DA, Dines DM. Tissue engineering and rotator cuff tendon healing. *J Shoulder Elbow Surg*. 2007;16(5 Suppl):S204–7.
  28. Cheung EV, Luz Silverio BA, Sperling JW. Strategies in biologic augmentation of rotator cuff repair: a review. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(6):1476–84.
  29. Edwards SL, Lynch TS, Saltzman MD, Terry MA, Nuber GW. Biologic and pharmacologic augmentation of rotator cuff repairs. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011;19(10):583–9.
  30. Hogan MV, Bagayoko N, James R, Starnes T, Katz A, Chhabra AB. Tissue engineering solutions for tendon repair. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011;19(3):134–42.
  31. Marx RE. Platelet-Rich Plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dentistry*. 2001;10(4):225–8.
  32. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85(6):638–46.
  33. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000;58(3):297–300.

34. Weibrich G, Kleis WKG, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age , sex , and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg*. 2002;30(2):97–102.
35. Weibrich G, Kleis WKG, Hafner G, Hitzler WE, Wagner W. Comparison of platelet, leukocyte, and growth factor levels in point-of-care platelet-enriched plasma, prepared using a modified Curasan kit, with preparations received from a local blood bank. *Clin Oral Impl Res*. 2003;14(3):357–62.
36. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from Platelet-Rich Plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114(6):1502–8.
37. Durante C, Agostini F, Abbruzzese L, Toffola RT, Zanolin S, Suine C, Mazzucato M. Growth factor release from platelet concentrates: analytic quantification and characterization for clinical applications. *Vox Sang*. 2013;105(2):129–36.
38. Whitman H, Berry L, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55:1294–9.
39. Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27(3):158–67.
40. Schnabel LV, Mohammed HO, Miller BJ, Mcdermott WG, Jacobson MS, Santangelo KS, Fortier LA. Platelet Rich Plasma (PRP) enhances anabolic gene expression patterns in flexor digitorum superficialis tendons. *J Orthop Res*. 2007;25(2):230–40.
41. Zhang J, Wang JH. Platelet-rich plasma releasate promotes differentiation of tendon stem cells into active tenocytes. *Am J Sports Med*. 2010;38(12):2477–86.
42. Lyras DN, Kazakos K, Georgiadis G, Mazis G, Middleton R, Richards S, O'Connor D, Agogiannis G. Does a single application of PRP alter the expression of IGF-I in the early phase of tendon healing? *J Foot Ankle Surg*. 2011;50(3):276–82.
43. de Mos M, Van der Windt AE, Jahr H, Van Schie HTM, Weinans H, Verhaar JAN, Van Osch GJVM. Can platelet-rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. *Am J Sports Med*. 2008;36(6):1171–8.

44. Chan BP, Chan KM, Maffulli N, Webb S, Lee KKH. Effect of Basic Fibroblast Growth Factor; an in vitro study of tendon healing. *Clin Oral Impl Res.* 1997;342:239–47.
45. Chan BP, Fu S, Qin L, Lee K, Rolf CG, Chan K. Effects of basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) on early stages of tendon healing: a rat patellar tendon model. *J Orthop Res.* 2000;71(5):513–8.
46. Anitua E, Andia I, Sanchez M, Azofra J, del Mar Zaldueño, de la Fuente M, Nurden P, Nurden AT. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res.* 2005;23:281–6.
47. Tohidnezhad M, Varoga D, Wruck CJ, Brandenburg LO, Seekamp A, Shakibaei M, Sönmez TT, Pufe T, Lippross S. Platelet-released growth factors can accelerate tenocyte proliferation and activate the anti-oxidant response element. *Histochem Cell Biol.* 2011;135(5):453–60.
48. Aspenberg P, Virchenko O. Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthop Scand.* 2004;75(1):93–9.
49. Anaguchi Y, Yasuda K, Majima T, Tohyama H, Minami A, Hayashi K. The effect of Transforming Growth Factor-Beta on mechanical properties of the fibrous tissue regenerated in the patellar tendon after resecting the central portion. *Clin Biomech.* 2005;20(9):959–65.
50. Murray MM, Spindler KP, Devin C, Snyder BS, Muller J, Takahashi M, Ballard P, Nanney LB, Zurakowski D. Use of a Collagen-Platelet Rich Plasma scaffold to stimulate healing of a central defect in the canine ACL. *J Orthop Res.* 2006;(4):820–30.
51. Virchenko O, Aspenberg P. How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? Interplay between early regeneration and mechanical stimulation. *Acta Orthop.* 2006;77(5):806–12.
52. Virchenko O, Grenegård M, Aspenberg P. Independent and additive stimulation of tendon repair by thrombin and platelets. *Acta Orthop.* 2006;77(6):960–6.
53. Murray MM, Spindler KP, Abreu E, Muller AJ, Nedder A, Kelly M, Frino J, Zurakowski D, Valenza M, Snyder BD, Palmer M, Connolly S. Collagen-Platelet Rich Plasma Hydrogel enhances primary repair of the porcine anterior cruciate ligament. *J Orthop Res.* 2007;25(1):81–91.

54. Morizaki Y, Zhao C, An K-N, Amadio PC. The effects of platelet-rich plasma on bone marrow stromal cell transplants for tendon healing in vitro. *J Hand Surg Am.* 2010;35(11):1833–41.
55. Spang JT, Tischer T, Salzmann GM, Winkler T, Burgkart R, Wexel G, Imhoff AB. Platelet concentrate vs. saline in a rat patellar tendon healing model. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19(3):495–502.
56. Bosch G, Moleman M, Barneveld A, van Weeren PR, van Schie HTM. The effect of platelet-rich plasma on the neovascularization of surgically created equine superficial digital flexor tendon lesions. *Scand J Med Sci Sports.* 2011;21(4):554–61.
57. Visser LC, Steven P, Caballero O, Gardner KL. Evaluation of the use of an autologous platelet- rich fibrin membrane to enhance tendon healing in dogs. *Am J Vet Res.* 2011;72(5):699–705.
58. Fleming BC, Spindler KP, Palmer MP, Magarian EM, Murray MM. Collagen-platelet composites improve the biomechanical properties of healing anterior cruciate ligament grafts in a porcine model. *Am J Sports Med.* 2009;37(8):1554–63.
59. Kurtz CA, Loebig TG, Anderson DD, DeMeo PJ, Campbell PG. Insulin-like growth factor I accelerates functional recovery from Achilles tendon injury in a rat model. *Am J Sports Med.* 1999;27(3):363–9.
60. Landesberg R, Moses M, Karpatkin M. Risks of using platelet rich plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998;56(9):1116-7.
61. Gehring S, Hoerauf H, Laqua H, Kirchner H, Kluter H. Preparation of autologous platelets for the ophthalmologic treatment of macular holes. *Transfusion.* 1999;39(2):144–8.
62. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:229-37.
63. Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, Strom BL, Berlin JA. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2001;24(3):483–8.
64. Anitua E, Aguirre J, Algorta J, Ayerdi E, Cabezas AI, Orive G, Andia I. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2008;84(2):415–21.

65. Sánchez M, Azofra J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Santisteban J, Mujika I. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(10):1648–52.
66. Gardner MJ, Demetrakopoulos D, Klepchick PR, Moar PA. The efficacy of autologous platelet gel in pain control and blood loss in total knee arthroplasty. An analysis of the haemoglobin, narcotic requirement and range of motion. *Int Orthop.* 2007;31(3):309–13.
67. Kon E, Filardo G, Delcogliano M, Presti M Lo, Russo A, Bondi A, Di Martino A, Cenacchi A, Fornasari PM, Marcacci M. Platelet-rich plasma: new clinical application. A pilot study for treatment of jumper's knee. *Injury.* 2009;40(6):598–603.
68. Nin JRV, Gasque GM, Azcárate AV, Beola JDA, Gonzalez MH. Has platelet-rich plasma any role in anterior cruciate ligament allograft healing? *Arthroscopy.* 2009;25(11):1206–13.
69. Silva A, Sampaio R. Anatomic ACL reconstruction: does the platelet-rich plasma accelerate tendon healing? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2009;17(6):676–82.
70. D'Elia CO, de Rezende MU, Bitar AC, Tatsui N, Pecora JR, Hernandez AJ, Camanho GL. Comparison between platelet-rich plasma and autologous iliac grafts for tibial osteotomy. *Cartilage.* 2010;1(4):320–7.
71. Figueroa D, Melean P, Calvo R, Vaisman A, Zilleruelo N, Figueroa F, Villalón I. Magnetic resonance imaging evaluation of the integration and maturation of semitendinosus-gracilis graft in anterior cruciate ligament reconstruction using autologous platelet concentrate. *Arthroscopy.* 2010;26(10):1318–25.
72. Filardo G, Kon E, Della Villa S, Vincentelli F, Fornasari PM, Marcacci M. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *Int Orthop.* 2010;34(6):909–15.
73. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Prado R, Muruzabal F, Andia I. Ligamentization of tendon grafts treated with an endogenous preparation rich in growth factors: gross morphology and histology. *Arthroscopy.* 2010;26(4):470–80.
74. Radice F, Yáñez R, Gutiérrez V, Rosales J, Pinedo M, Coda S. Comparison of magnetic resonance imaging findings in anterior cruciate ligament grafts with and without autologous platelet-derived growth factors. *Arthroscopy.* 2010;26(1):50–7.
75. Vogrin M, Ruprecht M, Crnjac A, Dinevski D, Krajnc Z, Recnik G. The effect of platelet-derived growth factors on knee stability after anterior

- cruciate ligament reconstruction: a prospective randomized clinical study. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122 Suppl:91–5.
76. de Almeida AM, Demange MK, Sobrado MF, Rodrigues MB, Pedrinelli A, Hernandez AJ. Patellar tendon healing with platelet-rich plasma: a prospective randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2012;40(6):1282–8.
  77. Cervellin M, de Girolamo L, Bait C, Denti M, Volpi P. Autologous platelet-rich plasma gel to reduce donor-site morbidity after patellar tendon graft harvesting for anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized, controlled clinical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(1):114–20.
  78. Bubnov R, Yevseenko V, Semeniv I. Ultrasound guided injections of platelets rich plasma for muscle injury in professional athletes. Comparative study. *Med Ultrason.* 2013;15(2):101–5.
  79. Carreon LY, Glassman SD, Anekstein Y, Puno RM. Platelet gel (AGF) fails to increase fusion rates in instrumented posterolateral fusions. *Spine.* 2005;30(9):E243–6; discussion E247.
  80. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2006;34(11):1774–8.
  81. Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, Gosens T. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2010;38(2):255–62.
  82. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Andía I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med.* 2007;35(2):245–51.
  83. de Vos RJ, Weir A, van Schie HTM, Bierma-Zeinstra SMA, Verhaar JAN, Weinans H, Tol JL. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303(2):144–9.
  84. Schepull T, Kvist J, Norrman H, Trinks M, Berlin G, Aspenberg P. Autologous platelets have no effect on the healing of human Achilles tendon ruptures: a randomized single-blind study. *Am J Sports Med.* 2010;39(1):38–47.
  85. de Vos RJ, Weir A, Tol JL, Verhaar JAN, Weinans H, van Schie HTM. No effects of PRP on ultrasonographic tendon structure and neovascularisation in chronic midportion Achilles tendinopathy. *Br J Sports Med.* 2011;45(5):387–92.

86. Galasso O, Mariconda M, Romano G, Capuano N, Romano L, Iannò B, Milano C. Expandable intramedullary nailing and platelet rich plasma to treat long bone non-unions. *J Orthopaed Traumatol*. 2008;9(3):129–34.
87. Randelli P, Arrigoni P, Ragone V, Aliprandi A, Cabitza P. Platelet rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a prospective RCT study, 2-year follow-up. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011;20(4):518–28.
88. Castricini R, Longo UG, de Benedetto M, Panfoli N, Pirani P, Zini R, Maffulli N, Denaro V. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2011;39(2):258–65.
89. Barber FA, Hrnack SA, Snyder SJ, Hapa O. Rotator cuff repair healing influenced by platelet-rich plasma construct augmentation. *Arthroscopy*. 2011;27(8):1029–35.
90. Jo CH, Kim JE, Yoon KS, Lee JH, Kang SB, Lee JH, Han HS, Rhee SH, Shin S. Does platelet-rich plasma accelerate recovery after rotator cuff repair? A prospective cohort study. *Am J Sports Med*. 2011;39(10):2082–90.
91. Rodeo SA, Delos D, Williams RJ, Adler RS, Pearle A, Warren RF. The effect of platelet-rich fibrin matrix on rotator cuff tendon healing: a prospective, randomized clinical study. *Am J Sports Med*. 2012;40(6):1234–41.
92. Bergeson AG, Tashjian RZ, Greis PE, Crim J, Stoddard GJ, Burks RT. Effects of platelet-rich fibrin matrix on repair integrity of at-risk rotator cuff tears. *Am J Sports Med*. 2012;40(2):286–93.
93. Weber SC, Kauffman JI, Parise C, Weber SJ, Katz SD. Platelet-rich fibrin matrix in the management of arthroscopic repair of the rotator cuff: a prospective, randomized, double-blinded study. *Am J Sports Med*. 2013;41(2):263–70.
94. Ruiz-Moneo P, Molano-Muñoz J, Prieto E, Algorta J. Plasma rich in growth factors in arthroscopic rotator cuff repair: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Arthroscopy*. 2013;29(1):2–9.
95. Antuña S, Barco R, Martínez Diez JM, Sánchez Márquez JM. Platelet-rich fibrin in arthroscopic repair of massive rotator cuff tears: a prospective randomized pilot clinical trial. *Acta Orthop Belg*. 2013;79(1):25–30.
96. Jo CH, Shin JS, Lee YG, Shin WH, Kim H, Lee SY, Yoon KS, Shin S. Platelet-rich plasma for arthroscopic repair of large to massive rotator

- cuff tears: a randomized, single-blind, parallel-group trial. *Am J Sports Med.* 2013;41(10):2240-8.
97. Oku EC, Andrade AP, Stadiniky SP, Carrera EF, Tellini GG. Tradução e adaptação cultural do Modified-University of California at Los Angeles Shoulder Rating Scale para a língua portuguesa. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46(4):246–52.
  98. Constant C, Murley A. A clinical method of functional assessment of the shoulder. *Clin Orthop Relat Res.* 1987;214:160.
  99. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14(4):529–35.
  100. Efeoglu C, Akçay YD, Erturk S. A modified method for preparing platelet-rich plasma: an experimental study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(11):1403–7.
  101. Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone.* 2004;34(4):665–71.
  102. Borzini P, Mazzucco L. Platelet gels and releasates. *Curr Opin Hematol.* 2005;12(6):473–9.
  103. Everts PAM, Hoffmann J, Weibrich G, Mahoney CB, Schönberger JPAM, van Zundert A, Knape JTA. Differences in platelet growth factor release and leucocyte kinetics during autologous platelet gel formation. *Transfus Med.* 2006;16(5):363–8.
  104. van den Dolder J, Mooren R, Vloon APG, Stoelinga PJW, Jansen JA. Platelet-rich plasma: quantification of growth factor levels and the effect on growth and differentiation of rat bone marrow cells. *Tissue Eng.* 2006;12(11):3067–73.
  105. Mazzucco L, Balbo V, Cattana E, Borzini P. Platelet-rich plasma and platelet gel preparation using Plateltex. *Vox Sang.* 2008;94(3):202–8.
  106. Cho HS, Song IH, Park S-Y, Sung MC, Ahn M-W, Song KE. Individual variation in growth factor concentrations in platelet-rich plasma and its influence on human mesenchymal stem cells. *Korean J Lab Med.* 2011;31(3):212–8.
  107. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy.* 2012;28(7):998–1009.



108. Mazzocca AD, McCarthy MBR, Chowaniec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, Arciero RA, Beitzel K. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(4):308–16.
109. Murachovsky J, Strose E, Ikemoto RY, Nascimento LGP, Bueno RS, Almeida LHO. Rotator cuff repair evaluation analysis: pathologic-anatomy study in sheep. In: 11th International Congress of Shoulder and Elbow Surgery; 2010; Edimburgo. p. 41.
110. Chen L, Dong SW, Liu JP, Tao X, Tang KL, Xu JZ. Synergy of tendon stem cells and platelet-rich plasma in tendon healing. *J Orthop Res.* 2011;30(6):991–7.
111. Magarian EM, Vavken P, Murray MM. Human anterior cruciate ligament fibroblasts from immature patients have a stronger in vitro response to platelet concentrates than those from mature individuals. *Knee.* 2011;18(4):247–51.
112. 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.
113. Drago JL, Braun HJ, Durham JL, Ridley BA, Odegaard JI, Luong R, Arnoczky SP. Comparison of the acute inflammatory response of two commercial platelet-rich plasma systems in healthy rabbit tendons. *Am J Sports Med.* 2012;40(6):1274–81.
114. Hapa O, Çakici H, Kükner A, Aygün H, Sarkalkan N, Baysal G. Effect of platelet-rich plasma on tendon-to-bone healing after rotator cuff repair in rats: an in vivo experimental study. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2012;46(4):301–7.
115. Jo CH, Kim JE, Yoon KS, Shin S. Platelet-rich plasma stimulates cell proliferation and enhances matrix gene expression and synthesis in tenocytes from human rotator cuff tendons with degenerative tears. *Am J Sports Med.* 2012;40(5):1035–45.
116. Kaux J-F, Drion P V, Colige A, Pascon F, Libertiaux V, Hoffmann A, Janssen L, Heyers A, Nussgens B V, Le Goff C, Gothot A, Cescotto S, Defraigne J-O, Rickert M, Crielaard J-M. Effects of platelet-rich plasma (PRP) on the healing of Achilles tendons of rats. *Wound Repair Regen.* 2012;20(5):748–56.
117. Scherer SS, Tobalem M, Vigato E, Heit Y, Modarressi A, Hinz B, Pittet B, Pietramaggiori G. Nonactivated versus thrombin-activated platelets on wound healing and fibroblast-to-myofibroblast differentiation in vivo and in vitro. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(1):46e–54e.

118. Wang X, Qiu Y, Triffitt J, Carr A, Xia Z, Sabokbar A. Proliferation and differentiation of human tenocytes in response to platelet rich plasma: An in vitro and in vivo study. *J Orthop Res*. 2012;30(6):982–90.
119. Zhai W, Wang N, Qi Z, Gao Q, Yi L. Platelet-rich plasma reverses the inhibition of tenocytes and osteoblasts in tendon-bone healing. *Orthopedics*. 2012;35(4):e520–5.
120. Zumstein MA, Berger S, Schober M, Boileau P, Nyffeler RW, Horn M, Dahinden CA. Leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) for long-term delivery of growth factor in rotator cuff repair: review, preliminary results and future directions. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(7):1196–206.
121. Hoppe S, Alini M, Benneker LM, Milz S, Boileau P, Zumstein MA. Tenocytes of chronic rotator cuff tendon tears can be stimulated by platelet-released growth factors. *J Shoulder Elbow Surg*. 2013;22(3):340-9.
122. Muto T, Kokubu T, Mifune Y, Sakata R, Nagura I, Nishimoto H, Harada Y, Nishida K, Kuroda R, Kurosaka M. Platelet-rich plasma protects rotator cuff-derived cells from the deleterious effects of triamcinolone acetonide. *J Orthop Res*. 2013;31(6):976-82.
123. Baksh N, Hannon CP, Murawski CD, Smyth NA, Kennedy JG. Platelet-rich plasma in tendon models: a systematic review of basic science literature. *Arthroscopy*. 2013;29(3):596–607.
124. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2010;376(9754):1751–67.
125. de Vos RJ, van Veldhoven PLJ, Moen MH, Weir A, Tol JL, Maffulli N. Autologous growth factor injections in chronic tendinopathy: a systematic review. *Br Med Bull*. 2010;95:63–77.
126. Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA, Sanchez M, Johnson DH. The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: optimizing the healing environment. *Arthroscopy*. 2010;26(2):269–78.
127. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2011;27(11):1490–501.
128. Taylor DW, Petrera M, Hendry M, Theodoropoulos JS. A systematic review of the use of platelet-rich plasma in sports medicine as a new

- treatment for tendon and ligament injuries. *Clin J Sport Med*. 2011;21(4):344–52.
129. Akşahin E, Doğruyol D, Yüksel HY, Hapa O, Doğan O, Celebi L, Biçimoğlu A. The comparison of the effect of corticosteroids and platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of plantar fasciitis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012;132(6):781–5.
  130. Dilorio TM, Burkholder JD, Good RP, Parvizi J, Sharkey PF. Platelet-rich plasma does not reduce blood loss or pain or improve range of motion after TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(1):138–43.
  131. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, Vaccaro F, Guitaldi R, Di Martino A, Cenacchi A, Fornasari PM, Marcacci M. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single-versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20(10):2082–91.
  132. Mei-Dan O, Carmont MR, Laver L, Mann G, Maffulli N, Nyska M. Platelet-rich plasma or hyaluronate in the management of osteochondral lesions of the talus. *Am J Sports Med*. 2012;40(3):534–41.
  133. Sánchez M, Guadilla J, Fiz N, Andia I. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip. *Rheumatology*. 2012;51(1):144–50.
  134. Sheth U, Simunovic N, Klein G, Fu F, Einhorn TA, Schemitsch E, Ayeni OR, Bhandari M. Efficacy of autologous platelet-rich plasma use for orthopaedic indications: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(4):298–307.
  135. Spaková T, Rosocha J, Lacko M, Harvanová D, Gharaibeh A. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(5):411–7.
  136. Wei L-C, Lei G-H, Sheng P-Y, Gao S-G, Xu M, Jiang W, Song Y, Luo W. Efficacy of platelet-rich plasma combined with allograft bone in the management of displaced intra-articular calcaneal fractures: a prospective cohort study. *J Orthop Res*. 2012;30(10):1570–6.
  137. Vadalà A, Iorio R, De Carli A, Ferretti M, Paravani D, Caperna L, Iorio C, Gatti A, Ferretti A. Platelet-rich plasma: does it help reduce tunnel widening after ACL reconstruction? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013;21(4):824–9.
  138. Everts PA, Devilee RJJ, Brown Mahoney C, van Erp A, Oosterbos CJM, Stellenboom M, Knape JTA, van Zundert A. Exogenous

- application of platelet-leukocyte gel during open subacromial decompression contributes to improved patient outcome. A prospective randomized double-blind study. *Eur Surg Res*. 2008;40(2):203–10.
139. Maniscalco P, Gambera D, Lunati A, Vox G, Fossombroni V, Beretta R, Crainz E. The “Cascade” membrane: a new PRP device for tendon ruptures. Description and case report on rotator cuff tendon. *Acta Biomed*. 2008;79(3):223–6.
  140. Randelli PS, Arrigoni P, Cabitza P, Volpi P, Maffulli N. Autologous platelet rich plasma for arthroscopic rotator cuff repair. A pilot study. *Disabil Rehabil*. 2008;30(20-22):1584–9.
  141. Chahal J, Van Thiel GS, Mall N, Heard W, Bach BR, Cole BJ, Nicholson GP, Verma NN, Whelan DB, Romeo AA. The role of platelet-rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy*. 2012;28(11):1718–27.
  142. Gordon NM, Maxson S, Hoffman JK. Biologically enhanced healing of the rotator cuff. *Orthopedics*. 2012;35(6):498–504.
  143. Malavolta EA, Gracitelli MEC, Sunada EE, Benegas E, Prada FDS, Bolliger Neto R, Rodrigues MB, Ferreira Neto AA, De Camargo OP. Plasma rico em plaquetas no reparo artroscópico das roturas completas do manguito rotador. *Rev Bras Ortop*. 2012;47(6):741–7.
  144. Doss A. Neotendon infilling of a full thickness rotator cuff foot print tear following ultrasound guided liquid platelet rich plasma injection and percutaneous tenotomy: favourable outcome up to one year. *F1000 Research*. 2013;2:23.
  145. Kesikburun S, Tan AK, Yilmaz B, Yasar E, Yazicioglu K. Platelet-rich plasma injections in the treatment of chronic rotator cuff tendinopathy: a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2013 Jul 26. [Epub ahead of print]
  146. Protzman NM, Stopyra GA, Hoffman JK. Biologically enhanced healing of the human rotator cuff: 8-month postoperative histological evaluation. *Orthopedics*. 2013;36(1):38–41.
  147. Rha D-W, Park G-Y, Kim Y-K, Kim MT, Lee SC. Comparison of the therapeutic effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and dry needling in rotator cuff disease: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabil*. 2013;27(2):113–22.
  148. Scarpone M, Rabago D, Snell E, DeMeo P, Ruppert K, Pritchard P, Arbogast G, Wilson JJ, Balzano JF. Effectiveness of platelet-rich

- plasma injection for rotator cuff tendinopathy: a prospective open-label study. *Global Adv Health Med*. 2013;2(2):26–31.
149. Zhang Q, Ge H, Zhou J, Cheng B. Are platelet-rich products necessary during the arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears: a meta-analysis. Awad HA, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e69731.
  150. DeOrio JK, Cofield RH. Results of a second attempt at surgical repair of a failed initial rotator-cuff repair. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66(4):563–7.
  151. Fuchs B, Weishaupt D, Zanetti M, Hodler J, Gerber C. Fatty degeneration of the muscles of the rotator cuff: Assessment by computed tomography versus magnetic resonance imaging. *J Shoulder Elbow Surg*. 1999;8(6):599–605.
  152. Samilson RL, Prieto V. Dislocation arthropathy of the shoulder. *J Bone Joint Surg Am*. 1983;65(4):456–60.
  153. Visotsky JL, Basamania C, Seebauer L, Rockwood CA, Jensen KL. Cuff tear arthropathy: pathogenesis, classification, and algorithm for treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86(Suppl 2):35–40.
  154. de Beer JF, van Rooyen K, Boezaart AP. Nicky's knot - a new slip knot for arthroscopic surgery. *Arthroscopy*. 1998;14(1):109–10.
  155. Ellman H, Hanker G, Bayer M. Repair of the rotator cuff - End-result study of factors influencing reconstruction. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68(8):1136–44.
  156. Bigliani L, Morrison D, April E. The morphology of the acromion and its relationship to rotator cuff tears. *Orthop Trans*. 1986;10:216.
  157. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c869.
  158. O'Neill EM, Zalewski WM, Eaton LJ, Popovsky MA, Pivacek LE, Ragno G, Valeri CR. Autologous platelet-rich plasma isolated using the Haemonetics Cell Saver 5 and Haemonetics MCS+ for the preparation of platelet gel. *Vox Sang*. 2001;81(3):172–5.
  159. Han B, Woodell-May J, Ponticciello M, Yang Z, Nimni M. The effect of thrombin activation of platelet-rich plasma on demineralized bone matrix osteoinductivity. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(6):1459–70.

160. Theodoropoulos J. Evidence-based orthopaedics platelet-rich fibrin matrix augmentation did not improve recovery and healing more than nonaugmented rotator cuff repair; Comentary. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(22):2125.
161. Iannotti JP, Deutsch A, Green A, Rudicel S, Christensen J, Marraffino S, Rodeo S. Time to failure after rotator cuff repair - A prospective imaging study. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(5):965–71.
162. Miller BS, Downie BK, Kohen RB, Kijek T, Lesniak B, Jacobson JA, Hughes RE, Carpenter JE. When do rotator cuff repairs fail? Serial ultrasound examination after arthroscopic repair of large and massive rotator cuff tears. *Am J Sports Med.* 2011;39(10):2064–70.