

**VINÍCIUS YNOE DE MORAES**

**TERAPIAS RICAS EM PLAQUETAS PARA O  
TRATAMENTO DE LESÕES MUSCULOTENDÍNEAS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Tese apresentada à Universidade Federal de São  
Paulo para obtenção do título de Doutor em  
Ciências.**

**SÃO PAULO**

**2015**

**VINÍCIUS YNOE DE MORAES**

**TERAPIAS RICAS EM PLAQUETAS PARA O  
TRATAMENTO DE LESÕES MUSCULOTENDÍNEAS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Tese apresentada à Universidade Federal de São  
Paulo para obtenção do título de Doutor em  
Ciências.**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. JOÃO CARLOS BELLOTI**

**CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. MARCEL JUN TAMAOKI**

**SÃO PAULO**

**2015**

Moraes, Vinícius Ynoe

**Terapias ricas em plaquetas para o tratamento de lesões musculotendíneas: revisão sistemática** / Vinícius Ynoe de Moraes -- São Paulo, 2015.

xx, xxf.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós Graduação em Cirurgia Translacional

Platelet rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries

1. Medicina baseada em evidências 2. Plaquetas 3. Placebo 4. Medicina regenerativa 5. Ensaio clínico

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA  
TRANSLACIONAL**

**COORDENADOR: Prof. Dr. MIGUEL SABINO NETO**

## DEDICATÓRIA

Aos meus Pais, **Antonio e Magaly**, meus maiores apoiadores nesta jornada, fontes de sonho, coragem e alegria. Deste berço nasceu o exemplo da batalha e da perseverança.

Ao meu irmão, **Fábio**, melhor amigo e exemplo de dedicação e resiliência. Da convivência, nos tempos de família integralmente reunida, deu-se a valoração conjunta: educação sentimental e a batalha do estudo.

À minha esposa, **Gabriela**, pelo incondicional apoio e abdicção. Alicerce nos momentos de titubeio e inquietude.

À minha filha, **Helena**, pelos momentos de muita alegria e fonte inesgotável de energia.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **PROF. DR. JOÃO CARLOS BELLOTI**, professor adjunto do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal de São Paulo, pela confiança, paciência e amizade no decorrer desta jornada. É virtuoso formador e referência certa a seguir.

Ao **PROF. DR. FLÁVIO FALOPPA**, professor titular do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal de São Paulo, pelo exemplo, liderança e suporte nos momentos de dificuldade acadêmica.

Ao **PROF. DR. MARCEL JUN TAMAOKI**, professor adjunto do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal de São Paulo, pela amizade e senso de cooperação e unidade.

Aos Professores, assistentes e colegas da disciplina de cirurgia mão, **PROF. DR. JOÃO BAPTISTA GOMES DOS SANTOS, PROF. DR. CARLOS HENRIQUE FERNANDES, DR. MARCELO HIDE MATSUMOTO**, pelo suporte e exemplo profissional.

Ao **DRS. FERNANDO CURY REZENDE e GUILHERME CONFORTO GRACITELLI** por compartilharem esse ideal comum, pela assistência e companheirismo de longuíssima data.

Aos professores da Universidade Federal de São Paulo, **PROF. DR. FERNANDO BALDY DOS REIS, PROF. DR. REYNALDO JESUS-GARCIA, PROF. DR. MIGUEL ROBERTO JORGE e PROF DR. BENNO EJNISMAN** por corresponder e acalmar os meus anseios nos tempos de PIBIC.

Ao **DR. MÁRIO LENZA**, por grande auxílio na condução da revisão.

Às Pesquisadoras **HELEN HANDOLL, JOANNE ELLIOTT E LINDSEY ELSTUB** do *Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group*, por todo o suporte e assistência na elaboração desta revisão sistemática.

À **ROSELI PASCHOA**, pela orientação dentro do programa de pós graduação.

À **COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES)**, pelo fomento à pesquisa.

“— Vais encontrar o mundo, disse-me meu pai, à porta do Ateneu.  
Coragem para a luta.”

(Raul Pompéia. Em: “*O Ateneu*”. 1888)

“Palavra, palavra  
(digo exasperado),  
se me desafia,  
aceito o combate”

(*O Lutador*. Carlos Drummond de Andrade. Em: “*José*” 1942.)



## LISTA DE ABREVIACES

ASES *American shoulder and elbow surgeons*

CAPEES Coordenação de Aperfeioamento de Pessoal de Nível Superior

CONSORT *Consolidated Standarts of Reporting Trials*

cm centímetros

Constant *Constant-Murley shoulder score*

DASH *Disability of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire*

DPM Diferença padronizada das médias

DM Diferença entre as médias

DP Desvio Padrão

Dr. Doutor

ECR(s) Ensaio clínico randomizado

ELISA *Enzyme-linked immunosorbent assay*

EMBASE *Excerpta Medica Database*

EVA escala visual analógica

FC fator de crescimento

FGF *fibroblast growth factor*

IC Intervalo de confiança

IKDC *International Knee Documentation Committee Subjective Knee Form*

IMC ndice da massa corporal

IL-1 Interleucina-1

JAMA *The Journal of the American Medical Association*

JCB João Carlos Belloti

LILACS Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde

LMTs lesões musculotendíneas

M-H *Mantel-Haenszel*

MJT *Marcel Jun Tamaoki*

MMP-9 *matrix metalloproteinase-9*

MEDLINE *Medlars Online*

mm *milímetros*

PDGF *platelet-derived growth factor*

Prof. *Professor*

PRTEE *Patient-rated tennis elbow evaluation*

RNM *Ressonância nuclear magnética*

RPM *Rotações por minuto*

SST *Simple Shoulder Test*

UCLA *University of California at Los Angeles Shoulder Rating*

TGF *Transforming growth factor*

TNF *Tumor necrosis factor*

TRP *terapia rica em plaquetas*

VEGF *vascular endothelial growth factor*

VISA-A *Victorian Institute of Sports Assessment – Aquilles scale,*

VYM *Vinícius Ynoe de Moraes*

WHO *World Health Organization*

WOMAC *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fluxograma da revisão sistemática – Avaliação, inclusão e exclusão dos estudos	48
Figura 2.	Risco de viés dos estudos incluído	62
Figura 3.	Gráfico Floresta – função mensurada por ferramentas validadas – todas as condições, curto prazo	70
Figura 4.	Gráfico Floresta – função mensurada por ferramentas validadas – todas as condições, médio prazo.	72
Figura 5.	Gráfico floresta – função mensurada por ferramentas validadas – todas as condições, longo prazo	74
Figura 6.	Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – todas as condições, curto prazo	76
Figura 7	Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – todas as condições, médio prazo	77
Figura 8	Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – todas as condições, longo prazo	78
Figura 9	Efeitos adversos – todas as condições, qualquer prazo	79
Figura 10	Gráfico floresta – função mensurada por ferramentas validadas – agrupamento por tendinopatia e TRP como adjuvante, curto prazo.	82
Figura 11.	Gráfico floresta – função mensurada por ferramentas validadas – agrupamento por tendinopatia e TRP como adjuvante, médio prazo.	83
Figura 12.	Gráfico floresta – função mensurada por ferramentas validadas – agrupamento por tendinopatia e TRP como adjuvante, longo prazo	84
Figura 13	Gráfico floresta – efeitos adversos – agrupamento por	85

	tendinopatia e TRP como adjuvante, qualquer prazo	
Figura 14.	Gráfico floresta – função mensurada pelo Escore de Constant – lesão do manguito rotador, avaliação em 1 ano.	87
Figura 15.	Gráfico floresta – função mensurada pelo Escore de Constant – lesão do manguito rotador, avaliação em 2 anos.	87
Figura 16.	Gráfico floresta – função mensurada pelo UCLA – lesão do manguito rotador, avaliação em 1 ano.	88
Figura 17.	Gráfico floresta – função mensurada pelo Escore SST– lesão do manguito rotador, avaliação em 1 ano.	88
Figura 18.	Gráfico floresta – função mensurada pelo Escore de L’Insalata – lesão do manguito rotador, avaliação em 1 ano.	89
Figura 19.	Gráfico floresta – função mensurada pelo Escore de ASES– lesão do manguito rotador, avaliação em 1 anos.	89
Figura 20.	Gráfico floresta – função mensurada pelo Escore de DASH – lesão do manguito rotador, avaliação em 1 ano.	89
Figura 21.	Gráfico floresta – função mensurada pelo Escore de DASH – lesão do manguito rotador, avaliação em 2 anos.	90
Figura 22.	Gráfico floresta – função mensurada, todos os escores – lesão do manguito rotador, avaliação em 1 ano.	90
Figura 23	Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – lesão do manguito rotador, 7 dias.	91

Figura 24.	Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – lesão do manguito rotador, 1 mês.	92
Figura 25.	Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – lesão do manguito rotador, 1 ano.	92
Figura 26.	Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – lesão do manguito rotador, 2 anos.	92
Figura 27.	Taxa de re-rotura, lesão do manguito rotador, 1 ano.	93
Figura 28.	Taxa de re-rotura, lesão do manguito rotador, 2 anos.	93
Figura 29.	Frequência de Satisfação, lesão do manguito rotador, 2 anos.	94
Figura 30.	Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – síndrome do impacto do ombro, 6 semanas.	95
Figura 31.	Gráfico floresta – Escore de Instabilidade– síndrome do impacto do ombro, 6 semanas.	95
Figura 32.	Gráfico floresta – Instabilidade avaliada pelo exame clínico– síndrome do impacto do ombro, 6 semanas.	95
Figura 33.	Gráfico floresta – função mensurada, PRTEE – epicondilite lateral do cotovelo, 3 meses.	97
Figura 34.	Gráfico floresta – função mensurada, PRTEE – epicondilite lateral do cotovelo, 6 meses.	97
Figura 35.	Gráfico floresta – função mensurada, Liverpool elbow score – epicondilite lateral do cotovelo, 3 meses.	98
Figura 36.	Gráfico floresta – função mensurada, Liverpool elbow score – epicondilite lateral do cotovelo, 6 meses.	98

Figura 37.	Gráfico floresta – função mensurada, todos os instrumentos, 3 meses.	98
Figura 38.	Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – epicondilite lateral, 6 semanas.	99
Figura 39.	Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – epicondilite lateral, 6 meses.	99
Figura 40.	: Gráfico floresta – função mensurada, reconstrução do LCA, TRP aplicada na área doadora do enxerto, TEGNER, 6 meses	101
Figura 41	Gráfico floresta – função mensurada, reconstrução do LCA, TRP aplicada na área doadora do enxerto, Lysholm, 6 meses	101
Figura 42	Gráfico floresta – função mensurada, reconstrução do LCA, TRP aplicada na área doadora do enxerto, VISA, 1 ano.	101
Figura 43	Gráfico floresta - , reconstrução do LCA, TRP aplicada na área doadora do enxerto, Dor, pós operatório imediato	102
Figura 44.	Gráfico floresta – função mensurada, reconstrução do LCA, IKDC, 1 ano.	103
Figura 45.	Gráfico floresta – função mensurada, reconstrução do LCA, IKDC (categorizado), 1 ano.	103
Figura 46.	Gráfico floresta – função mensurada, reconstrução do LCA, Lysholm, 1 ano.	104
Figura 47.	Gráfico floresta - função mensurada, tendinopatia do calcâneo, VISA-A, 6 meses	105
Figura 48.	Gráfico floresta – função mensurada, tendinopatia	105

	patelar, TEGNER, 6 meses	
Figura 49.	Gráfico floresta – função mensurada, tendinopatia patelar, Lysholm, 6 meses	106
Figura 50.	Gráfico floresta – Dor , tendinopatia patelar, EVA, 6 meses.	106
Figura 51.	Gráfico floresta – qualidade de vida mensurada, tendinopatia patelar, SF-12, 6 meses.	106
Figura 52.	Gráfico floresta - função mensurada, tendinopatia do calcâneo, VISA-A, 6 semanas	107
Figura 53.	Gráfico floresta - função mensurada, tendinopatia do calcâneo, VISA-A, 6 meses	107
Figura 54.	Gráfico floresta - função mensurada, tendinopatia do calcâneo, VISA-A, 1 ano	108
Figura 55.	Gráfico floresta – satisfação, tendinopatia do calcâneo, 6 meses	108
Figura 56.	Gráfico floresta – satisfação, tendinopatia do calcâneo, 1 ano	109
Figura 57.	Gráfico floresta – retorno as atividades (esporte), tendinopatia do calcâneo, 6 meses	109
Figura 58	Gráfico floresta – retorno as atividades (esporte), tendinopatia do calcâneo, 1 ano	109
Figura 59.	Gráfico floresta - função mensurada, <i>heel raise index</i> , rotura do tendão calcâneo, 19 semanas	110
Figura 60.	Gráfico floresta - função mensurada, rotura do tendão calcâneo, 1 ano	111
Figura 61.	Gráfico floresta - complicações, rotura do tendão calcâneo, 1 ano	111

- Figura 62. Gráfico floresta – Análise de sensibilidade, exclusão 112  
de ORREGO et al., (2008) – gráfico acima *versus*  
manutenção do estudo – gráfico abaixo
- Figura 63. Gráfico floresta – Análise de sensibilidade exclusão 113  
de GUMINA et al., (2008) – gráfico acima *versus*  
manutenção do estudo – gráfico abaixo



## LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia - Almeida 2012.	114
Quadro 2	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia - Antuna 2013.	118
Quadro 3	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia - Castricini 2011.	121
Quadro 4	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia - Cervellin 2012	125
Quadro 5	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia - Creaney 2011.	128
Quadro 6	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia - De Vos 2010.	133
Quadro 7	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia - Everts 2008.	137
Quadro 8	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia - Gumina 2012.	141
Quadro 9	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia - Krogh 2013.	145
Quadro 10	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia - NCT 01029574 (Malavolta et al 2013).	149
Quadro 11	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia - Orrego 2008.	153
Quadro 12	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia - Randelli 2011.	157
Quadro 13	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da	160

	metodologia - Rodeo 2012.	
Quadro 14	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia - Schepull 2010.	164
Quadro 15	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia - Thanasas 2011.	167
Quadro 16	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia - Vadalà 2013.	171
Quadro 17	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia - Valenti Nín 2009.	174
Quadro 18	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia - Vogrin 2010.	177
Quadro 19	Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia – Wasterlain 2013.	181
Quadro 20	Estudos em Andamento, ACTRN12612000982819	184
Quadro 21	Estudos em Andamento, IRCT2013052313442N1	186
Quadro 22	Estudos em Andamento, ISRCTN95369715	187
Quadro 23	Estudos em Andamento, NCT01000935	188
Quadro 24	Estudos em Andamento, NCT01170312	189
Quadro 25	Estudos em Andamento, NCT01440725	191
Quadro 26	Estudos em Andamento, NCT01509274	192
Quadro 27	Estudos em Andamento, NCT01518335	194
Quadro 28	Estudos em Andamento, NCT01668953	195
Quadro 29	Estudos em Andamento, NCT01765712	196
Quadro 30	Estudos em Andamento, NCT01812564	197
Quadro 31	Estudos em Andamento, NCT01833598	198
Quadro 33	Estudos em Andamento, NCT01851044	201
Quadro 34	Estudos em Andamento, NCT01851044	203

## SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	v
-------------	---

---

AGRADECIMENTOS_____	vi
EPÍGRAFE_____	viii
LISTA DE ABREVIACÕES_____	ix
LISTA DE FIGURAS_____	xi
LISTA DE QUADROS_____	xvi
SUMÁRIO_____	xix
RESUMO_____	xx
1. INTRODUÇÃO_____	1
2. HIPÓTESE_____	12
3. OBJETIVOS_____	14
4. LITERATURA_____	16
5. MÉTODOS_____	36
6. RESULTADOS_____	46
7. DISCUSSÃO_____	212
8. CONCLUSÕES_____	213
9. REFERÊNCIAS_____	216
NORMAS ADOTADAS_____	231
ABSTRACT_____	232
GLOSSÁRIO_____	235
APÊNDICES_____	241

## **RESUMO**

**Introdução:** as lesões musculotendíneas (LMTs) são frequentes na prática ortopédica e acometem indivíduos jovens e/ou ativos. Há grande intersecção entre as modalidades de tratamento (conservadoras e cirúrgicas) para este grupo de lesões. Neste cenário, as terapias ricas em plaquetas (TRP) são uma opção de tratamento emergente. Esta tese tem como objetivo avaliar a efetividade (benefícios e malefícios) das TRP em pacientes com LMTs. **Métodos:** através de estratégia de busca definida, realizou-se a identificação e seleção de ECRs que comparem TRP *versus* placebo ou não intervenção. Incluímos as bases de dados até maio de 2013. Não houve restrições quanto ao idioma de publicação. O critério de inclusão dos estudos consistia em estudos randomizados ou *quasi* randomizados, que compararam a TRP *versus* placebo ou intervenções equivalentes ao placebo. Foram desfechos primários: função e dor, através de instrumentos validados e efeitos adversos. A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada por meio da *Cochrane Risk of Bias Tool*. A Análise estatística consistiu de abordagem meta-analítica. Houve verificação dos efeitos dos tratamentos, por meio da mensuração da diferença entre as médias dos grupos para variáveis contínuas ou razão entre os riscos, para variáveis categóricas. As medidas-resumo foram acompanhadas de intervalos de confiança de 95%. Os métodos de meta-análise variaram ao longo da revisão e houve julgamento individual. Avaliação da heterogeneidade se baseou na estatística  $I^2$  e análise visual. Os dados foram apresentados em gráficos floresta. Para os fins da análise inferencial, optou-se por *alfa* de 5%. **Resultados:** incluímos 17 ECRs e 2 ensaios *quasi* randomizados (1088 pacientes). Três estudos foram considerados como com baixo risco de viés e outros 16 como risco elevado ou incerto. Meta-análises gerais (sem estratificação de doença) da função no curto (DPM 0,26; 95% IC -0,19 a 0,71; valor de  $p=0,26$ ;  $I^2 = 51\%$ ; 162 participantes);

médio (DPM -0,09, 95% IC -0,56 a 0,39; valor de  $p= 0,72$ ;  $I^2 = 50\%$ ; 151 participantes) e longo prazos (DPM 0,25, 95% IC -0,07 a 0,57; valor de  $p= 0,12$ ;  $I^2 = 66\%$ ; 484 participantes), demonstraram não haver diferenças entre a TRP e o placebo. Para dor, houve redução no grupo TRP no curto prazo, entretanto, com benefício clínico limítrofe (DM -0.95, 95% IC -1.41 a -0.48; valor de  $p<0,001$ ;  $I^2 = 0\%$ ; 175 participantes). Os efeitos adversos foram semelhantes entre os grupos (7/241 *versus* 5/245; RR 1.31, 95% IC 0.48 a 3.59; valor de  $p=0,60$ ;  $I^2 = 0\%$ ; 486 participantes). Nas meta-análises agrupadas por condição clínica, não se detectou qualquer diferença relevante entre os grupos, exceto para função (longo prazo) e dor (curto prazo), no grupo com lesão do manguito rotador, ambos de relevância clínica questionável. Ademais, algumas análises sofreram por elevada heterogeneidade e não foram realizadas. **Conclusões:** Nas avaliações gerais, para função, a TRP não é mais efetiva que o placebo no curto e longo prazo. Há benefício limítrofe (cl clinicamente irrelevante) em favor da TRP, para dor, no curto prazo. A taxa de complicações foi semelhante ao placebo. Na avaliação envolvendo lesões do manguito rotador, há benefício em favor da TRP para função (longo prazo) e dor (curto prazo), entretanto, clinicamente irrelevantes. Para outras condições (epicondilite lateral e lesão do LCA), as TRPs não se demonstraram efetivas. Para outras condições, são necessários mais estudos.

## **INTRODUÇÃO**

## 1. Introdução

As lesões musculotendíneas (LMTs) compreendem uma miríade de condições clínicas. Estas podem se diferir no mecanismo de doença, características epidemiológicas, e, possivelmente diagnose e tratamento. Apesar destas diferenças, o substrato anatômico é o mesmo. O tema é fonte de diversos estudos em cirurgia ortopédica englobando estudos clínicos e experimentais (KAUX et al., 2011) .

As LMTs são definidas como aquelas que atingem, em qualquer nível, a unidade motora. Esta engloba o ventre muscular, a transição musculotendínea, o tendão e a interface tendão-osso. As LMTs podem ser originadas do *trauma agudo*, frequentemente associadas ao esporte ou ao trauma *per se*; e/ou *sobrecarga*, da qual a atividade esportiva intensa contínua e/ou o processo degenerativo são os maiores tributários (MAFFULLI et al., 2003; SHARMA & MAFFULLI, 2005).

Neste sentido, na presença de trauma há o predomínio de fatores extrínsecos em detrimento dos intrínsecos (processo degenerativo do tendão e aspectos biomecânicos contribuidores) (SHARMA & MAFFULLI, 2005). Apesar desta caracterização, é comum haver uma intersecção nosológica entre estes dois fatores, especialmente devido ao estímulo às atividades desportivas, em qualquer idade.

As LMTs são muito comuns, particularmente em adultos ativos, como os esportistas. Estudos epidemiológicos relatam que a frequência destas lesões varia de 25% a 39% (HOOTMAN et al., 2002; CLAYTON & COURT-BROWN, 2008). Presume-se que estes dados sejam subestimados, pois pode haver negligência na procura dos sistemas de saúde para as LMTs de menor gravidade.



A sobrecarga associada às atividades desportivas é substrato em 30%-50% dos eventos (SCOTT & ASHE, 2006). No outro espectro, existe estimado nexos entre o longo tempo de sobrecarga laboral e o aumento cumulativo da frequência destas lesões, em especial após 25 anos de exposição ao estímulo (FORDE et al., 2005).

O termo tendinite é de uso disseminado, e consiste de descrição histológica. Pressupõe-se que exista lesão anatômica associada à inflamação intratendínea. Entretanto, há um consenso atual que refuta a presença ubíqua de inflamação. Neste cenário, o termo tendinose foi proposto, no qual presume-se a presença de degeneração e neovascularização, sem haver a necessidade *sine qua non* de processo inflamatório presente. Apesar da diferença entre o substrato histopatológico e as condições, em ambos os aspectos, há a presença clínica de dor no tendão (KHAN et al., 2002; MAFFULLI, et al., 2003).

Atualmente, visando unificar a terminologia e ser mais abrangente, propôs-se o termo tendinopatia. Esta terminologia é mais atual e engloba ambas as condições, deixando em segundo plano a característica anatômica e histológica da condição. Com isso, liberta-se dos conceitos estanques previamente propostos, haja vista a possibilidade de modificação da condição histológica, de acordo com a fase e tempo de evolução da condição. Nesta terminologia, englobam-se todas as condições nas quais há dor tendínea, associada a déficit de performance e eventual edema peritendíneo (KHAN et al., 2002).

Do ponto de vista temporal, as LMTs podem ser agudas ou crônicas (SHARMA & MAFFULLI 2005). As lesões agudas são devidas ao rompimento de estruturas anatômicas e consequente formação de

hematoma. Este evento leva ao desencadeamento do processo de recuperação, que consiste nas fases de: proliferação celular, regeneração, reparo e remodelação (KHAN et al., 1999; LEE et al., 2011).

As lesões crônicas, que são frequentemente denominadas como lesões de sobrecarga ou de estresse, são comuns com o avançar da idade e o aumento da participação esportiva, mas ainda não existe conhecimento definitivo no que diz respeito à etiologia e à fisiopatogenia destas (MAFFULLI et al., 2003). Sabe-se que a causa subjacente das lesões crônicas são eventos degenerativos e estes são principalmente caracterizadas por neovascularização e ausência de processo inflamatório (FOSTER et al., 2009).

Alguns autores tentaram padronizar as LMTs, em especial as tendinopatias. BLAZINA et al. (1973), inicialmente, propôs uma classificação, baseada atletas com tendinite patelar, que consiste em 4 estágios: 1) dor após atividade esportiva; 2) dor no início da atividade esportiva, que desaparece com o aquecimento e eventualmente reaparece com a fadiga; 3) dor ao repouso e durante atividade; 4) rotura do tendão.

NIRSCHL & ASHMAN (2003) propuseram classificação, especialmente para pacientes com epicondilite lateral. Nesta, os autores consideraram o estágio da doença ( I: desconforto temporário; II: dor leve após exercício; III: tendinose permanente – menos de 50% da secção transversal do tendão; IV: tendinose permanente – mais de 50% da secção transversal do tendão; V: rotura parcial ou total do tendão) e as características da dor ( I: dor leve após atividade física, menos de 24 horas; II: dor após atividade física, menos de 48 horas; III: dor durante a atividade física que não altera a performance da atividade; IV: dor durante

a atividade física que altera a performance da atividade; V: dor causada por atividades pesadas do dia-a-dia; VI: dor intermitente que não atrapalha o sono, dor causada por atividades leves do dia-a-dia; VII: dor ao repouso que atrapalha o sono).

Os aspectos clínicos das LMTs incluem dor local e déficit funcional. O exame físico pode mostrar edema e hematoma no local da lesão. O tratamento inicial é resumido pelo acrônimo RICE, que remete a *Rest* (Repouso), *Ice* (Gelo, Crioterapia), *Compression* (Compressão) e *Elevation* (Elevação). Além deste, o tratamento padrão resume-se a analgésicos, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), imobilização e fisioterapia. As LMTs são geralmente tratadas com a combinação destes métodos, como o imobilização intermitente e fisioterapia (PAOLONI & ORCHARD, 2005). Quando existe a necessidade de se instituir tratamento cirúrgico, estas modalidades de tratamento podem ser utilizadas de forma a complementar à intervenção cirúrgica.

Dentre as opções de tratamento, os métodos não operatórios são de indicação crescente. Neste sentido, prevê-se a instituição de modalidades invasivas, utilizando-se da técnica intervencionista, como a infiltração de substâncias intra ou perilesionais e/ou métodos físicos de ação local, escopo da medicina regenerativa (MALANGA & NAKAMURA, 2014).

O tratamento cirúrgico está indicado quando se esgota os métodos menos invasivos de tratamento, e em geral, configura-se como tratamento menos frequente. Estudos relatam taxas variadas de efetividade do tratamento cirúrgico, e, em alguns casos, reportam resultados ruins, com altas taxas de inefetividade (SCHEPULL et al., 2011).

Os otimizadores biológicos, próprios da medicina regenerativa, vêm sendo utilizados desde a década de 1930 (CORTAZZO & DECHELLIS, 2011; MALANGA & NAKAMURA, 2014). Estes conceitos partem do pressuposto que se faz necessário otimizar os processos de regeneração tecidual por meio da bioengenharia (MALANGA & NAKAMURA, 2014). Neste espectro, encontram-se a proloterapia (uso de agentes irritantes intra ou perilesionais, promovendo uma resposta cicatricial mais exuberante), as terapias ricas em plaquetas (TRP) e a terapia com células tronco (diferenciação de células tronco mesenquimais). É previsto o seu papel como um acelerador biológico ao reparo tecidual (DOHAN et al., 2009; FOSTER, et al., 2009).

As TRP foram disseminadas inicialmente na cirurgia cardíaca e odontologia (FERRARI et al., 1987; MARX, 2004), nas décadas de 1980 e 1990. Nos anos 2000, iniciou-se sua aplicação em cirurgia ortopédica, inicialmente ligados a relatos isolados de tratamento de atletas de alta performance e com substancial apelo midiático (PAOLONI & ORCHARD, 2005; MEI-DAN et al., 2010; PAOLONI et al., 2011) - fenômeno que provocou a necessidade de os pesquisadores aprofundarem os aspectos experimentais e clínicos desta nova aplicação. Nesta tese, com o objetivo de unificar a terminologia e diminuir as inconsistências, optou-se por denominar TRP como termo que aglutina todas as modalidades que incluem terapias ricas em plaquetas.

A obtenção da TRP, de maneira geral, segue as seguintes etapas: 1) Extração do sangue autólogo, armazenamento com anticoagulante; 2) Centrifugação – em baixa rotação, que resulta na separação do sangue em três camadas: a mais densa, que fica ao fundo do tubo de ensaio, contendo as hemácias; a menos densa, sobrenadante, predominantemente plasma

(“plasma pobre em plaquetas”); e a intermediária (*buffy coat* ou zona da névoa), o plasma rico em plaquetas. A camada intermediária é separada por meio de seringa ou pipeta. O produto pode sofrer nova centrifugação – em alta rotação, dando origem aos subprodutos (plasma rico em plaquetas – puro e Plasma rico e leucócitos e plaquetas). Esta camada intermediária é ativada por meio de trombina (autóloga ou heteróloga), associada ou não ao cloreto de cálcio. A ativação permite a polimerização da fibrina e a desencadeia a ativação plaquetária (DOHAN et al., 2009). A concentração de fibrina no produto final é relevante, pois determina a consistência da TRP. Com isso, viabiliza-se sua aplicação por meio de infiltração ou como matriz gelificada diretamente sobre o tecido lesado (adequado aos procedimentos cirúrgicos) (DOHAN et al., 2009; SANCHEZ et al., 2007).

As diferenças entre os métodos de obtenção variam predominantemente nos seguintes aspectos: centrifugação (simples ou dupla; tempo e intensidade da centrifugação), método de obtenção da camada intermediária (toda a camada ou somente parcial) e métodos de preservação e ativação da TRP (presença ou não de anticoagulante e ativadores – trombina e cloreto de cálcio).

Os fatores de crescimento (FC), produtos finais desejados da TRP, são liberados pelos alfa grânulos plaquetários, após a ativação das plaquetas no ambiente de regeneração tecidual. Acredita-se que a liberação destes FC favorece, de forma geral, a proliferação celular, remodelação da matriz extracelular e angiogênese (DOHAN et al., 2009; FOSTER et al., 2009).

Estudos experimentais descrevem as propriedades biológicas dos fatores, que motivam a plausibilidade terapêutica e sua possível

efetividade clínica: fator de crescimento derivado de plaquetas (estímulo à produção de fibroblastos, quimiotaxia, produção de colágeno, produção de proteoglicanos); fator de crescimento transformante beta-1 (modula a proliferação de fibroblastos e matriz extracelular; modula a viabilidade celular; aumenta a produção de colágeno por fibroblastos; e suprime efeitos ligados à interleucina-1 sob o tecido cartilágneo); fator de crescimento fibroblástico básico (produção de colágeno, estimula a angiogênese, proliferação de mioblastos); fator de crescimento endotelial vascular (promove a angiogênese); fator de crescimento epidermal (promove a diferenciação celular, angiogênese, proliferação de células mesenquimais e epiteliais) (COLE et al., 2010).

Pesquisadores do tema observaram a necessidade de normatizar o uso das TRP, a fim de estratificar a utilização de acordo com os seus produtos e subprodutos. Neste sentido, DOHAN et al. (2009) propôs uma classificação abrangente de todos os concentrados de plaquetas, baseados em suas propriedades biológicas e potencial uso clínico: 1) PRP puro (P-PRP); Plasma rico em plaquetas e leucócitos (L-PRP); 3) Fibrina rica em plaquetas - puro (P-PRF) e 4) Fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF).

O P-PRP pode ser obtido por meio de aparelho de plasmaférese com auxílio de um hematologista. Este fato limita e encarece seu uso na prática diária. Neste ínterim, o método de obtenção do P-PRP mais disseminado é o proposto por ANITUA (1999). Consiste em método de única centrifugação no qual se descarta parte do sobrenadante (plasma pobre em plaquetas) e pipeta-se, a olho nu, o restante, entretanto, sem incluir o *buffy coat* (zona da névoa - que contém a maior parte das plaquetas e leucócitos). Apesar de sua facilidade de uso, há duas limitações: a

concentração de plaquetas não é otimizada e a técnica de coleta imprecisa não permite uma padronização do produto (ANITUA, 1999). Sua ativação necessita de cloreto de cálcio e produz gel de difícil manuseio, sendo utilizado em cirurgia odontológica e estética (tópica), predominantemente (DOHAN et al., 2014).

O L-PRP é obtido por método de dupla centrifugação, e pode ser realizada de forma manual ou por meio de kit disponível. A primeira centrifugação consiste na separação dos glóbulos vermelhos do restante dos elementos sanguíneos. A segunda centrifugação separa o plasma rico e plaquetas e leucócitos do plasma pobre em plaquetas. Nos kits disponíveis pela indústria, os métodos são automatizados, facilitando a padronização dos produtos (MARLOVITS et al., 2004). Alguns destes métodos, menos utilizados, utilizam a trombina recombinante bovina no preparo. O produto, mais solúvel, pode ser utilizado para aplicação por meio de infiltrações ou aplicado sobre o sítio cirúrgico. É a forma mais comum de aplicação em ortopedia (MORAES et al., 2013).

O P-PRF é obtido pelo mesmo processo do L-PRP. Entretanto, na segunda centrifugação, há a aplicação de gel específico para separar as plaquetas do restante dos elementos e há a introdução do cloreto de cálcio como ativador, o que permite a formação de uma matriz de consistência firme para aplicação - a símile de um curativo biológico. O produto apresenta bom concentrado de plaquetas e leucócitos e sua obtenção requer kit específico (LEITNER et al., 2006). A presença abundante de leucócitos no produto final é ponto de controvérsia, pois não há consenso sobre seu efeito, com relatos conflitantes (DE LONG et al., 2012; DOHAN et al., 2014).

O L-PRF tem a vantagem de não necessitar de kit específico. Foi popularizado como método de *Choukroun*. É produzido sem a necessidade de anticoagulantes ou agentes gelificantes e necessita de uma centrífuga específica para produção. O produto resulta em matriz com bom potencial de modelagem e alta concentração de plaquetas e leucócitos (DOHAN et al., 2009) e pode funcionar como uma membrana.

O plasma rico em plaquetas pode ser utilizado como tratamento isolado ou principal – isto acontece quando a lesão está sendo tratada de forma não cirúrgica. É também previsto sua utilização de forma complementar - adjuvante ao tratamento cirúrgico ou outro método de tratamento conservador.

A utilização da TRP de forma adjuvante ao tratamento conservador consiste na identificação da área de lesão, que ocorre com base no exame físico e em algumas situações com o auxílio de métodos de imagem. Pode-se utilizar da ultrassonografia por se apresentar como um exame que possibilita uma aplicação mais precisa, para a aplicação/injeção de TRP (FOSTER et al., 2009; LEE et al., 2011). Quando associado ao tratamento cirúrgico, a aplicação do TRP pode ser feita sob visibilização direta ou por método auxiliar, como o artroscópio.

Para a análise e constatação de verdades científicas nas ciências médicas, faz-se necessária a utilização de metodologia estrita e orientada à pergunta que se necessita responder. No que tange à comparação de diferentes tratamentos, e, em especial quando é necessária a busca de verdade aplicável à prática diária (efetividade clínica), os ensaios clínicos randomizados (ECRs) são aqueles que permitem a verificação de melhor evidência científica. Deve-se, dentro deste ensaio, respeitar as premissas de



tamanho amostral, proteção de sigilo de alocação, mascaramento na avaliação dos desfechos e análise estrita por intenção de tratar. Estes são os princípios que garantem a generalização (validade externa) dos resultados (MORAES et al., 2014).

O método de revisões sistemáticas, tal como previsto pela colaboração de Cochrane (HIGGINS & GREEN, 2011), é aquele que utiliza o produto dos estudos primários – ensaios clínicos randomizados como substrato da análise. Por meio de estratégia e protocolo desenvolvido *a priori*, sintetiza-se os resultados dos estudos, com o objetivo de otimizar a qualidade da evidência disponível e promover/sugerir paradigmas para estudos futuros.

Espera-se de uma revisão sistemática as seguintes atribuições: refinamento (delineamento de pergunta clínica específica que promove a geração de informações precisas); confiabilidade (método consagrado, estabelecido *a priori*); poder e precisão (aumento do número amostral, medidas resumo com menores intervalos de confiança); eficiência (evitar novos estudos ou estudos desnecessários); validade externa e consistência (múltiplos estudos que permitem maior extrapolação dos resultados, as inconsistências são sistematicamente apontadas e ponderadas). Os produtos desta tese se baseiam, integralmente, nestes princípios metodológicos. (ATALLAH, 1999; BHANDARI & TORNETTA, 2003; BHANDARI & GIANNOUDIS, 2006; POOLMAN et al., 2007).

**HIPÓTESE**

## **2. Hipótese**

As terapias ricas em plaquetas, por muitos consideradas como sistema biológico que otimiza os processos de regeneração e reparação tecidual, não são mais efetivas que o placebo para o tratamento de LMTs (agrupadas ou consideradas condição a condição).

**OBJETIVOS**

### **3. Objetivos**

Comparar (benefícios e malefícios) da terapia rica em plaquetas *versus* não tratamento ou intervenções similares ao placebo (sangue autólogo, agulhamento seco, injeções de salina), tendo como desfechos primários função (por meio de questionários validados) e efeitos adversos.

**LITERATURA**

## 4. Literatura

Nesta seção, serão expostos os estudos que ratificaram a utilização da TRP como potencializador biológico, os primeiros estudos clínicos sobre TRP e os ensaios clínicos randomizados.

### 4.1. TRP como modelo de terapia regenerativa

Os estudos iniciais sobre o TRP são derivados das constatações pioneiras de MATRAS (1970) envolvendo cola de fibrina. A aplicação clínica de concentrados de plaquetas com o intuito de terapia regenerativa iniciou-se nas décadas de 1980, uma década após os métodos de preparo de concentrados de plaquetas nos bancos de sangue terem se disseminado (DOHAN et al., 2014; MALANGA & NAKAMURA, 2014).

ROSENTHAL et al. (1978) apresentaram o primeiro estudo experimental do uso do TRP, que foi utilizado como selante em modelo animal com lesões penetrantes da córnea. Relataram que os ferimentos se mantiveram fechados em 75% das vezes, não necessitando o uso de suturas. Concluem que a TRP apresenta fácil obtenção e poucas complicações.

KNIGHTON et al. (1986) apresentaram a primeira série clínica de tratamento com TRP. Sua amostra consistia em 49 pacientes com úlceras cutâneas crônicas. Acreditavam que as plaquetas *per se* apresentavam propriedades cicatrizantes. Nos resultados, relatam relação entre o início da aplicação do TRP e a ocorrência de 100% de cicatrização das feridas cutâneas crônicas.

FERRARI et al. (1987) foram os que primeiro aplicaram a TRP em ambiente cirúrgico. Utilizaram TRP em cirurgia cardíaca como método para evitar a necessidade de transfusão de sangue homólogo. Nesta série de

15 pacientes, o autor relata não ter havido a necessidade de transfusão homóloga, sem a presença de complicações, tais como infecção e ou reações não esperadas.

TAYAPONGSAK et al. (1994) estudaram a aplicabilidade do adesivo autólogo de fibrina (“cola de fibrina”) como osteocondutor e hemostático nas reconstruções mandibulares. Os mesmos relataram as propriedades regenerativas, aqui já baseadas nos substratos moleculares, que foram detalhados pela pesquisa básica nos anos subsequentes.

O estudo de MARX (1998), que se alicerçou nos achados de TAYAPONGSAK et al. (1994), é considerado como o grande divisor na disseminação do uso da TRP. Estabeleceu os parâmetros biológicos para o uso clínico da TRP, inicialmente em cirurgia odontológica .

MARX (1998) normatizaram o método de preparo e aplicação, que foram aperfeiçoados com a disseminação do uso. Os relatos de bons resultados em pesquisa clínica odontológica, frequentemente alicerçada em critérios clínicos subjetivos e pesquisador-dependente, incrementaram o uso das TRP e motivaram a indústria.

MARX (2001) definiram o conceito do que é e não é TRP. Os autores definiram TRP como qualquer quantidade de sangue autólogo superior ao nível basal. Entretanto, salientam que o potencial biológico para objetivo de tratamento deve ser de um milhão de plaquetas por  $\text{mm}^3$ . Relatam, também, que concentrações superiores a estas não apresentam comprovação de que são mais efetivas. Sobre a terminologia, os autores sugerem que se evitem os termos “gel rico em plaquetas” ou “plasma muito rico em plaquetas” - o primeiro por ser incorreto e o segundo por não ser apropriado a pesquisa clínica rigorosa.



DOHAN et al. (2004) relataram os resultados de “uma nova geração de concentrados de plaquetas”, popularizados posteriormente como método de *Choukroun*. O produto, PRF (plasma rico em fibrina), apresentava a virtude de ser melhor adaptado para os procedimentos cirúrgicos, tais como os propostos na odontologia, intracavitários. Nestes, utilizam-se dos mesmos princípios das TRPs, entretanto, sobre uma matriz de fibrina, que apresenta a virtude de melhor manuseio, e, destarte, a aplicação mais precisa (DOHAN et al., 2004).

EPPLEY et al. (2004) estudaram um kit comercialmente disponível para a obtenção de TRP por centrifugação única. Oito pacientes foram submetidos ao processo. Obteve-se concentrações oito vezes maiores que a basal, entretanto, com grande variação interindivíduos. Associadamente, a mensuração da quantidade de fatores de crescimento por meio do método de ELISA permitiu a detecção do aumento dos seguintes fatores: PDGF, TGF- $\beta$ 1, VEGF e EGF. Não houve o aumento das concentrações de IGF-1 ou P-selectina. Os autores reconheceram o potencial da TRP, pela presença de fatores de crescimento que potencialmente podem otimizar a cicatrização de feridas, entretanto, o cenário de aplicabilidade e sua especificidade encontrava-se ainda obscuro.

BANFI et al. (2006), em estudo visando monitorizar o comportamento sistêmico de fatores de crescimento sanguíneos após a aplicação de TRP, demonstraram haver modificação destes parâmetros quando comparados às mensurações de base. Houve modificação significativa para o fator de crescimento endotelial (EGF) e citocina ligante 2 (CL-2). Os autores concluem que estes achados podem ter influências sobre a homeostase e as avaliações de *doping* no esporte competitivo.

EVERTS et al. (2006) introduziram a importância da concentração de glóbulos brancos no preparo da TRP. Este processo difere de acordo com os diferentes métodos de obtenção da TRP, tal como a atribuição de uma ou duas etapas de centrifugação. Os autores relatam uma possível influência destes sob a ativação de fatores de crescimento e presença de atividade antimicrobiana. Os autores sugerem que próximas pesquisas possam investigar o papel das TRP como agentes profiláticos de e combate à infecção bacteriana.

BIELECKI et al. (2007), em estudo *in vitro*, confirmaram as propriedades antimicrobianas das TRP em ensaio envolvendo *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Relatam, entretanto, o aumento de atividade bacteriana (pró-infecciosa) em ensaio com *Pseudomonas aeruginosa*. Os autores concluíram que a TRP pode ser útil na prática clínica, aplicada às pseudartroses infectadas.

DOHAN et al. (2009) propuseram uma classificação que abrange os diferentes produtos descritos na literatura como TRP e atualizaram-na em 2014. Dividiram-na em 4 grandes grupos: 1) Plasma rico em plaquetas puro (P-PRP); Plasma rico em plaquetas e leucócitos (L- PRP); 3) Fibrina rica em plaquetas - puro (P-PRF) e 4) Fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF). Para cada um destes produtos, normatizaram a aplicação e potenciais aplicações terapêuticas. Referem que os dois primeiros são os mais próprios para o uso ortopédico, sendo o L-PRP de mais prática obtenção .

HAMMOND et al. (2009), em modelo de lesão muscular murino, verificaram a ação da TRP sobre a expressão de moléculas pró-inflamatórias e responsáveis pela regeneração muscular e recuperação funcional. Os autores relatam diferenças na expressão de moléculas pró-

miogênese, mais pronunciadas no grupo que sofreu lesão mais profunda (maior dano muscular). Os autores concluem que a TRP diminui o tempo de recuperação pós lesão muscular, e que são mais efetivas para lesões de maior magnitude. Outrossim, por ser seguro, a TRP pode ser útil para atividade clínica.

MISHRA et al. (2012) propuseram um método de classificação dos produtos de TRP, que engloba sua utilização exclusiva na medicina do esporte. Nesta, o autor leva em conta a presença ou não de glóbulos brancos e a sua ativação. Particularmente, seguem os mesmos parâmetros descritos por DOHAN et al. (2009), incluindo os subgrupos: A (mais que 5 vezes a concentração basal de plaquetas) e B (menos que 5 vezes a concentração basal de plaquetas).

DE LONG et al. (2012) propuseram o sistema PAW (*platelets, activation, white cells*). Também é direcionada ao uso ortopédico, e se organiza sobre um sistema de letras e números. Leva em consideração o número absoluto de plaquetas, método de ativação e presença de glóbulos brancos. A classificação é muito semelhante às propostas, sem a inclusão de novos parâmetros.

MAZZOCA et al. (2012) avaliaram os diferentes métodos disponíveis para a obtenção da TRP, com coleta de sangue de participantes voluntários. Em sua análise, consideraram os estudos que apresentavam obtenção em fase única e fase dupla (2 fases de centrifugação). Os métodos que utilizam fase única são comercialmente disponíveis, enquanto que os de fase dupla não necessitam obrigatoriamente de kit específico e são mais baratos e disponíveis. Os autores concluíram que há uma variação importante interindivíduos, e demonstram que os métodos de fase única são

adequados e equivalentes aos de dupla fase, que eram creditados como os que mais concentram as plaquetas e seus produtos.

WASTERLAIN et al. (2012) avaliaram os efeitos do plasma rico em plaquetas sobre a circulação sanguínea sistêmica, com especial foco sobre possíveis substâncias otimizadoras da performance atlética (consideradas como responsáveis por *doping* atlético). Para tal, monitoraram por meio de ensaio ELISA: hormônio do crescimento, IGF-1, IGFBP-3, fator de crescimento de fibroblastos (bFGF ou FGF-2), VEGF e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF-BB). No estudo, realizaram a aplicação de L- PRP intra-tendíneo e associaram-na às coletas sanguíneas seriadas até 96 horas da aplicação. Houve a comparação dos fatores de crescimento basais *versus* pós aplicação. Os resultados demonstraram o aumento de alguns destes fatores (IGF-1, IGF, VEGF, FGF), que são ergogênicos - portanto, proibidos pelas confederações atléticas.

BOSWELL et al. (2014) conduziram um estudo laboratorial com espécimes tendíneas de equinos. Verificaram, em preparados de TRP com proporções diferentes de plaquetas e leucócitos, se a influência da concentração destes elementos altera a expressão de moléculas pró-inflamatórias (tais como, PDFG, TNF, IL-1 e TGF) e pró-síntese de matriz extracelular (tais como, precursores do colágeno, metaloproteinases e IL-1). Em todos preparados de TRP, a concentração de leucócitos já era baixa, pois os autores são tributários que a concentração de leucócitos é mais deletéria que benéfica para o ambiente de regeneração tecidual. Os autores concluíram que mais importante que aumentar a concentração de plaquetas é controlar a presença de leucócitos.

DI MAURO et al. (2014), verificaram a influência da TRP na expressão de moléculas que favorecem a regeneração tecidual em modelo animal murino de lesão muscular. Os autores observaram o aumento da expressão moléculas pró-inflamatórias, tais como IL-1 e TGF- $\beta$ 1, assim como ativação de vias secundárias ligadas à miogênese. Nestes estudos, os autores verificam a plausibilidade biológica do uso da TRP em lesões musculares, que podem ser traduzidas para prática clínica.

OH et al. (2015) replicaram os objetivos do estudo realizado por MAZZOCCA et al. (2012). Os autores comparam cinco métodos de preparo da TRP, dos quais dois eram métodos manuais de extração (uma e duas centrifugações) e três kits comercialmente disponíveis. Os autores avaliaram a composição celular de cada método de preparo, associada à avaliação da cinética das citocinas, no que tange ao tempo de liberação das mesmas pós-preparo e ativação. Os autores concluíram que os métodos de dupla centrifugação resultam em maior concentração de plaquetas, entretanto, a concentração e ativação das citocinas não sempre proporcional a concentração plaquetária.

#### **4.2. Estudos clínicos pioneiros em ortopedia**

LOWERY et al. (1999) utilizaram TRP associada à hidroxiapatita coralina como adjuvante em cirurgia de artrodese da coluna lombar. A amostra consistia de 39 pacientes. Para a análise, foram considerados 19 pacientes – que já apresentavam, pelo menos, 6 meses de seguimento. Os autores relatam bons resultados, entretanto, alertam que somente estudos controlados podem verificar o real benefício da TRP associada à hidroxiapatita.

SANCHEZ et al. (2003) realizaram o primeiro estudo comparativo, entretanto, retrospectivo. Neste estudo, 50 pacientes foram submetidos à reconstrução do LCA com aplicação de TRP *versus* 50 pacientes que foram submetidos ao tratamento artroscópico padrão sem TRP. Neste estudo, não houve qualquer tipo de avaliação funcional validada, sendo baseado em complicações verificadas em prontuários e radiografias após o primeiro mês de seguimento. Os autores relatam que o processo inflamatório e aspectos radiográficos melhoraram com o uso da TRP, assim como houve a ocorrência de menor taxa de complicações

MISHRA et al. (2006) realizaram estudo comparativo com 20 pacientes com epicondilite lateral do cotovelo. A intervenção consistia em TRP *versus* anestésico local com vasoconstritor (bupivacaína e adrenalina). Os autores mensuraram o *Mayo elbow score* e a Escala visual analógica, nos quais substancial melhora no grupo TRP foi verificada, quando comparada ao controle. No seguimento final de 2 anos, relataram 93% de melhora da dor .

RANDELLI et al. (2008) avaliaram os resultados da aplicação de TRP conjuntamente ao reparo artroscópico de lesões do manguito rotador em 14 pacientes. Nesta série de casos, os autores avaliaram escores funcionais (*Constant* e *UCLA*) e dor. No seguimento final de 2 anos, e sem grupo de comparação, os autores apontam melhora do escores funcionais e de dor, julgando seus resultados como excelentes.

SANCHEZ et al. (2007), em série de casos com grupo controle concorrente, pesquisaram o efeito da TRP sobre o reparo do tendão calcâneo em 12 pacientes. Os autores avaliaram escores funcionais, tempo de retorno ao esporte e critérios ultrassonográficos. Os parâmetros

mensurados foram amplamente favoráveis a TRP, com retorno mais precoce a função e coto de cicatrização mais exuberante (SANCHEZ et al., 2007).

SANCHEZ et al. (2008) aplicaram TRP em 60 pacientes com osteoartrite dos joelhos. Como controle, 30 destes foram submetidos à terapia similar com ácido hialurônico. Os autores relatam que, após 5 semanas de acompanhamento, os escores funcionais (*WOMAC*) e de dor foram diferentes entre os grupos, favorecendo a TRP.

SILVA & SAMPAIO (2009) avaliaram os resultados de duas coortes (com ou sem aplicação de TRP) de pacientes (40 pacientes) submetidos à reconstrução do LCA com tendões flexores. Avaliaram, por meio de RNM a integração enxerto-osso ao final de 3 meses. Os autores relatam não haver diferença entre os dois grupos .

KON et al. (2009) avaliaram uma série de casos prospectiva de 20 pacientes submetidos à aplicação de TRP para tendinopatia patelar. Os autores utilizaram o escore de *Tegner*, escala visual analógica e o *Short form 36* ao seguimento final de 6 meses. Os pacientes resultaram em melhora dos escores funcionais, dor e qualidade de vida.

GAWEDA et al. (2010) avaliaram os resultados em 14 pacientes (15 tendões) com tendinopatia não insercional do calcâneo. Foram avaliados os escores de AOFAS, VISA-A e critérios ultrassonográficos. Para todos os parâmetros, houve benefício da utilização da TRP.

RADICE et al. (2010) realizaram estudo clínico prospectivo e não randomizado comparando a aplicação da TRP com adjuvante à reconstrução do LCA *versus* não aplicação. Ocorreu grupo controle que realizou a reconstrução sem a aplicação de TRP. Os autores apresentaram

como desfecho primário a avaliação da maturação do enxerto por meio de um escore que avaliava, ao longo de 1 ano, as características da porção intra-articular do tendão (intensidade do sinal, homogeneidade/heterogeneidade). Os autores concluem que a aplicação da TRP à reconstrução diminui o tempo de maturação do tendão - que ocorre em menos da metade do tempo (48%) do grupo no qual não se aplicou a TRP.

FERRERO et al. (2012) realizaram aplicação da TRP com auxílio de ultrassonografia em uma série de casos prospectiva de 48 atletas (competitivos e amadores) com tendinopatias do calcâneo e patelar. Os autores mensuram desfecho funcional ( escore VISA) e também avaliaram as características do tendão (espessura, vascularização e áreas hipoeecóicas) no seguimento. Outrossim, avaliaram a efetividade do uso do ultrassom como auxiliar à aplicação da TRP. Concluíram que, no seguimento de 6 meses, houve melhora dos escores funcionais de VISA, assim com a ausência de efeitos adversos. Os autores sinalizam que a TRP é efetiva e é uma opção minimamente invasiva para o tratamento das condições supra. Ressaltam que se tratam de resultados preliminares, que devem ser confirmados por estudos comparativos.

### **4.3. Ensaios Clínicos Randomizados**

ORREGO et al. (2008) realizaram 53 reconstruções do LCA com enxerto dos tendões semitendíneo e grácil. No estudo houve quatro grupos de alocação, dos quais em dois deles havia a aplicação da TRP, a saber: reconstrução habitual, reconstrução habitual associada à TRP, reconstrução habitual associada à colocação de plugue ósseo junto ao túnel, reconstrução habitual com colocação de plugue ósseo e TRP. Os desfechos foram



mensurados em 3 e 6 meses, e consistiram de desfecho clínico (score IKDC) e de RNM (integração do enxerto). Os autores concluem que a TRP contribuiu para a maturação do enxerto, enquanto que os plugues ósseos preveniram o alargamento dos túneis.

EVERTS et al. (2008) recrutaram pacientes com síndrome do impacto do ombro, a partir dos quais realizou-se descompressão cirúrgica aberta com ou sem a aplicação de TRP. A amostra consistia de 40 pacientes que foram seguidos por 3 meses. Os autores concluem que, a despeito do curto tempo de seguimento, a TRP empregada resultou em melhora dos escores de dor e resultou em retorno mais precoce a função (EVERTS et al., 2008).

VALENTI et al. (2009) avaliaram comparativamente os resultados da reconstrução do LCA com enxerto do ligamento da patela, com ou sem a aplicação de TRP. Os autores realizaram sua análise final em 12 meses, que consistia em escores de função e dor, análise de imagem (estado do enxerto, posicionamento do túnel/enxerto, integração do enxerto), artrômetro e análises laboratoriais (Proteína C reativa). Relatam não haver qualquer vantagem significativa em favor da TRP. Salientam que o papel da TRP ainda permanece obscura (VALENTI et al., 2009).

DE VOS et al. (2010) realizaram estudo clínico randomizado em pacientes com tendinopatia crônica do calcâneo. As intervenções consideradas foram: placebo (injeção de salina) e a TRP. Houve a inclusão de 54 pacientes e acompanhamento final de 52 meses. A avaliação final demonstrou que a TRP não foi mais efetiva que o placebo para os desfechos de função (score VISA) e dor.

PEERBOOMS et al. (2010) randomizaram 100 pacientes para aplicação de TRP *versus* corticosteróides para o tratamento de epicondilite lateral do cotovelo. Avaliaram os escores DASH e a escala visual analógica no seguimento de 1 ano. Os autores relataram superioridade da TRP nesta comparação para dos desfechos funcionais e de dor.

SCHEPULL et al. (2010) incluíram uma coorte de 30 pacientes com lesão do tendão calcâneo. Foram randomicamente alocados para o reparo aberto do tendão calcâneo com ou sem TRP. Os autores verificaram que, no seguimento de um ano, a TRP não traduz qualquer melhora de função.

VOGRIN et al. (2010), em estudo *quasi* randomizado, compararam os resultados da TRP, tendo como adjuvante a reconstrução do LCA com enxerto de tendão (semitendíneo e grácil). Os pacientes tiveram sua avaliação final em seis meses. Os autores verificaram a estabilidade do joelho por meio de artrômetro (KT-2000), concluindo que a TRP contribui para a estabilidade do joelho pós reconstrução.

CASTRICINI et al. (2011) analisaram os resultados da aplicação de TRP *versus* não aplicação nos reparos artroscópicos de lesões pequenas ou médias do manguito rotador. O seguimento médio dos pacientes consistiu de 16 meses. Os resultados dos 88 pacientes, incluídos e analisados, obedeceram ao princípio de intenção de tratar. Os autores demonstraram que a TRP não é efetiva para os desfechos de função (escore *Constant*) e de ressonância nuclear magnética, quando comparada ao reparo artroscópico sem TRP.

CREANEY et al. (2011) realizaram ensaio clínico com pacientes com epicondilite do cotovelo (lateral e medial). Incluíram pacientes que apresentaram falha do tratamento conservador por 6 meses. Houve a

alocação em dois grupos: aplicação de sangue autólogo e TRP. Ambos os grupos sofreram duas intervenções (duas aplicações no período de um mês). Os autores relataram taxa equivalente de bons resultados e menor taxa de falha de tratamento no grupo TRP. Na falha, em ambos os grupos, os pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico.

RANDELLI et al. (2011) realizaram estudo envolvendo 53 pacientes com lesões completas do manguito rotador. Os pacientes foram submetidos ao reparo artroscópico com ou sem a utilização de TRP como adjuvante. A avaliação final ocorreu em 2 anos. Os autores relatam que os escores funcionais UCLA, SST e Constant favoreceram o grupo TRP, na avaliação de 3 meses. Entretanto, esta tendência não se manteve nos meses subsequentes. Os autores concluíram que houve melhora da dor no primeiro mês de seguimento. Outrossim, que as TRP estavam associadas a melhor cicatrização do reparo, particularmente em lesões de menor tamanho (RANDELLI et al., 2011).

THANASAS et al. (2011) compararam os resultados de duas intervenções que foram randomizadas: TRP e aplicação de sangue autólogo. A amostra consistiu em 29 pacientes, que tiveram a última avaliação no sexto mês pós intervenção. Houve avaliação de função (escore funcional) e dor. Os autores relatam melhora da dor, favorecendo o grupo TRP no curto prazo (seis semanas). Os resultados demonstram que o benefício se perdeu ao longo do seguimento.

ALMEIDA et al. (2012) conduziram estudo envolvendo 27 pacientes com lesão do ligamento cruzado anterior, submetidos à técnica de reconstrução artroscópica e enxertia autóloga com ligamento da patela. No estudo, houve a aplicação da TRP na região doadora do enxerto de

ligamento da patela. O controle consistiu do mesmo procedimento sem a aplicação da TRP. Os pacientes foram seguidos por 6 meses. Os autores relatam benefícios favoráveis a TRP para desfechos de imagem (menor *gap* na área doadora) e melhora da dor no pós-operatório imediato.

CERVELLIN et al. (2012) relatam os resultados de seu estudo clínico envolvendo 40 pacientes submetidos à reconstrução artroscópica do LCA, com ou sem a aplicação de TRP. Trata-se de coorte de atletas envolvidos em atividades de alto nível competitivo. Os autores concluem que a TRP promoveu benefício clínico, com melhora dos escores do questionário VISA.

GUMINA et al. (2012) conduziram um estudo que comparou a efetividade da TRP em 80 pacientes com lesões reparáveis do manguito rotador. Todos os pacientes foram submetidos ao reparo artroscópico da lesão, sendo que o controle consistia em reparo artroscópico habitual sem a aplicação de TRP. Os autores avaliaram escores funcionais e de RNM (escore de *Sugaya*). O seguimento médio deu-se por 13 meses, em média. Os autores concluem que a TRP está associada à melhor qualidade do reparo (avaliação pela RNM). Entretanto, este achado não se traduz em benefício clínico, mensurado pelo escore de Constant.

RODEO et al. (2012) compararam os resultados do reparo artroscópico de lesões do manguito rotador com e sem TRP como adjuvante. A amostra consistiu de 80 pacientes, que foram seguidos por 2 anos. Os autores relatam não haver qualquer benefício da TRP, tanto para desfechos funcionais, quanto para desfechos de imagens.

ANTUNA et al. (2013) relatam os resultados de um estudo clínico piloto com 28 pacientes submetidos ao reparo artroscópico das lesões

maciças do manguito rotador, em seguimento de 2 anos. Os pacientes foram submetidos ao reparo com e sem TRP (controle). Os autores relatam não haver diferenças entre escores funcionais e de taxas de re-rotura entre os grupos, não obstante afirmam sobre a natureza de “piloto” do estudo.

KROGH et al. (2013) avaliaram 40 pacientes com epicondilite lateral, alocados para 3 grupos: TRP, corticóide e salina. Os resultados foram aferidos, de forma completa, aos 3 meses. Os autores concluíram, ao fim de 3 meses, que nem o TRP e nem o corticóide são superiores à injeção com salina. Relatam uma diminuição da dor e de parâmetros inflamatórios (ultrassom *doppler*) no grupo corticóide, na avaliação de 1 mês.

VADALÀ et al. (2013) realizaram uma reconstrução artroscópica do LCA em 40 pacientes, com seguimento médio de 14,7 meses. Comparam a reconstrução com e sem TRP, para desfecho de imagem (alargamento dos túneis ósseos) e escores funcionais (*Tegner, Lysholm e IKDC*). Os autores concluem que não há benefício do uso da TRP para os desfechos de interesse do estudo.

WASTERLAIN et al. (2013) realizaram um estudo comparativo em pacientes com tendinopatia do patelar. Os 23 pacientes foram alocados para dois grupos: TRP ou agulhagem seca. Ambos os procedimentos foram assistidos por radiologista com especialização. Em 6 meses, os autores avaliaram escores funcionais (*VISA, Tegner, Lysholm*), dor (*Eva*) e qualidade de vida (*SF-12*). Concluíram que a TRP apresenta benefício no curto prazo, que, entretanto, não se mantém ao longo do seguimento (avaliação em 26 semanas).

MALAVOLTA et al. (2014) compararam o reparo artroscópico de lesões do manguito rotador com e sem a aplicação de TRP. Cinquenta e

sete pacientes foram alocados e avaliados pelos escores funcionais de Constant, UCLA. A dor foi avaliada pela EVA, enquanto que as re-roturas por RNM. Os pacientes foram seguidos por 12 meses. Conclui-se que a TRP não é efetiva para melhora da função, assim como não diminui a taxa de re-rotura .

#### **4.4. Outras revisões sobre o tema**

Encontramos três revisões menos abrangentes que contemplam os temas de nossa revisão (CHAHAL et al., 2012; SHETH et al., 2012; TAYLOR, et al., 2011). Esses autores avaliaram, também, critérios funcionais e dor. Grande crítica, comum a todos os estudos, é a inclusão de estudos não randomizados.

CHAHAL et al. (2012) realizaram uma revisão sistemática que avaliou a TRP como procedimento adjuvante pós reparo de lesão do manguito rotador. Incluíram ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte com pelo menos 1 ano de seguimento. Os autores definiram sua hipótese primária de que a TRP não aparenta ser efetiva para parâmetros funcionais e taxa de re-rotura. A análise se baseou em 5 estudos, entre estes, dois ensaios clínicos incluídos nesta tese. Os autores avaliaram a qualidade dos estudos por meio de escala específica (*Detsky*). Os resultados relevaram que não houve benefício da TRP para os desfechos de interesse. As análises de subgrupos identificaram menor taxa de re-rotura no grupo TRP para lesões pequenas e médias. Os autores alertaram, consoantes com os achados desta tese, que a diferenças entre as lesões, técnica cirúrgica (fileira dupla ou não) e método de preparação da TRP são fontes substanciais de heterogeneidade.

SHETH et al. (2012) realizaram revisão abrangente, que analisou TRP para “indicações ortopédicas” e, desta forma, incluíram outras doenças não contempladas nesta tese, como, por exemplo artroplastias do joelho e ombro. Incluíram estudos não randomizados e controles “ativos”, tais como corticosteróides. Incluíram também 33 estudos, dos quais 23 eram randomizados. A avaliação por meio do ferramenta específica (GRADE) resultou baixa qualidade para os estudos, exceto um: a meta-análise demonstrou que a TRP não é efetiva para todas as doenças e análises específicas - inclusive análises de sensibilidade que excluíram os estudos não randomizados. As críticas são confluentes ao descrito por CHAHAL et al. (2012). Estes recomendam estudos com maior número amostral, com o objetivo de detectar diferenças clínicas relevantes.

TAYLOR et al. (2011) incluíram pacientes com lesões tendíneas e ligamentares. Também incluíram estudos não randomizados. Os autores não avaliaram a qualidade dos estudos e não realizaram abordagem meta-analítica. Qualitativamente, concluíram que a TRP não é efetiva. No entanto, relatam potenciais “vantagens” da TRP como recuperação precoce e possibilidade de diminuição de recidivas. Todavia, estas assertivas não ratificadas pelos seus dados.

## **MÉTODOS**



## 5. Métodos

Este estudo alicerça-se sob o método das Revisões sistemáticas sobre tratamento – *Cochrane Collaboration*. As diretrizes para sua condução encontram-se descritas em livro texto próprio (HIGGINS & GREEN, 2011). Este estudo apresenta aprovação do comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – 0414/12 (*Apêndice 1*).

A revisão em questão apresenta chancela do *Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma group*, com sede no Reino Unido e com colaboradores de todo mundo. No Brasil, há suporte do Centro Cochrane do Brasil, cuja sede encontra-se na Universidade Federal de São Paulo – fato este que fortalece a relação entre a *Cochrane Collaboration* e os programas de pesquisa da universidade supramencionada (ATALLAH, 1999).

Devido à relevância e ao impacto do tema nos sistemas de saúde e de pesquisa do mundo todo, este estudo foi contemplado com fomento internacional do governo do Reino Unido, por meio da *National Institute for Health Research agency* (*Apêndice 2*).

Esta revisão apresenta suas motivações, objetivos e métodos delineados em seu protocolo, publicado *a priori*. São frutos desta tese: três artigos publicados em revistas indexadas (*Apêndices 4,5,6*)

### 5.1. Caracterização dos Estudos clínicos

Esta revisão apresenta como substrato de pesquisa os estudos primários (Ensaio clínicos envolvendo seres humanos).

#### Tipos de Estudos

Ensaio clínico comparativo, controlado por randomização ou *quasi-randomização*. Define-se por *quasi-randomizados* os estudos nos quais o método de randomização não é estrito, tais como data do nascimento, data de admissão hospitalar, ou número de registro hospitalar. Os grupos de comparação desta revisão consistem em:

**Intervenção envolvendo Terapia rica em plaquetas (TRP) e co-intervenções (fisioterapia, terapia farmacológica);**

*versus*

**Procedimentos cirúrgicos isolados sem TRP (adjuvante) ou placebo, definidos como: agulhagem seca, aplicação de sangue autólogo ou salina e co-intervenções (fisioterapia, terapia farmacológica).**

Definiu-se como co-intervenção qualquer intervenção secundária ao tempo principal de tratamento, tais como: medicações para alívio da dor e inflamação, imobilizações, terapia para reabilitação.

### **Tipos de Sujeitos de Pesquisa**

Indivíduos (adultos, maiores de 16 anos) com lesões musculotendíneas (agudas e crônicas), tratados de forma cirúrgica (Ex. Técnicas de reparo ou reconstrução) ou conservadora. Tais lesões incluem:

**Traumáticas:** roturas de tendão (calcâneo, manguito rotador), roturas ligamentares (joelho, tornozelo) e lesões musculares.

**Tendinopatias (agudas ou crônicas):** tendinopatias (calcâneo, patelar, epicondilite lateral do cotovelo, manguito rotador).

Não houve restrições referentes aos métodos de diagnóstico ou aos critérios de inclusão dos participantes (adultos) preconizados nos ensaios clínicos.

### **Modalidades de Intervenção**

As modalidades de intervenção são estudos nos quais a TRP é utilizada como tratamento isolado ou como tratamento complementar ou adjuvante, tais como aplicações de TRP pós reparo ou reconstrução cirúrgica. Não houve restrições sobre a dosagem, número de procedimentos/aplicações.

Os estudos que avaliaram somente derivados sanguíneos que não se encaixam como TRP, tais como os normatizados por Dohan (DOHAN et al., 2009) foram considerados como placebo para fins de comparação entre as coortes.

### **Desfechos mensurados**

Os desfechos foram categorizados, para os fins de comparação, de acordo com o seguinte critério:

Curto prazo: até 12 semanas

Médio-prazo: de 12 semanas a 1 ano;

Longo prazo: mais de 1 ano.

### **Desfechos Primários**

**Funcionais:** mensurados por escalas ou questionários subjetivos auto-reportados, tais como:

DASH: Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire (HUDAK et al., 1996); VISA-A: Victorian Institute of Sports Assessment – Achilles questionnaire (ROBINSON et al., 2001); AOFAS: American Orthopaedic Foot and Ankle Society foot questionnaire (KITAOKA et al., 1994) e Constant- Murley shoulder score (CONSTANT, 1987).

**Dor:** mensurada por escalas ou escores subjetivos e/ou auto-reportados), tal como:

VAS: *Visual Analogue Scale VAS* (REVILL et al., 1976).

### **Efeitos Adversos e Complicações:**

Infecção, reações anafiláticas, falha do tratamento.

### **Desfechos Secundários**

#### **Tempo de recuperação:**

Retorno ao esporte; retorno às atividades de vida diária e/ou atividades laborais;

**Qualidade de Vida:** mensurados por escalas ou questionários, tais como:

SF-36: *Short-Form 36 Health Survey* (BRAZIER et al., 1992);

WHOQoL: World Health Organization Quality of life questionnaire (MASTHOFF et al., 2005).

**Necessidade de outro tratamento (Ex. Cirurgia).**

## **Satisfação do paciente.**

## **Recidiva da condição**

### **5.2. Métodos de Busca para a identificação dos estudos**

#### **Buscas Eletrônicas**

Foram realizadas buscas nas bases de dados (Apêndice 3): *Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group Specialised Register*, the *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (The Cochrane Library current issue), MEDLINE (1948 até maio de 2013), EMBASE (1974 até maio de 2013), e LILACS (1982 até maio de 2013). Não houve restrições no que diz respeito ao idioma das publicações. Incluiu-se pesquisa na *Current Controlled Trials* e na *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform* para identificação de estudos em andamento ou estudo recém-finalizados.

Para as buscas na Medline (Ovid – Medline), a estratégia otimizada (HIGGINS & GREEN, 2011) foi combinada com a busca de termos específicos ao tema.

Foi realizada também a busca em fontes não habituais de indexação, tais como bases não acadêmicas, referências de artigos publicados, além de ter-se realizado contato com pesquisadores e/ou expert do assunto, com o objetivo de identificar estudos ou dados relevantes não publicados ou em andamento.

Adicionalmente, realizou-se uma busca eletrônica (últimos 5 anos) em anais de congressos da área, como o SICOT (*Société Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie*), AOSSM (*American*

*Orthopaedic Society for Sports Medicine*) e AAOS (*American Academy of Orthopaedic Surgeons*)

### **Seleção dos Estudos, coleta e análise de Dados**

A decisão da seleção dos estudos a serem incluídos, assim como a posterior extração de dados, foi realizada de forma independente por dois pesquisadores (VYM e MJT). As divergências eram resolvidas consensualmente. Um terceiro pesquisador (JCB) realizou o papel de mediador para as divergências que não foram resolvidas pelos outros dois pesquisadores.

### **5.3. Análise do Risco de Viés (Validade interna dos estudos)**

O risco de viés foi avaliado de forma independente por meio da ferramenta da *Cochrane 'Risk of bias' tool* (HIGGINS & GREEN, 2011). Trata-se de uma ferramenta que auxilia na análise da validade interna dos estudos primários, com enfoque na avaliação dos potenciais erros sistemáticos que podem afetar os ensaios clínicos randomizados, afastando seus resultados da verdade científica. Esta ferramenta consiste em 6 domínios:

1. Geração da sequência de alocação (randomização): avaliação do método pelo qual se realizou a randomização dos grupos de alocação. Métodos baseados em sorteio aleatório (guardados em envelopes opacos e numerados sequencialmente são considerados como padrão ouro). Esta etapa pode ou não ter auxílio de método informatizado;

2. Segredo de alocação: avaliação de como os pesquisadores ocultaram do interventor ou do sujeito de pesquisa o grupo de alocação (intervenção) ao qual ele será submetido;

3. Mascaramento dos participantes e assistentes de pesquisa: avaliação de como os pesquisadores ocultaram do avaliador dos desfechos ou do sujeito de pesquisa a intervenção à qual ele foi submetido;

4. Resultados incompletos: verificação de como os autores lidaram com dados incompletos, como os resultantes de perda de seguimento;

5. Divulgação seletiva dos resultados: verificação de divergências entre os desfechos previstos no protocolo prévio e estudo publicado. A ausência de protocolo gera menor confiança neste domínio. A omissão ou ausência de desfechos como efeitos adversos e escores funcionais dificilmente se justifica;

6. Outros vieses (performance): diferenças entre o período de seguimento entre os grupos de alocação, diferenças entre co-intervenções;

Adicionalmente, foram realizadas outras análises de qualidade, particulares ao tema: tamanho amostral e validade/validação do método de obtenção da TRP. Cada domínio foi avaliado e graduado em alto, baixo ou incerto risco de viés. Justificativas ponto a ponto ratificaram as avaliações

#### **5.4. Mensuração do Efeito do tratamento e Manejo das variáveis**

Todas as medidas são acompanhadas com seu intervalo de confiança de 95%. Para medidas dicotômicas, a razão entre os riscos absolutos entre as coortes foram sintetizadas conjuntamente ao seu intervalo de confiança

de 95%. Essa medida de desfecho denomina-se risco relativo ou razão de riscos.

Quando diante de variáveis quantitativas ou contínuas, obteve-se a diferença entre as médias, associada ao seu intervalo de confiança de 95%. Quando diante de medidas (como escalas) com diferentes graus de magnitude, utilizou-se a diferença padronizada entre as médias para fins de comparação entre os diferentes métodos de tratamento. Para todas as análises refutou-se a hipótese de nulidade quando alfa ( $\alpha$ ) menor que 0,05.

Previa-se o uso das medidas: NNTB's (número necessário para promover benefício) e os NNTD's (número necessário para promover dano), juntamente com seus intervalos de confiança.

### **Unidade de Análise**

Todos os indivíduos incluídos nestes estudos, que foram alocados por método randomizado, foram considerados, para fins de meta-análise, como unidade única de randomização (o sujeito de pesquisa fornecerá ao estudo apenas uma medida de desfecho, por desfecho mensurado).

Se houvesse a presença de randomização distinta da individual (Ex. Randomização em bloco), optar-se-ia por considerar obter os dados primários com os autores ou considerar o bloco de alocação como uma única unidade de dados. Adicionalmente, análises repetidas e subsequentes de mesma coorte seriam incluídas uma única vez, assim como intervenções seriadas ao longo do período de avaliação.

### **Manejo da perda de dados**



Realizou-se contato com os autores dos estudos primários para solicitação de dados ausentes ou incompletos, como o número de participantes, número de perdas durante o seguimento, médias, medidas de dispersão (desvio padrão, erro padrão da média), número de determinados eventos ou desfechos clínicos. Se houvesse insucesso na obtenção, foi realizada a análise dos dados disponíveis utilizando a premissa de que a perda de dados se deu de forma aleatória, ou seja, pressupondo as perdas como equivalentes e balanceadas em todos os grupos de alocação.

Se fosse identificada uma perda elevada de dados, em especial quando relacionada a um estudo clínico específico, previu-se a condução de uma análise de sensibilidade, com o objetivo de explorar o efeito da presença da inclusão destes dados na meta-análises.

### **5.5. Métodos de Meta-síntese**

Os resultados dos estudos primários foram agrupados em abordagem meta-analítica utilizando o *Mantel-Haenzel fixed-effects model* como o padrão. Quando a diferença padronizada entre as médias como medida-resumo era utilizada, o *Mantel-Haenzel random-effects model* foi o de escolha. Também foi utilizado o *random-effect model* quando na presença de heterogeneidade inexplicável entre os estudos. Este julgamento foi realizado individualmente e se baseou em três fatores: avaliação visual do gráfico floresta, análise inferencial da heterogeneidades (Estatística  $I^2$ ) e subsequente análise de sensibilidade.

Os dados dos estudos individuais, tabulados e submetidos à meta-síntese, foram resumidos por meio de gráficos floresta, que contemplam: médias e medidas de dispersão dos estudos individualmente expostos;

somatória dos estudos primários atrelada ao intervalo de confiança - que é a medida resumo da meta-análise.

A linha da ausência de efeito é o parâmetro para a determinação da direção do efeito, assim como permite verificar a significância estatística dos dados imputados. É também exposta no gráfico a análise inferencial oriunda do método de *Mantel –Haenzel* (M-H) e da heterogeneidade.

### **5.6. Análise da Heterogeneidade e Viés de Publicação**

A avaliação da heterogeneidade entre os estudos foi realizada conjuntamente à meta-análise. Para os fins de determinar heterogeneidade, utilizou-se de métodos gráficos: magnitude e direção do efeito do tratamento, medidas de dispersão (desvio padrão, intervalo de confiança) no gráfico floresta e métodos inferenciais de análise da heterogeneidade (Estatística  $I^2$ ). Para os fins deste estudo, considerou-se alta heterogeneidade quando  $I^2 > 75\%$ .

Se após a análise estudo a estudo, ainda não fosse possível verificar a causa da heterogeneidade, a opção de não realizar a meta-análise era prevista, e os resultados seriam apresentados de forma narrativa, assim como seus sumários seriam expostos em tabelas.

### **5.7. Análises de Subgrupos**

A análise de subgrupos foi realizada com o objetivo de explorar as diferenças entre os efeitos estimados e as diversas subpopulações ou subgrupos, a saber:

**a) Agrupamento dos estudos pela condição clínica, tais como:**

- Lesões do manguito rotador, lesões do ligamento cruzado anterior, tendinopatia do tendão calcâneo,
- Lesões musculares e tendíneas;

**b) Agrupamento pelo tipo de tratamento:**

- TRP como método principal de tratamento: denominado grupo “tendinopatia”,
- TRP como método adjuvante ao principal (cirurgia): denominado grupo “adjuvante”.

**5.8. Análise de Sensibilidade**

Na presença de um número suficiente de estudos, foi realizada uma análise de sensibilidade com o objetivo de excluir os estudos com riscos elevados de viés: viés de seleção e de detecção. Desta forma, foi possível identificar se a presença destes erros sistemáticos alteram o resultado final da meta-análise.

## **RESULTADOS**

## 6. Resultados

Este estudo incluiu estudos identificados até maio de 2013. As seguintes bases de dados foram responsáveis pela identificação de 256 referências potencialmente elegíveis: *Cochrane bone, joint and muscle trauma group specialized register* (6 referências); *Cochrane central register of controlled trials* (26 referências); *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline)*, via *Ovid* ( 98 referências); *Excerpta Medica database (EMBASE)*, via *Ovid* (99 referências); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (*Lilacs*), via Bireme/OPAS/OMS (7 referências); *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform* (15 referências) e *Current Controlled Trials* (5 referências). Foram encontrados estudos (3 referências) provenientes de outras fontes (literatura cinza) – anais de congressos e procura ativa nas referências dos estudos identificados inicialmente.

A avaliação das referências identificaram 39 estudos potencialmente elegíveis, os quais foram avaliados na íntegra. Resultou-se na inclusão de 19 estudos (ALMEIDA et al., 2012; ANTUNA et al., 2013; CASTRICINI et al., 2011; CERVELLIN et al., 2012; CREANEY et al., 2011b; DE VOS et al., 2010; EVERTS et al., 2008; GUMINA et al., 2012; KROGH et al., 2013; MALAVOLTA et al., 2013; ORREGO et al., 2008; RANDELLI et al., 2011; RODEO et al., 2012; SCHEPULL et al., 2011; THANASAS et al., 2011; VADALÀ et al., 2013; VALENTÍ et al., 2009; VOGRIN et al., 2010; WASTERLAIN et al. 2013). Quatro estudos foram excluídos por se tratarem de estudos não randomizados (FERRERO et al., 2012; FIGUEROA et al., 2010; RADICE et al., 2010; SILVA & SAMPAIO, 2009). Dezesseis estudos são pesquisas em andamento. Descrições na

forma de tabelas, caracterizando todos os aspectos primordiais ao entendimento dos estudos incluídos e em andamento estão dispostas na parte final desta sessão de resultados.

O fluxograma (**Figura 1**) ilustra os resultados da busca:

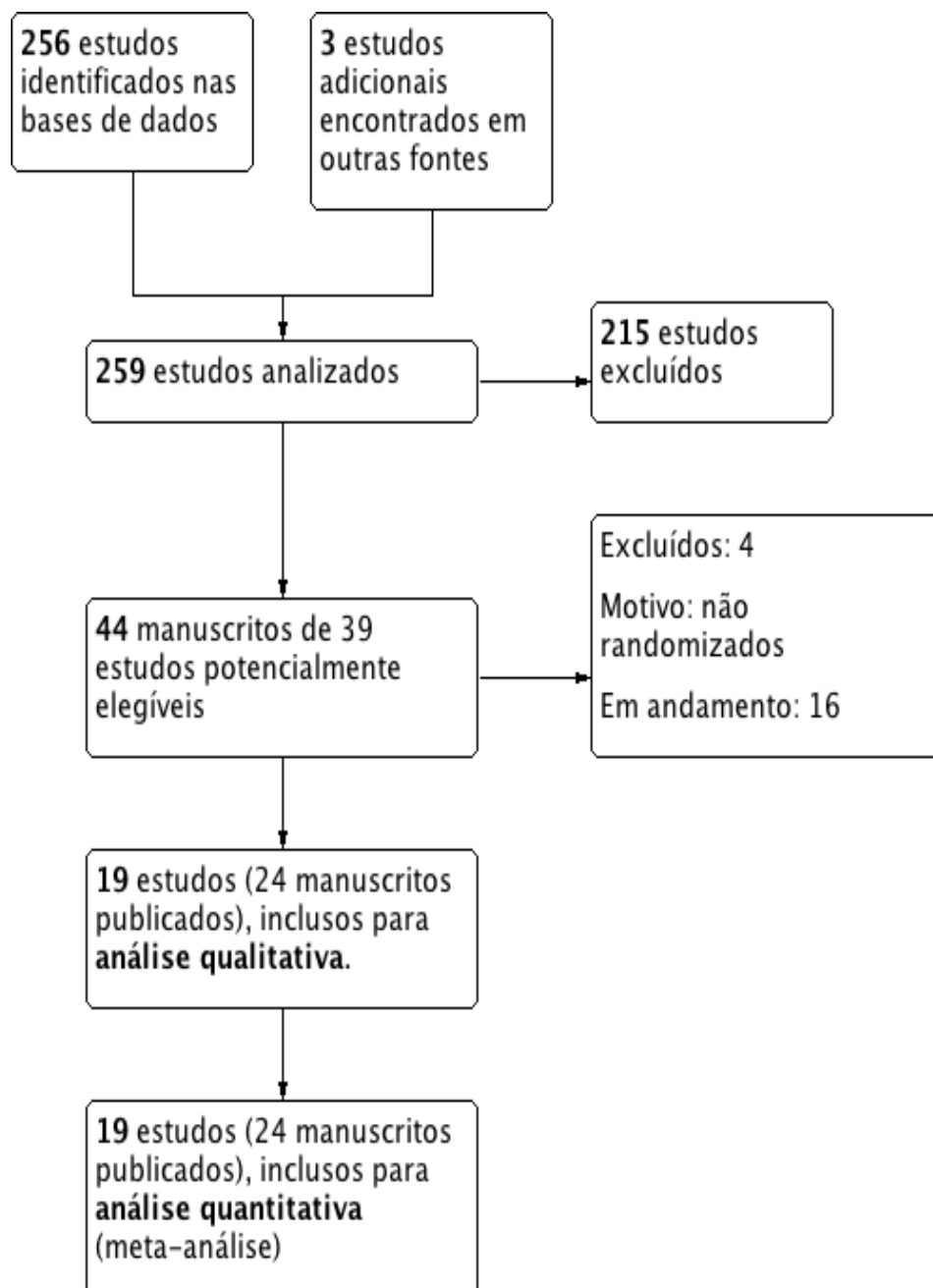


Figura 1: Fluxograma da revisão sistemática – Avaliação, inclusão e exclusão dos estudos.

### **6.1. Estudos Incorporados à revisão**

Características individuais dos 19 estudos estão descritas no final desta seção de resultados. O estudo de DE VOS et al. resultou em 3 publicações (DE JONGE et al., 2011; DE VOS et al., 2010; DE VOS et al., 2011). Os resultados dos estudos de MALAVOLTA et al (2014). e WASTERLAIN et al (2013). foram obtidos anteriormente à publicação – através de contato direto com os autores (WASTERLAIN et al., 2013; MALAVOLTA et al., 2014). ANTUNA et al. (2013) forneceu dados adicionais quando solicitado.

#### **Delineamento Metodológico dos estudos**

Dezessete estudos foram classificados como randomizados e 2 estudos como *quasi*-randomizados (ORREGO et al., 2008; VOGRIN et al., 2010). A maioria dos estudos foram conduzidos entre 2005 e 2013. Nove estudos apresentavam protocolo prévio à publicação (ALMEIDA et al., 2012; ANTUÑA et al., 2013; CASTRICINI et al., 2011; DE VOS et al., 2010; GUMINA et al., 2012; KROGH et al., 2013; MALAVOLTA et al., 2013; RODEO et al., 2012; WASTERLAIN et al. 2013).

Os métodos de randomização estão claramente descritos para os estudos, exceto para 3 destes (CERVELLIN et al., 2012; CREANEY et al., 2011; VADALÀ et al., 2013). A maioria dos estudos não apresentava método pleno de mascaramento e/ou relatava de forma incompleta o método de mascaramento. O mascaramento ocorreu de forma adequada (avaliadores e pacientes) em 11 estudos (ANTUNA et al., 2013; CREANEY et al., 2011; DE VOS et al., 2010; EVERTS et al., 2008; KROGH et al., 2013; MALAVOLTA et al., 2013; RANDELLI et al., 2011;

RODEO et al., 2012; SCHEPULL et al., 2011; VADALÀ et al., 2013; WASTERLAIN et al., 2013). A quantificação da concentração de plaquetas e/ou seus produtos foi realizada por 10 dos estudos (ALMEIDA et al., 2012; CREANEY et al., 2011; EVERTS et al., 2008; GUMINA et al., 2012; KROGH et al., 2013; MALAVOLTA et al., 2014; SCHEPULL et al., 2011; THANASAS et al., 2011; VALENTÍ NÍN et al., 2009; VOGRIN et al., 2010). Detalhes estudo a estudo estão descritos nas tabelas no fim desta seção.

### **Local da Realização dos estudos**

Estudos realizados em diversas localizações geográficas, especialmente:

Europa: Itália, 5 estudos (CASTRICINI et al., 2011; CERVELLIN et al., 2012; GUMINA et al., 2012; RANDELLI et al., 2011; VADALÀ et al., 2013); Espanha, 2 estudos (VALENTÍ et al. 2009; ANTUÑA et al. 2013); Holanda, 2 estudos (EVERTS et al., 2008; DE VOS et al., 2010); Dinamarca, 1 estudo (KROGH et al. 2013); Grécia, 1 estudo (THANASAS et al. 2011); Reino Unido, 1 estudo (CREANEY et al. 2011); Eslovênia, 1 estudo (VOGRIN et al. 2010); Suécia, 1 estudo (SCHEPULL et al. 2011).

Américas: Brasil, 2 estudos (ALMEIDA et al., 2013; MALAVOLTA et al., 2014); Chile, 1 estudo (ORREGO et al., 2008); e Estados Unidos da América, 2 estudos (RODEO et al., 2012; WASTERLAIN et al., 2013). Todos estes estudos foram realizados em cento único.



### **Tamanho da Amostra**

Esta revisão incluiu 1088 pacientes, havendo perda de 59 destes durante o seguimento. O tamanho das amostras dos estudos variou de 23 (WASTERLAIN et al., 2013) a 150 (CREANEY et al. 2011). Um dos estudos apresentou perda substancial de seguimento após o terceiro mês: 27 dos 40 pacientes (KROGH et al, 2013). Para os fins desta revisão, os dados de KROGH et al., (2013) subsequentes ao terceiro mês não foram computados, pelo potencial viés que representa (viés de atrito).

### **Participantes**

Os participantes desta revisão sistemática variaram de acordo com suas características demográficas e refletem a presença de diversas doenças englobadas. Dois grupos mais homogêneos foram identificados: 1. Populações com indivíduos jovens que convergem para doenças correlatas às atividades desportivas: lesão ligamentar do joelho, epicondilite do cotovelo, tendinopatia patelar, tendinopatia e rotura do tendão calcâneo; 2. Populações com indivíduos mais idosos, doenças de espectro degenerativo: síndrome do impacto do ombro e doenças do manguito rotador (tendinopatia e rotura). A maioria dos estudos incluiu homens. Entretanto, para as condições roturas do manguito rotador, epicondilite lateral do cotovelo e tendinopatia do calcâneo, a proporção entre homens e mulheres foi similar. A maioria dos estudos não relata a proporção dos participantes que realizavam atividades desportivas prévias. Os estudos relativos roturas do LCA e tendão calcâneo foram aqueles que melhor relataram esta relação, pelo nexos entre a condição e o esporte. Três estudos relataram algum nível de atividade física em sua população (CERVELLIN et al., 2012; DE VOS, et al., 2010; SCHEPULL et al., 2011). CERVELLIN et al.

(2012) relatou os participantes do seu estudo estavam em um “alto nível” de atividade esportiva. A descrição estudo a estudo, incluindo idade, gênero e hábitos esportivos encontra-se no fim dessa seção.

### **Doenças e intervenções**

As doenças incluídas nesta revisão foram divididas em 7 categorias: roturas do manguito rotador, síndrome do impacto do ombro, epicondilite do cotovelo, lesão do ligamento cruzado anterior, tendinopatia patelar, rotura do tendão calcâneo e tendinopatia do calcâneo. Apesar de fazer parte do espectro desta revisão, não foram identificados estudos sobre lesões musculares/entorses. Um escrutínio das modalidades de intervenção com TRP e seus controles estão dispostos no fim desta seção.

#### **6.2. Lesões do manguito rotador (reparo cirúrgico)**

Seis estudos avaliaram a efetividade da TRP como adjuvante ao reparo do manguito rotador quando comparado ao placebo (reparo habitual sem aplicação de TRP) (ANTUNA et al., 2013; CASTRICINI et al., 2011; GUMINA et al., 2012; MALAVOLTA et al., 2013; P. RANDELLI et al., 2011; RODEO et al., 2012). Três destes estudos incluíram pacientes lesão completa do manguito rotador (ANTUNA et al., 2013; P. RANDELLI et al., 2011; RODEO et al., 2012). Três estudos incluíram pacientes com lesões extensas do manguito rotador (GUMINA et al., 2012; E. A. MALAVOLTA et al., 2014). Um estudo incluiu lesões pequenas e moderadas (CASTRICINI et al. 2011). A maioria dos estudos avaliou as condições clínicas e estratificou-as por meio de exame clínico e avaliação por ressonância nuclear magnética. Em todos os estudos a TRP foi aplicada

durante ou imediatamente após o reparo artroscópico (TRP aplicada pelo portal, sob a visualização do artroscópio). Nestes estudos, houve a presença de kit específico para a preparação da TRP. Em três estudos a matriz de TRP (gelificada) foi aplicada após reparo com âncora de sutura, houve subsequente direcionamento da TRP pelo portal. Também, em três estudos, a TRP foi aplicada por meio de seringa e agulha (ANTUNA et al., 2013; MALAVOLTA et al., 2014; RANDELLI et al., 2011). Em todos os estudos houve única aplicação, todas antes do fechamento da ferida operatória.

### **6.3. Síndrome do impacto do ombro**

O estudo de EVERTS et al. (2008) considerou aplicação de TRP após decompressão de síndrome do impacto do ombro (EVERTS et al., 2008). Considerou-se a decompressão sem TRP como controle. Os cirurgiões aplicaram TRP por meio de injeção no espaço subacromial após decompressão aberta, enquanto que a TRP foi aplicada intracapsularmente, após o fechamento do plano muscular do deltóide e do subcutâneo. Houve também a aplicação de TRP, em pequena quantidade (3 mL) no subcutâneo.

### **6.4. Epicondilite Lateral**

Foram incluídos 3 estudos sobre epicondilite lateral e aplicação de TRP na origem dos tendões extensores do punho, guiada por ultrassonografia (CREANEY et al., 2011; KROGH et al., 2013; THANASAS et al., 2011). Houve variação interestudos entre o tempo do início dos sintomas e a aplicação da TRP.

CREANEY et al. (2011) incluíram pacientes com pelo menos seis meses de sintomas, e que foram tratados com fisioterapia, sem êxito. KROGH et al. (2013) e THANASAS et al. (2011) incluíram pacientes com pelo menos 3 meses de sintomas e permitiram que pacientes que realizaram outros tratamentos participassem da coorte. Os estudos não relataram se os pacientes realizavam atividades esportivas prévias.

CREANEY et al. (2011) descrevem que realizaram a intervenção com a assistência de radiologista e que houve 2 aplicações em um intervalo de 1 mês. Nos estudos de CREANEY et al. (2011) e THANASAS et al. (2011), o grupo controle consistia em aplicação de sangue autólogo. Já em KROGH et al. (2013), utilizou-se agulhagem seca como controle. No estudo de CREANEY et al. (2011) não houve relato da utilização de kit específico e validado para obtenção de TRP.

## **6.5. Ligamento cruzado anterior**

### **Área doadora do Enxerto**

Em pacientes com lesão do ligamento cruzado anterior, submetidos à reconstrução do LCA, ALMEIDA et al. (2012) e CERVELLIN et al. (2012) aplicaram TRP sobre a área doadora do enxerto com o objetivo de diminuir a morbidade local. Ambos os estudos utilizaram enxerto composto: osso-ligamento da patela-osso. A aplicação da TRP ocorreu após a retirada do enxerto e antes do fechamento da ferida operatória da área doadora. O controle destes estudos consistiu na técnica habitual e idêntica, sem a aplicação de TRP. As co-intervenções foram semelhantes entre os grupos de alocação para evitar viés de performance.

### **Reconstrução do LCA: TRP como adjuvante**

Quatro estudos utilizaram a TRP na reconstrução artroscópica do ligamento cruzado anterior (ORREGO et al., 2008; VADALÀ et al., 2013; VALENTÍ NÍN et al., 2009; VOGRIN et al., 2010). Todos os estudos, exceto o de VALENTÍ NÍN et al. (2009) utilizaram os tendões flexores (semitendíneo e grácil) como enxerto. VALENTÍ NÍN et al. (2009) utilizaram enxerto de ligamento da patela. Na totalidade dos estudos, a intervenção controle consistia na reconstrução padrão do LCA sem TRP. ORREGO et al. (2008), VALENTÍ NÍN et al. (2009) e VALDALÀ et al. (2013) aplicaram TRP no tendão antes de sua inserção nos túneis ósseos. Nestes estudos, os autores aguardavam a formação do coágulo de TRP antes do posicionamento do enxerto. Adicionalmente, houve a colocação de TRP junto aos túneis ósseos, com o auxílio do artroscópio. Uma exceção ocorreu no estudo de VOGRIN et al. (2010), que relata a aplicação de TRP somente após o posicionamento do enxerto.

#### **6.6. Tendionopatia patelar**

WASTERLAIN et al. (2013) compararam a aplicação de TRP guiada por ultrassom. O agulhamento seco foi considerado como controle. Neste estudo houve a utilização de kit específico para obtenção de TRP. As co-intervenções, semelhantes, consistiam em programa de exercícios de excêntricos com 5 etapas.

#### **6.7. Tendinopatia crônica do Calcâneo**

DE VOS et al. (2010) avaliaram a efetividade da TRP em pacientes com tendinopatia crônica do calcâneo. Utilizaram a injeção de solução

salina como controle. Um médico com familiaridade com as técnicas ultrassonográficas realizou as aplicações em 5 pontos distintos do tendão. Este interventor desconhecia a intervenção que realizava (mascaramento do interventor), sendo que, após a aplicação, os pacientes eram submetidos à reabilitação com programa de exercícios excêntricos.

### **6.8. Rotura aguda do tendão calcâneo**

O estudo de SCHEPULL et al. (2010) comparou a aplicação intraoperatória de TRP após reparo aberto. Houve aplicação no local do reparo e também após o fechamento, transdermicamente. O reparo habitual sem TRP foi considerado como controle. Este estudo utilizou-se de contas de tântalo para a mensuração de características físicas após o reparo (módulo de elasticidade), empregando um método radiológico específico (análise radiográfica estereofotogramétrica).

### **6.9. Estratificação pelo tipo de modalidade de tratamento**

Os estudos foram agrupados, para os fins da revisão de acordo com a modalidade de tratamento. Considerou-se como: “TRP para tratamento para tendinopatias” e “TRP como método adjuvante ao tratamento cirúrgico” (grupo adjuvante). Os estudos nos quais a aplicação de TRP foi considerada tratamento principal foram inclusos no primeiro grupo (grupo tendinopatia). Os estudos em que houve intervenção cirúrgica (reparo ou reconstrução) foram enquadrados no segundo grupo.

#### **Grupo tendinopatia:**

Epicondilite lateral: CREANEY et al. (2011), THANASAS et al. (2011), KROGH et al. (2013).

Tendinopatia patelar: WASTERLAIN et al. (2013).

Tendinopatia crônica do calcâneo: DE VOS et al. (2010).

### **Grupo Adjuvante:**

Rotura tendões do manguito rotador (reparo artroscópico): ANTUNA et al. (2013), CASTRICINI et al. (2011), GUMINA et al. (2012), MALAVOLTA et al. (2013), RANDELLI et al. (2011); RODEO et al. (2012).

Síndrome do impacto do ombro: EVERTS et al. (2008).

Reconstrução do LCA: ALMEIDA et al. (2012), CERVELLI et al. (2012), ORREGO et al. (2008), VADALÀ et al (2013), VALENTÌ et al. (2009) e VOGRIN et al. (2012).

Reparo de lesão do tendão calcâneo: SCHEPULL et al. (2010).

### **6.10. Desfechos considerados**

Pelo menos 1 desfecho primário de interesse desta revisão foi relatado por todos os estudos inclusos nesta pesquisa. Todos os estudos relataram dor e função como desfecho, sendo que muitos deles consideraram ambos. Apesar da extrema relevância, somente nove estudos avaliaram complicações e/ou efeitos adversos (ALMEIDA et al., 2012; ANTUNA et al., 2013; CASTRICINI et al., 2011; CERVELLIN et

al., 2012; DE VOS et al., 2010; EVERTS et al., 2008; KROGH et al., 2013; SCHEPULL et al., 2011; VADALÀ et al., 2013).

Alguns desfechos não contemplados nesta revisão foram relatados na última parte desta seção apenas para proporcionar descrição completa dos estudos. Neste particular, alguns estudos coletaram dados funcionais objetivos (força e amplitude de movimento) e mensurações de imagens, que não foram inclusas nesta revisão.

ALMEIDA et al. (2012) e CERVELLIN et al. (2012) avaliaram a cicatrização da área doadora do ligamento da patela por RNM. Os parâmetros considerados foram (área do *gap* após retirada do tendão, preenchimento do *gap*, neoformação óssea). ALMEIDA et al. (2012) avaliaram a altura patelar pelo índice de Insall-Salvati, por meio de radiografias simples.

Os estudos de ANTUNA et al. (2013), CASTRICINI et al. (2011) e MALAVOLTA et al. (2013) avaliaram a integridade do reparo do tendão do manguito rotador por meio de RNM. RODEO et al. (2012) utilizaram a ultrassonografia para o mesmo fim. Já KROGH et al. (2013) utilizaram ultrassom para avaliar os tendões, sua espessura e alterações no *doppler* em pacientes com epicondilite lateral do cotovelo.

ORREGO et al. (2008) e VALENTÌ et al. (2009) realizaram avaliações por meio de RNM para estimar o *status* do neoligamento: intensidade do sinal, interface de integração osso-tendão, alargamento do túnel. VADALÀ et al. (2013) avaliaram o alargamento dos túneis por meio de tomografia computadorizada, posteriormente à reconstrução.

SCHEPULL et al. (2010) realizaram análise radiográfica estereofotogramétrica utilizando contas de tântalo como método para



avaliar a deformação (*strain*) por carga, bem como observaram o módulo de elasticidade (associada à avaliação por tomografia computadorizada). DE VOS et al. (2010) realizaram uma avaliação ultrassonográfica com objetivos de verificar neovascularização e estrutura do tendão.

RANDELLI et al. (2011) e RODEO et al. (2012) mensuraram a medidas de força do ombro. EVERTS et al. (2008) avaliaram a amplitude do movimento do ombro. ALMEIDA et al. (2012) avaliaram a força por meio de avaliação isocinética do joelho. VALENTÌ et al. (2009) e VOGGIN et al. (2010) avaliaram a anteriorização da tíbia por meio do KT-1000.

### **6.11. Estudos excluídos**

Na avaliação integral dos estudos selecionados, 4 foram excluídos por não apresentarem métodos de randomização em sua alocação (FERRERO et al., 2012; FIGUEROA et al., 2010; RADICE et al., 2010; SILVA & SAMPAIO, 2009). FERRERO et al. (2012), (48 pacientes) apresentava coortes tratadas com TRP para tendinopatia do calcâneo e patelar. RADICE et al. (2010), (100 pacientes); FIGUEROA et al. 2010, (50 pacientes); e Silva & Sampaio (2009) (40 pacientes) trataram coortes de pacientes utilizando TRP como adjuvante na reconstrução do LCA *versus* o controle (cirurgia habitual sem TRP).

### **6.12. Estudos em andamento**

Foram encontrados 16 estudos em andamento por meio de procura ativa nas bases de registro de ensaios clínicos. Destes estudos, 6 contemplavam indicações “inéditas” para TRP:

**Síndrome da dor do trocanter maior** (Identificador, *Australian New Zeland clinical trials registry*: ACTRN12612000982819)

**Lesões musculares** (Identificador, *clinical Trials* NCT01440725 e NCT01812564)

**Faceíte plantar** (identificador, NCT01509274)

**Entorse do tornozelo** (identificador, *clinical Trials* NCT01518335).

Os detalhes dos estudos em andamento encontram-se em tabelas específicas no fim desta seção.

Outros 10 estudos contemplarão e complementarão o corpo da evidência disponível para:

**Epicondilite lateral:** *EU clinical trials registry*, identificador: EUCTR201300047832ES; *Clinical Trials*, identificadores: NCT01668953, NCT01833598, NCT01851044.

**Lesões do manguito rotador:** *Iranian registry clinical trials*, identificador IRCT2013052313442N1; *controlled trials*, identificador ISRCTN10464365; *Clinical Trials*, identificadores: NCT01000935; NCT01170312.

**Tendinopatia do calcâneo:** *controlled trials*, identificador, ISRCTN95369715.

**Roturas do LCA:** *clinical trials* identificador, NCT01765712.

### **6.13. Risco de Viés**

Os julgamentos dos autores para cada um dos domínios listados encontram-se descritos na Figura 2. A justificativa e suporte para cada decisão de julgamento encontram-se nas tabelas específicas no fim desta seção.

	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting	Free of other bias
Almeida 2012	+	?	?	+	-	+
Antuna 2013	+	+	+	+	+	+
Castricini 2011	+	+	?	+	+	+
Cervellin 2012	?	?	?	+	?	+
Creaney 2011	?	+	+	-	-	+
De Vos 2010	+	+	+	+	+	+
Everts 2008	+	+	+	+	?	+
Gumina 2012	?	-	?	+	+	+
Krogh 2013	+	+	+	-	-	+
NCT01029574	+	+	+	+	-	+
Orrego 2008	-	-	-	?	-	+
Randelli 2011	+	+	+	+	?	+
Rodeo 2012	?	+	+	-	+	+
Schepull 2010	+	+	+	-	?	+
Thanasas 2011	+	?	-	+	-	+
Vadalà 2013	?	?	+	+	-	+
Valenti Nin 2009	+	?	-	+	?	+
Vogrin 2010	-	-	-	+	-	+
Wasterlain 2013	+	+	+	+	+	+

Figura 2: Risco de viés dos estudos incluídos.

Legenda: +, verde, baixo risco de viés; ?, amarelo, risco incerto de viés; -, vermelho, alto risco de viés

#### 6.14. Alocação

O viés de seleção dos estudos foi avaliado pelo julgamento do método de segredo de alocação e avaliação posterior das semelhanças das características demográficas de base. A maioria dos estudos relata o uso de envelopes opacos e numerados sequencialmente. Dezesesseis estudos relataram adequadamente os detalhes do método de alocação (ALMEIDA et al., 2012; ANTUÑA et al., 2013; CASTRICINI et al., 2011; CERVELLIN et al., 2012; CREANEY et al., 2011b; DE VOS et al., 2010; EVERTS et al., 2008; GUMINA et al., 2012; KROGH et al., 2013; MALAVOLTA et al., 2013; ORREGO et al., 2008; RANDELLI et al., 2011; RODEO et al., 2012; SCHEPULL et al., 2011; VOGRIN et al., 2010; WASTERLAIN et al. 2013) e dois estudos foram considerados como *quasi randomizados* (ORREGO et al. 2008; VOGRIN et al. 2010). ORREGO et al. (2008) relatam alocação seguindo um “fluxo constante”. VOGRIN et al. (2010) utilizaram alocação pelo registro de números pares e ímpares. No estudo de GUMINA et al. (2012) os autores relatam abertura dos envelopes que continham o sigilo de alocação três dias antes do procedimento. Dos estudos expostos, três demonstraram semelhança entre as características de base dos participantes (THANASAS et al., 2011; VALENTÍ NÍN et al., 2009; VOGRIN et al., 2010). Três estudos realizaram esta análise (ORREGO et al., 2008; VADALÀ, et al., 2013; GUMINA et al., 2012) e relataram que os grupos não eram semelhantes no que diz a aspectos demográficos e escores funcionais de base. Na análise de risco de viés podem ser considerados os estudos como com alto risco para os domínios de sequência e sigilo de alocação: GUMINA et al. (2012), pelo fato de revelar o segredo de alocação muito precocemente e falhar em proporcionar semelhança entre características de base; ORREGO et al. (2008) e

VOGRIN et al. (2010) pelo fato de apresentarem métodos de randomização potencialmente falhos.

### **6.15. Mascaramento**

Onze estudos relataram que pacientes e avaliadores eram mascarados ou parcialmente mascarados para intervenção (ANTUNA et al., 2013; CREANEY et al., 2011; DE VOS et al., 2010; EVERTS et al., 2008; KROGH et al., 2013; MALAVOLTA et al., 2014; RANDELLI et al., 2011; RODEO et al., 2012; SCHEPULL et al., 2011; VADALÀ et al., 2013; WASTERLAIN et al., 2013). Dois estudos relataram que apenas o avaliador da RNM era mascarado (ORREGO et al., 2008; VALENTÍ et al., 2009).

THANASAS et al. (2011) relataram que os avaliadores dos estudos eram mascarados para o procedimento. Entretanto, os pacientes não o eram. No estudo de VOGGRIN et al. (2010), pacientes e avaliadores tinham conhecimento do grupo de intervenção alocado. Em 4 estudos não fica claro se houve mascaramento (ALMEIDA et al., 2012; CASTRICINI et al., 2011; CERVELLIN et al., 2012; GUMINA et al., 2012).

Julgamento relativo ao viés de performance não é previsto na *Risk of bias table*. A maioria dos estudos apresentam co-intervenções semelhantes (cuidados pós intervenção e reabilitação) entre os grupos de alocação, e, portanto, foram considerados como baixo risco de viés. Outrossim, a maioria das intervenções foram realizadas por médicos especialistas (cirurgiões e/ou radiologistas). Três estudos não deixam claro quem realizou a intervenção, e, para tanto, foram julgados como risco de viés

incerto (CERVELLIN et al., 2012; SCHEPULL et al., 2011; THANASAS et al., 2011).

#### **6.16. Manejo de dados incompletos**

A perda de seguimento reportada foi pequena ou inexistente para a maioria dos estudos. Ademais, as perdas foram balanceadas entre os grupos e foram consideradas como ocorridas ao acaso para maioria. Considerou-se os estudos de CREANEY et al. (2011), RODEO et al. (2012) e SCHEPULL et al. (2010) como com alto risco de viés para atrito pois houve perda desbalanceada de dados entre os grupos de intervenção. O mesmo julgamento de risco ocorreu em KROGH et al. (2013), pois, neste, houve perda de mais da metade dos pacientes após o terceiro mês.

#### **6.17. Relato seletivo de desfechos**

Dez dos estudos não apresentaram protocolo ou registro do estudo prévio a publicação (CERVELLIN et al., 2012; CREANEY et al., 2011; EVERTS et al., 2008; ORREGO et al., 2008; RANDELLI et al., 2011; T. SCHEPULL et al., 2011; THANASAS et al., 2011; VADALÀ et al., 2013; VALENTÍ et al., 2009; VOGRIN et al., 2010) e foram julgados como com alto ou incerto risco de viés. Apesar de alguns estudos terem apresentado os desfechos conforme descrito nos métodos, desfechos importantes não foram mensurados ou possivelmente omitidos: dor no médio e longo termo em ALMEIDA et al. (2012) e escores funcionais em VADALÀ et al.

(2013). Na vigência de protocolos não publicados e avaliação parcial de resultados, omissões como a ausência de avaliação de efeitos adversos e/ou complicações foram considerados como alto risco de viés.

### **6.18. Outras fontes de viéses**

Como as co-intervenções foram semelhantes e não houve a possibilidade de haver troca de intervenções durante o estudo, o viés de performance não foi considerado relevante. Uma exceção consiste nos estudos de CREANEY et al. (2011) e WASTERLAIN et al. (2013), nos quais era permitido a troca de tratamento, se houvesse falha. Nestes estudos, a uma análise pelo protocolo e por intenção de tratar permitiu que fossem considerados como baixo risco de viés, pois julgou-se que a troca de tratamento (por falha) ocorreu de forma aleatória, sem a influência dos pesquisadores.

### **6.19. Análises específicas de qualidade**

Dois itens foram analisados de forma específica, e refletem aspectos relativos mais à qualidade do estudo. Considerações relativas ao tamanho da amostra e sua representatividade e validação do método de obtenção da TRP. Estes aspectos são importantes para determinar o grau de imprecisão (dos métodos da intervenção clínica) e validade externa (aplicabilidade dos resultados dos estudos).

Cálculos do tamanho da amostra foram realizados em 11 estudos (CASTRICINI et al., 2011; CERVELLIN et al., 2012; CREANEY et al.,



2011a; DE VOS et al., 2010; KROGH et al., 2013; MALAVOLTA et al., 2014; RANDELLI et al., 2011; RODEO et al., 2012; THANASAS et al., 2011; VADALÀ et al., 2013; WASTERLAIN et al., 2013). Entretanto, somente em 9 destes o cálculo era relativo a um desfecho primário (CASTRICINI et al., 2011; CERVELLIN et al., 2012; CREANEY et al., 2011; DE VOS et al., 2010; KROGH ET AL., 2013; MALAVOLTA et al., 2014; RANDELLI et al., 2011; RODEO et al., 2012; THANASAS et al., 2011; VADALÀ et al., 2013; WASTERLAIN et al., 2013 ). Este fato é importante, pois estudos com número amostral insuficientes podem incorrer em erro tipo II (dados insuficientes para detectarem diferenças).

A informação sobre a validação intra-estudo da TRP estava disponível em 11 dos estudos (ALMEIDA et al., 2012; CREANEY et al., 2011b; EVERTS et al., 2008; GUMINA et al., 2012; KROGH et al., 2013; MALAVOLTA et al., 2013; SCHEPULL et al., 2011; THANASAS et al., 2011; VALENTÍ et al., 2009; VOGRIN et al., 2010; WASTERLAIN et al., 2013). Podem ser considerados validados os estudos que reportavam a concentração de plaquetas pós preparo, a qual deveria ser pelo menos três vezes a concentração basal. No estudo de SCHEPULL et al. (2010), os autores prepararam a TRP na noite anterior à intervenção, entretanto, a validade da TRP foi checada antes do procedimento cirúrgico

## **6.20. Efeitos das intervenções**

A apresentação dos efeitos da TRP comparados ao placebo foram divididas conforme descrito estritamente no protocolo e métodos. Durante a obtenção dos dados provenientes dos estudos primários, deu-se preferência para a análise e meta-análise dos desfechos primários (dor,

função e efeitos adversos), tais como definidos *preliminarmente* nos métodos desta revisão. Destarte, os resultados gerais (que avaliaram a TRP *versus* o placebo - como substrato biológico, a despeito da doença, especificamente) não contemplam quaisquer estratificações, salvo a temporal. Na sequência, segue a análise agrupada de acordo com a modalidade terapêutica: aplicação como tratamento primário para tendinopatias ou como TRP como adjuvante ao tratamento cirúrgico. A análise final consiste na avaliação específica condição a condição.

Para a análise, das quais aglutinam os dados de 19 estudos, os tempos de corte para os fins da meta-análise seguiram: precoce, até 3 meses; intermediário, 3 meses a 1 ano; tardio, acima de 1 ano.

## **6.21. Análise quantitativa (meta-análise): TRP como modelo biológico para lesões musculotendíneas**

### **Função geral (todas as doenças)**

#### **6.21.1. Precoce**

Dados provenientes de 4 escores funcionais distintos, de 4 estudos diferentes que avaliaram TRP para 3 doenças demonstraram não haver diferença entre a TRP e o controle (diferença padronizada entre as médias, 0,26; 95% IC -0,19 a 0,71, valor de  $p$  0,26;  $I^2=51\%$ ; 162 pacientes, valores positivos favorecem a TRP, Figura 3). Os resultados do teste para diferença entre os subgrupos, demonstraram heterogeneidade  $I^2=64,5\%$ , valor de  $p$

0,06. O aumento da heterogeneidade deveu-se ao estudo de DE VOS et al. (2010), no qual apresentou-se uma direção do desfecho distinta dos outros estudos.

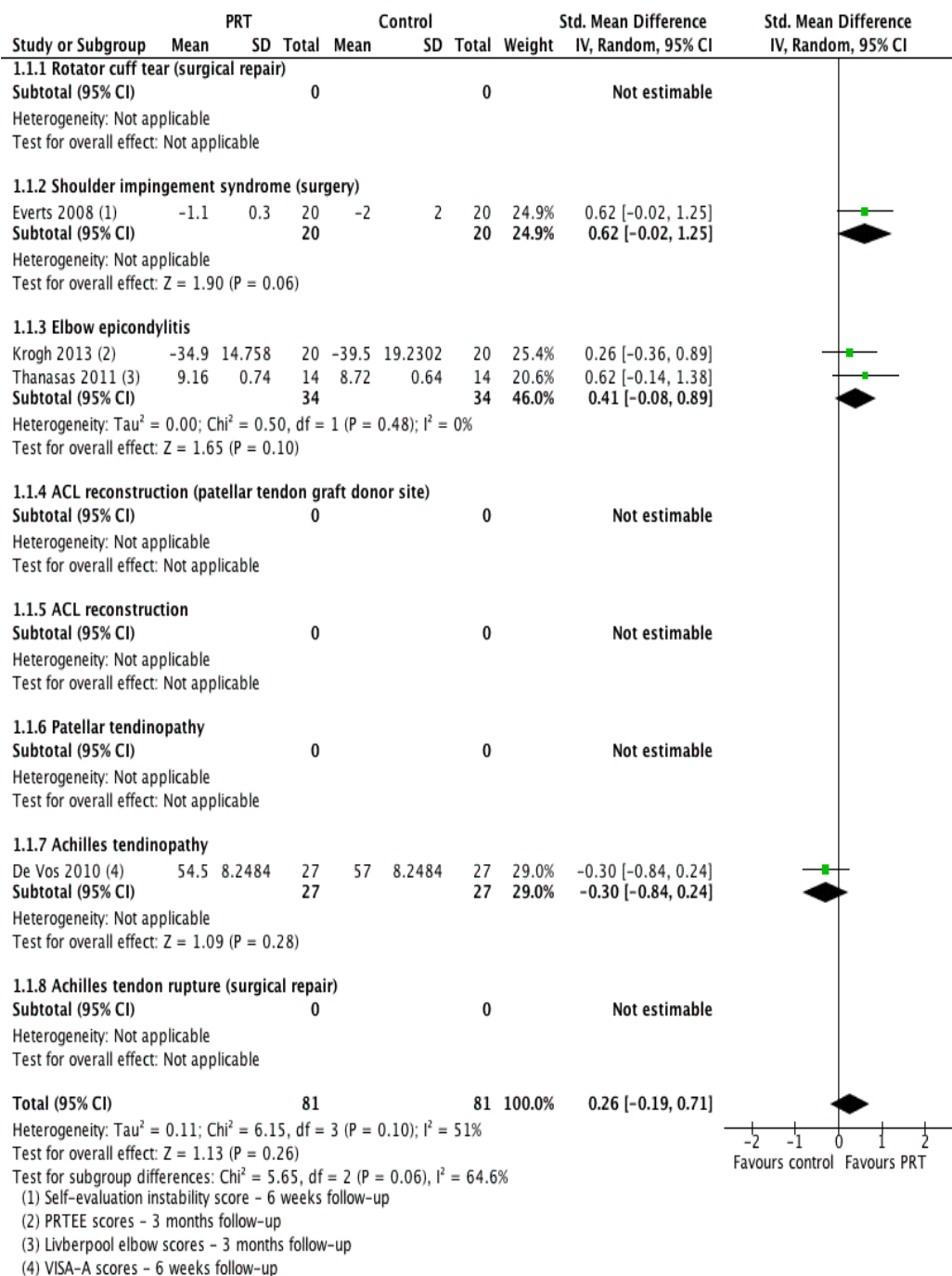


Figura 3. Gráfico Floresta – função mensurada por ferramentas validadas – todas as condições, curto prazo.

### 6.21.1.1. Intermediário

Dados de 5 escores funcionais distintos, de 5 estudos clínicos, demonstraram não haver diferença (valor de p=0,72) entre a TRP e o

controle (diferença padronizada entre as médias -0.09, 95% CI -0.56 a 0.39;  $I^2 = 50\%$ ; 151 participantes, Figura 4). Os resultados do teste para diferença entre os subgrupos, demonstraram heterogeneidade moderada de  $I^2 = 49,7\%$ , valor de  $p = 0,09$ .

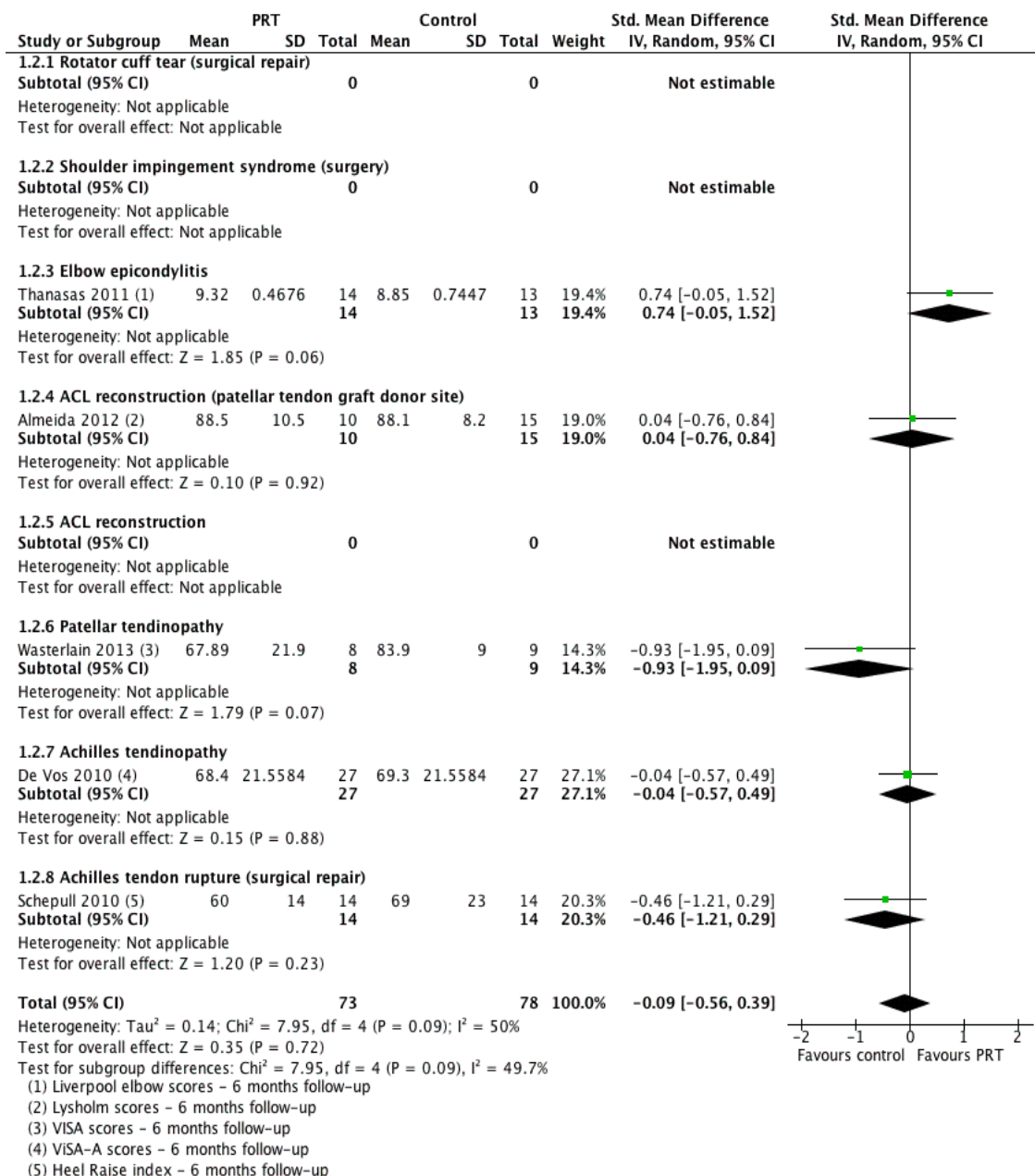


Figura 4: Gráfico floresta – função mensurada por ferramentas validadas – médio prazo

### 6.21.1.2. Tardio

Dados de 6 diferentes escores funcionais, derivados de 10 estudos de 5 doenças clínicas distintas demonstraram não haver diferença entre os

escores funcionais (diferença padronizada entre as médias 0,25, 95% IC-0.07 a 0.57; valor de  $p = 0,12$ ;  $I^2 = 66\%$ ; 484 participantes, 10 estudos, figura 5). Os resultados do teste para diferença entre os subgrupos, demonstraram heterogeneidade  $I^2 = 70,3\%$ , valor de  $p = 0,09$ . A heterogeneidade, nesta análise, se deve à presença do estudo de CERVELLIN et al. (2012), no qual a TRP era superior ao placebo. Quando aplicada a análise de sensibilidade e exclusão do estudo de CERVELLIN et al. houve a manutenção da não efetividade da TRP (Diferença padronizada entre as médias 0.15, 95% IC -0.11 a 0.41) e desaparecimento da heterogeneidade ( $I^2=0\%$ ).

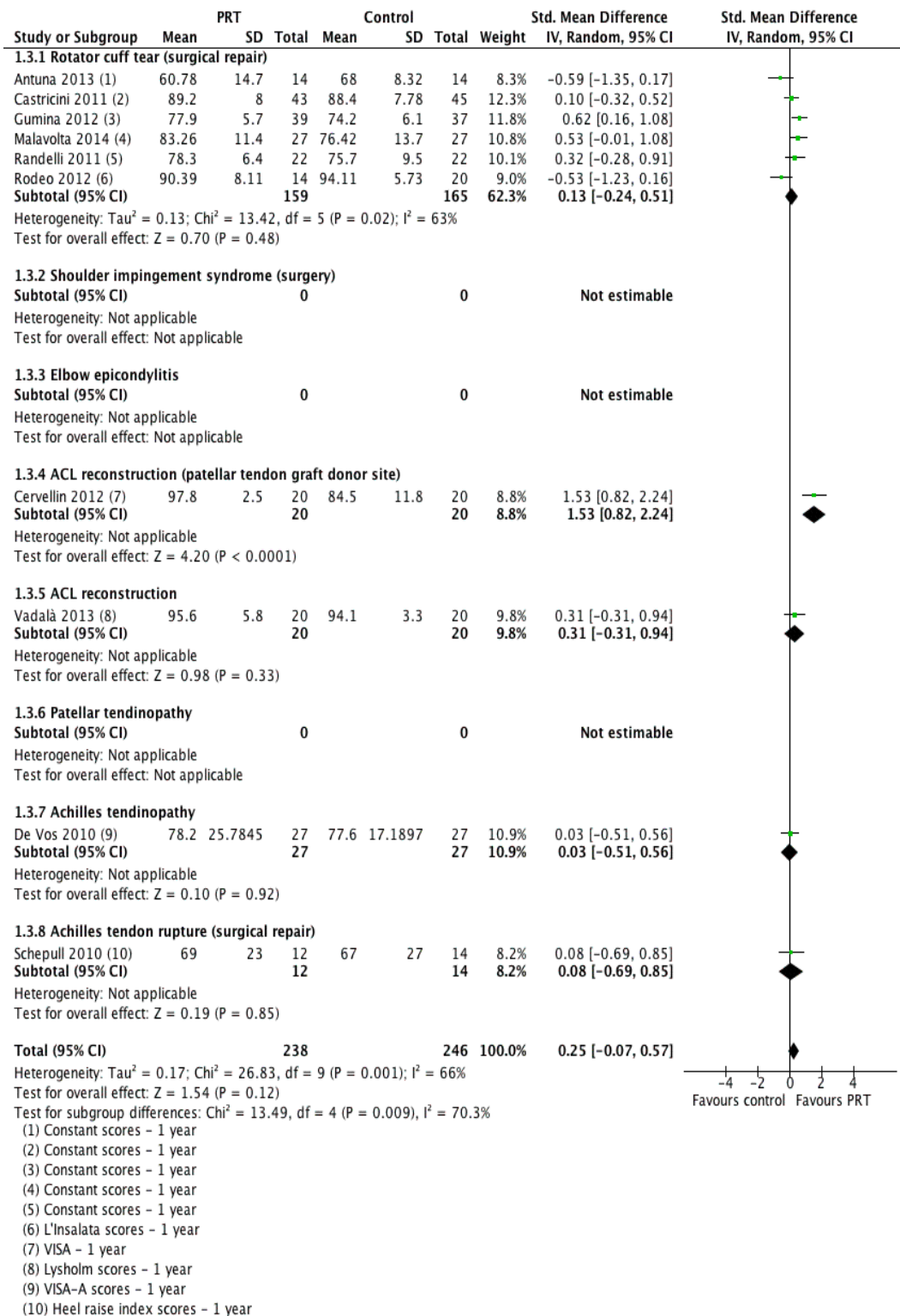


Figura 5: Gráfico floresta – função mensurada por ferramentas validadas – todas as condições, longo prazo.



## **Dor**

Dados derivados de 4 estudos que contemplavam 3 doenças demonstraram uma diferença clínica pequena, mas, no entanto, significativa para redução da dor precoce, favorecendo a TRP (diferença entre as medias, DM -0.95, IC de 95% -1.41 a -0.48;  $I^2 = 0\%$ ; 175 pacientes, quatro ensaios; Figura 6).

Uma ressalva deve ser feita sobre a relevância da diferença de, no melhor dos cenários, 1,41 pontos em favor da TRP, pois é diferença clinicamente irrelevante (KELLY et al. 2011). Nas análises de tempo intermediário e tardio, houve um aumento substancial da heterogeneidade:  $I^2=89,7$   $p=0,002$  (Figura 7); e  $I^2=67\%$   $p=0,08$  (Figura 8), e, desta forma, decidiu-se não realizar meta-análise destas.

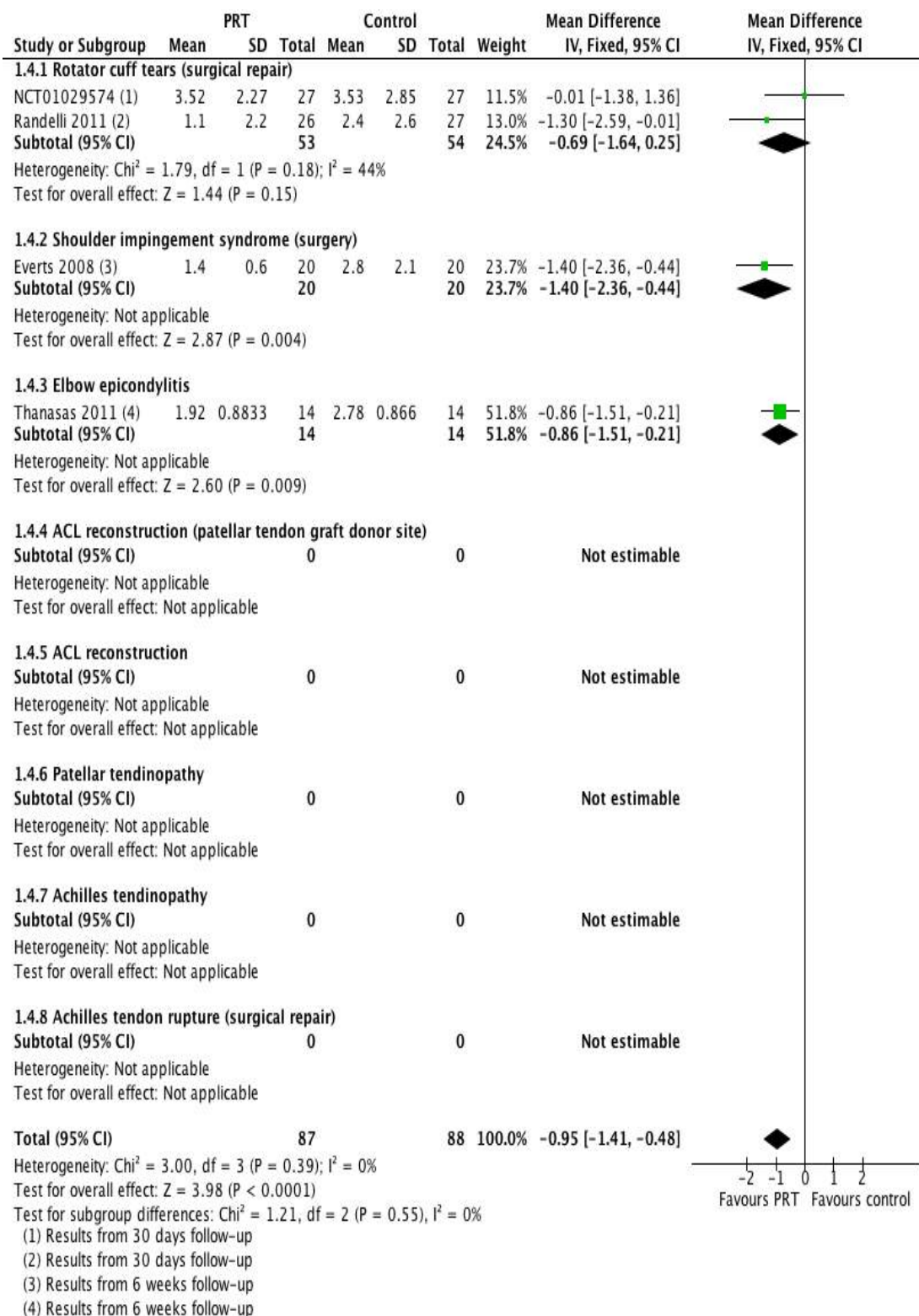
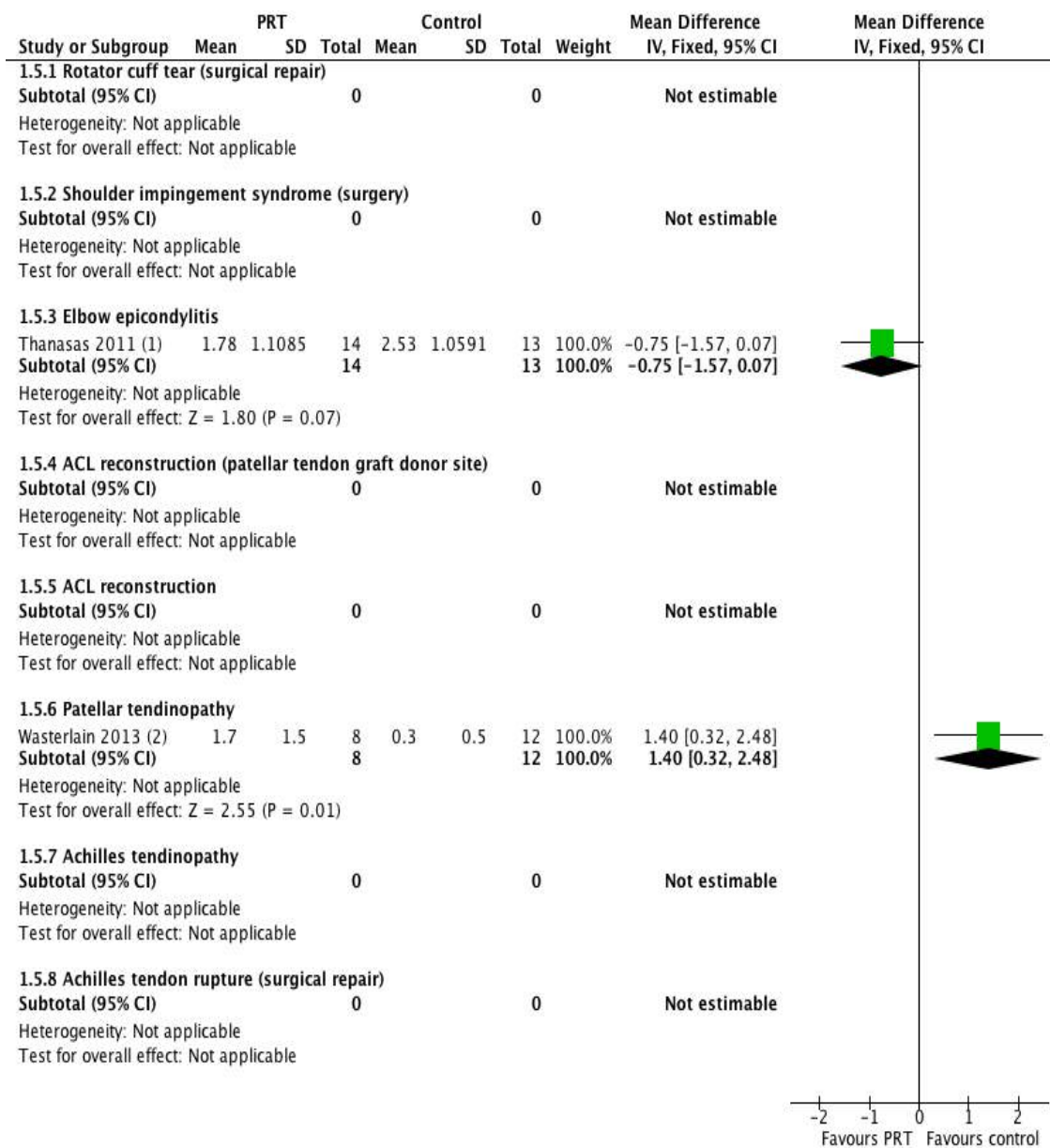


Figura 6: Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – todas as condições, curto prazo



(1) Results from 6 months follow-up  
(2) Results from 6 months follow-up

Figura 7: Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – todas as condições, médio prazo.

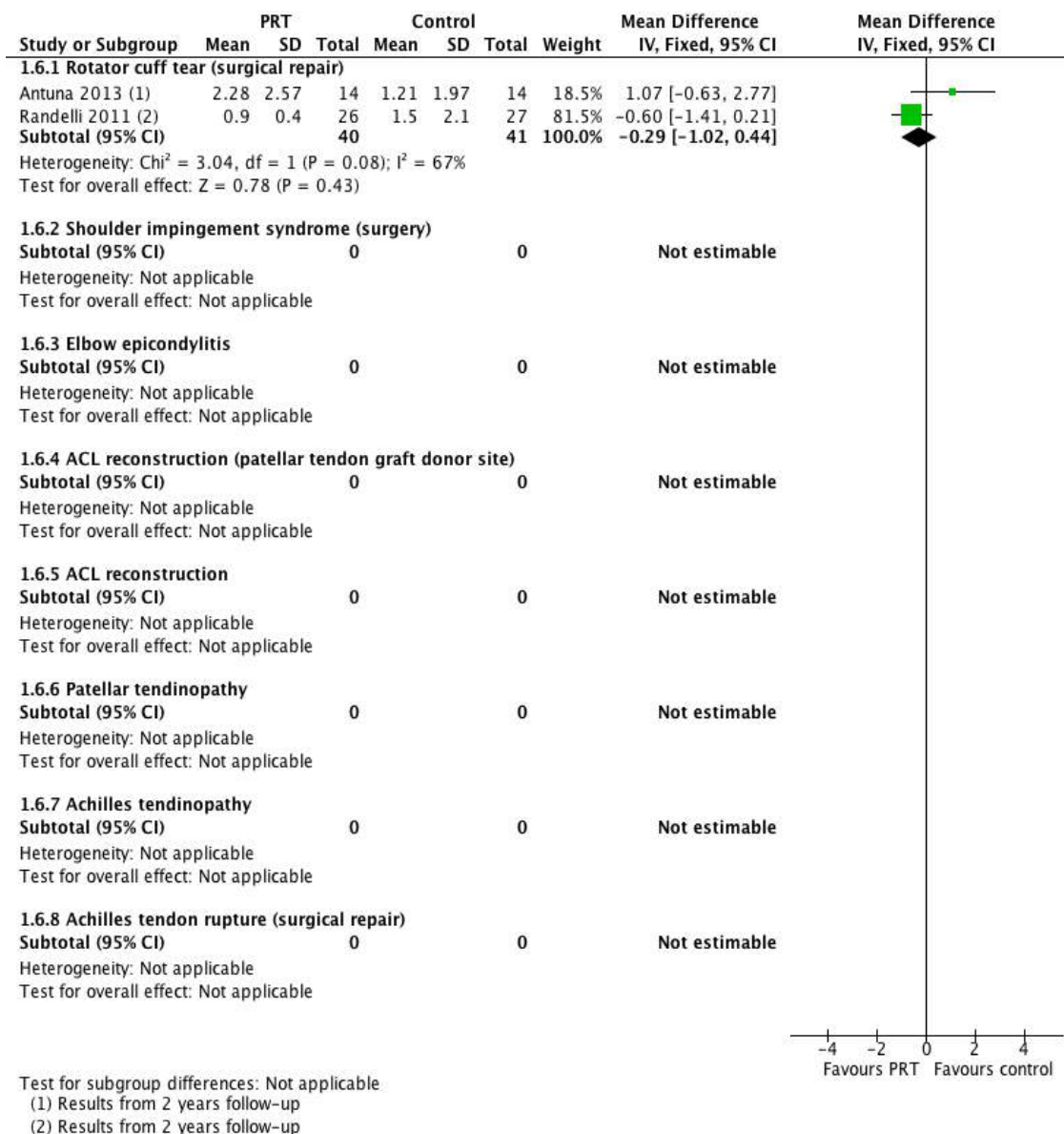


Figura 8: Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – todas as condições, longo prazo.

## Efeitos adversos

Quatro estudos relataram efeitos adversos e outros 7 relataram não haver efeitos adversos. A meta-análise (Figura 9) demonstrou não haver diferença entre os grupos (7/241 *versus* 5/245; risco relativo (RR) 1,31; IC 0,48 a 3,59;  $I^2=0\%$ , 486 participantes; 11 estudos). Os efeitos adversos foram distintos entre os estudos. KROGH et al., 2013 relatam dor persistente, eventos que foram resolvidos por contato telefônico. MALAVOTA et al. (2013) relata uma capsulite adesiva. RANDELLI et al. 2011 relatam uma rotura pós reparo de tendão. Schepull et al. 2010 relatam uma re-rotura e infecção profunda.

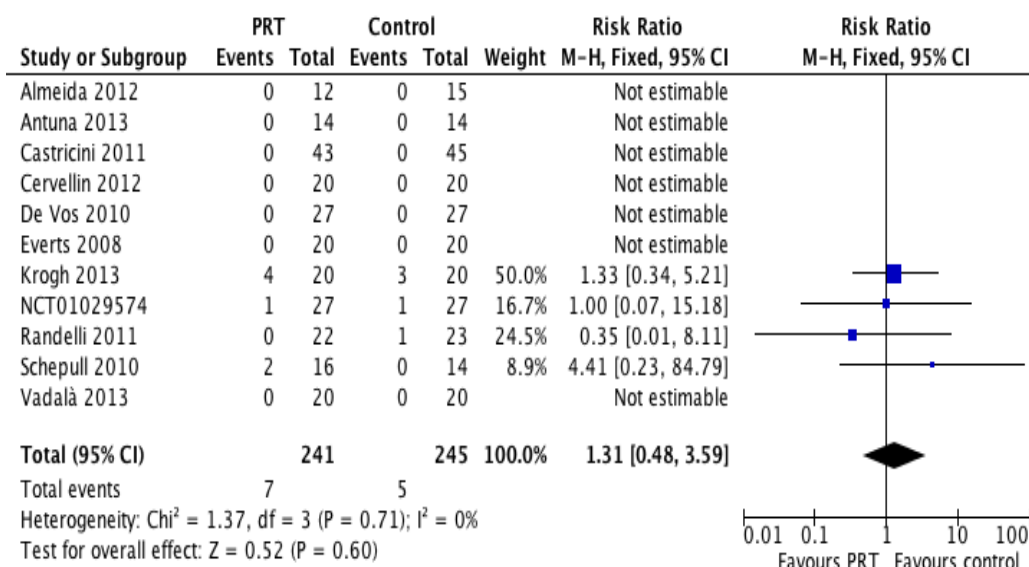


Figura 9: Efeitos adversos – todas as condições, qualquer prazo.

## Outros desfechos

Os desfechos secundários foram reportados de forma heterogênea entre os estudos e foram explorados (se presentes e se possível) nas seções específicas (doença a doença): Tendinopatia do Calcâneo - retorno ao

esporte e satisfação, DE VOS et al. (2010); e tendinopatia Patelar - qualidade de vida, WASTERLAIN et al. (2013). Lesão do manguito rotador: recidiva da lesão (re-rotura), ANTUNA et al. (2013) e RANDELLI et al. (2011); satisfação, ANTUNA et al. (2013).

### **6.22. Análise de subgrupos: TRP como tratamento principal para tendinopatias e como terapia adjuvante à cirurgia**

Os estudos de: CREANEY et al. (2011), DE VOS et al. (2010), KROGH et al. (2013), THANASAS et al. (2011), WASTERLAIN et al. (2013) foram considerados no grupo tendinopatias e incluem os pacientes com epicondilite do cotovelo, tendinopatia do calcâneo e tendinopatia patelar.

Os estudos de ALMEIDA et al. (2012), ANTUNA et al. (2013), CASTRICINI et al. (2011), CERVELLIN et al. (2012), EVERTS et al. (2008), GUMINA et al. (2012), MALAVOLTA et al. (2013), ORREGO ET al. (2008), RANDELLI et al. (2011), RODEO et al. (2012), SCHEPULL et al. (2010), VADALÀ et al. (2013). VALENTI NÍN, 2009; VOGRIN, 2010) foram considerados para o grupo tratamento adjuvante e incluem pacientes com roturas do manguito rotador, lesões do LCA, roturas do tendão calcâneo e síndrome do impacto do ombro.

### **Função**

Desfechos avaliados no curto prazo (precoce) estavam disponíveis em três estudos do grupo “tendinopatia” e em 1 estudo do grupo “adjuvante”. Na meta-análise dos estudos do grupo tendinopatia, não

houve diferença entre os grupos no curto prazo (DPM 0,14, 95% IC -0,38 a 0,67; valor de p 0,13; I<sup>2</sup> = 50%; 182 participantes, três estudos, Figura 10).

No seguimento intermediário, dados de 3 estudos do grupo tendinopatia e de 2 estudos do grupo adjuvante estavam disponíveis. As meta-análises demonstraram não haver diferenças para os grupos tendinopatia (DPM -0,02, 95% CI -0,83 a 0,78; I<sup>2</sup>= 70%; 98 participantes, três estudos – Figura 11) e adjuvante (DPM -0,22, 95% CI -0,77 a 0,32; I<sup>2</sup> = 0%; 53 participantes, dois estudos, Figura 11).

No longo seguimento (tardio), dados estavam disponíveis para 1 estudo do grupo tendinopatias e 9 estudos do grupo adjuvante. A meta-análise de dados heterogêneos (I<sup>2</sup>=69%) dos estudos do grupo adjuvante demonstraram a não efetividade da TRP quando comparado ao placebo (DPM 0,28, 95% IC -0,08 a 0,64; valor de P 0,13; 430 participantes, 9 estudos, Figura 12).

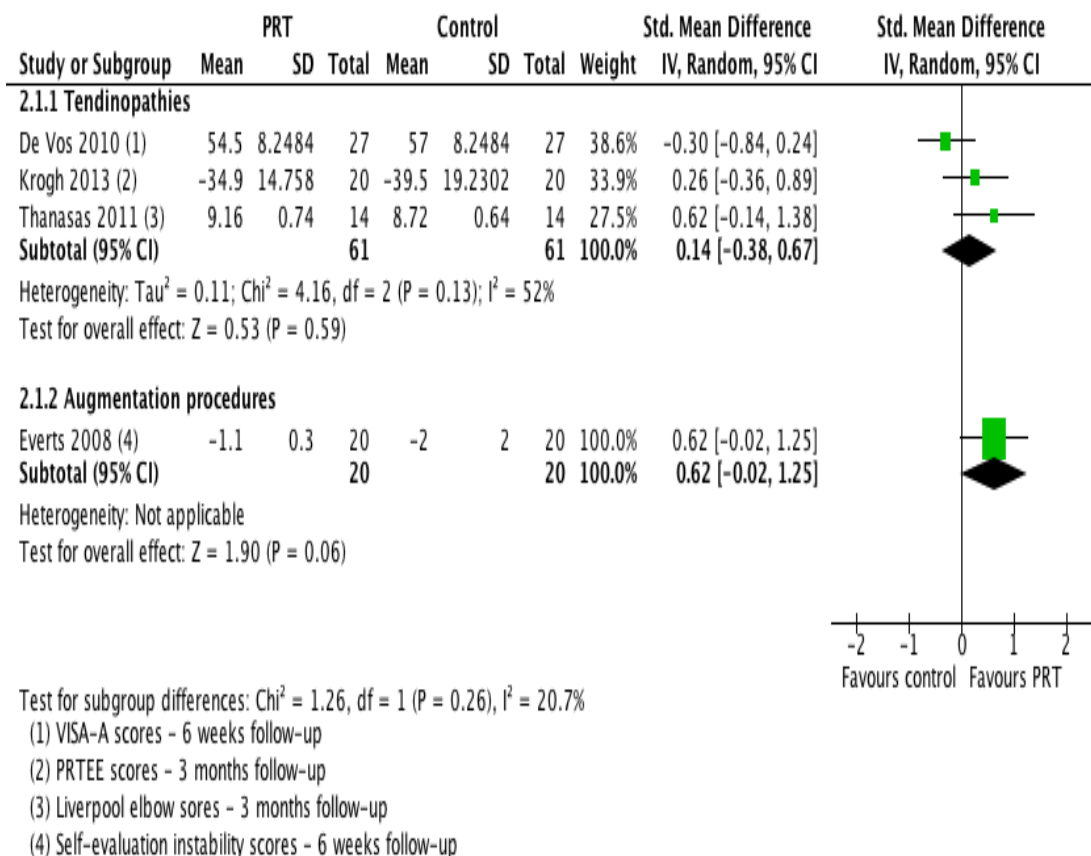


Figura 10: Gráfico floresta – função mensurada por ferramentas validadas – agrupamento por tendinopatia e TRP como adjuvante, curto prazo.



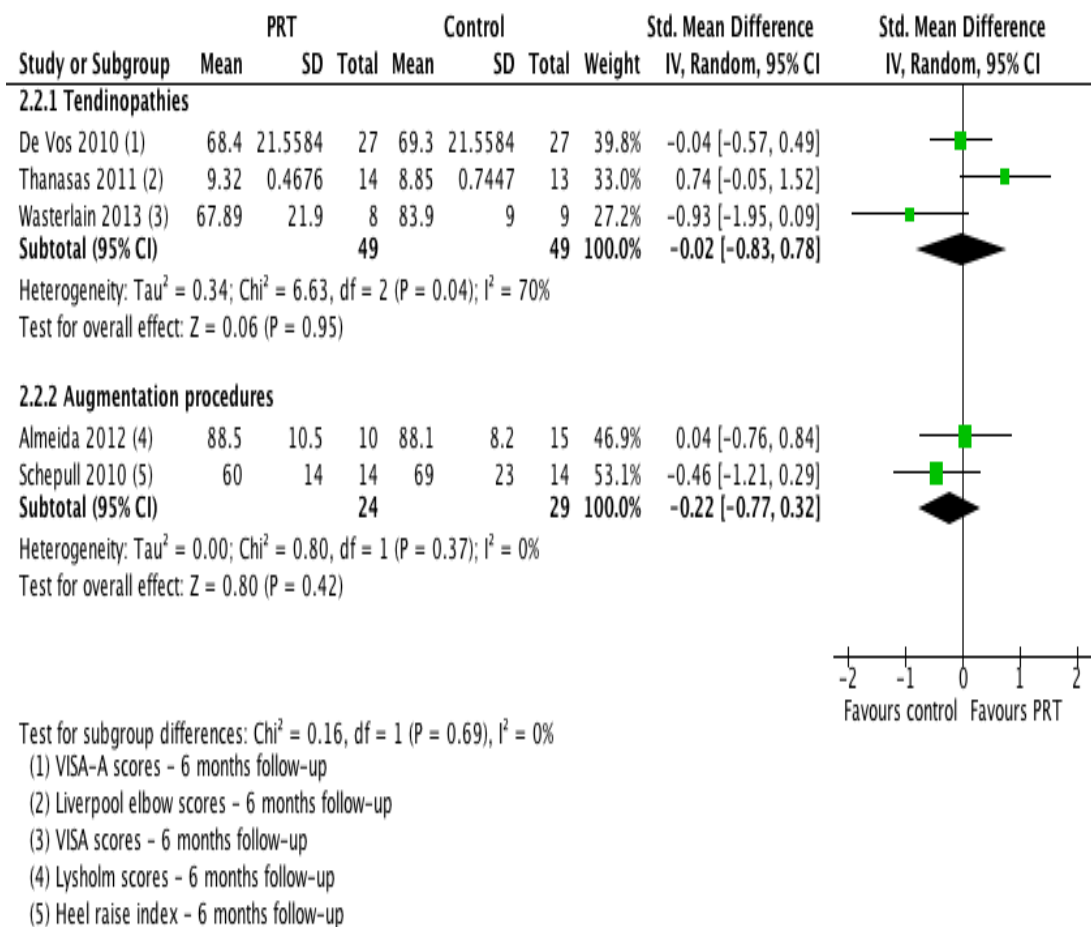
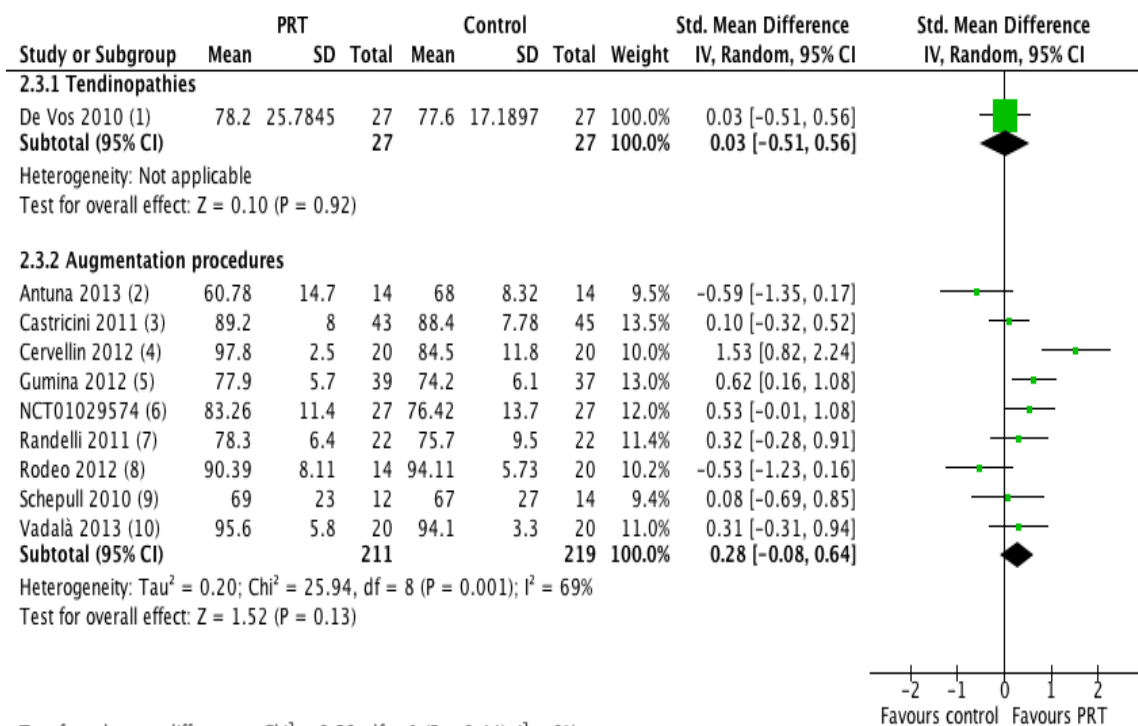


Figura 11: Gráfico floresta – função mensurada por ferramentas validadas – agrupamento por tendinopatia e TRP como adjuvante, médio prazo.



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.59, df = 1 (P = 0.44), I<sup>2</sup> = 0%

- (1) VISA-A scores - 1 year
- (2) Constant scores - 1 year
- (3) Constant scores - 1 year
- (4) VISA scores - 1 year
- (5) Constant scores - 1 year
- (6) Constant scores - 1 year
- (7) Constant scores - 1 year
- (8) L'Insalata Scores - 1 year
- (9) Heel raise index - 1 year
- (10) Lysholm scores - 1 year

Figura 12: Gráfico floresta – função mensurada por ferramentas validadas – agrupamento por tendinopatia e TRP como adjuvante, longo prazo.

## Efeitos Adversos

Os efeitos adversos estavam disponíveis em 1 estudo do grupo tendinopatia e em 3 estudos do grupo adjuvante (Figura 13), demonstrando risco semelhante entre os grupos.

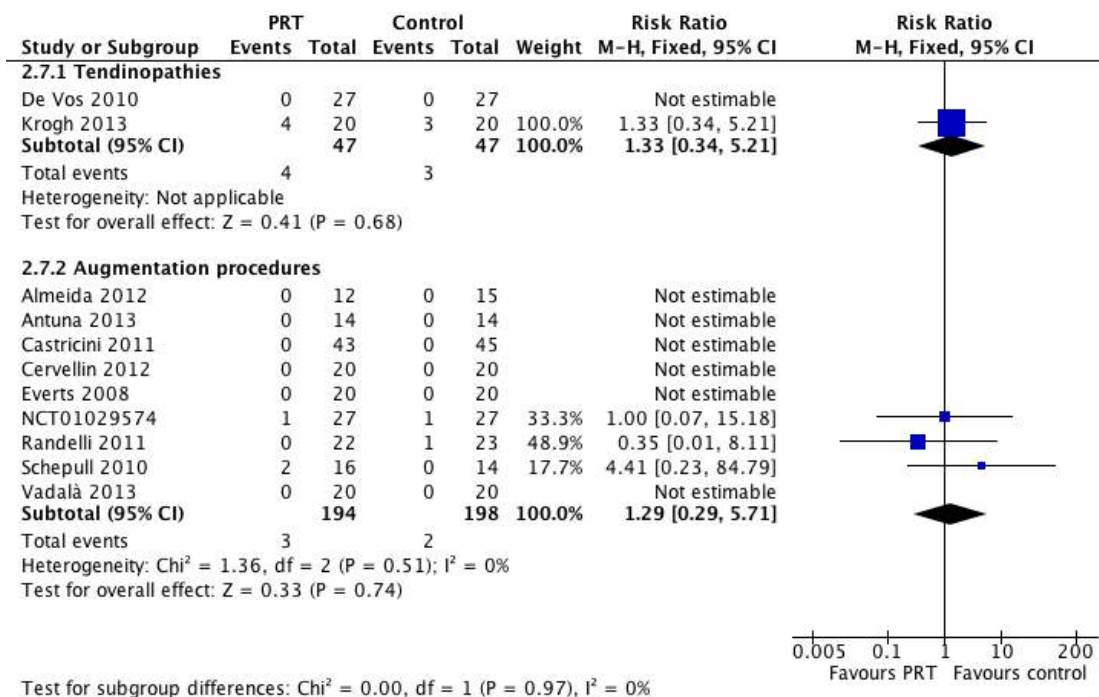


Figura 13: Gráfico floresta – efeitos adversos – agrupamento por tendinopatia e TRP como adjuvante, qualquer prazo.

### 6.23. Análise condição-a-condição

#### Lesão do manguito rotador (reparo cirúrgico)

Seis estudos compararam o reparo artroscópico de lesão do manguito rotador com e sem TRP (ANTUNA et al., 2013; CASTRICINI et al., 2011; GUMINA et al., 2012; E. A. MALAVOLTA et al., 2014; P. RANDELLI et al., 2011; RODEO et al., 2012). Dentre os 291 pacientes incluídos, houve 12 perdas de seguimento.

#### Função

Escores funcionais foram relatados por 6 dos estudos, dentre os quais em 5 o escore de Constant-Murley foi reportado. A importância clínica

minimamente relevante para este escore é de 10,4 pontos (KUKKONEN et al., 2013) em população com a mesma doença. A meta-análise dos escores de Constant demonstrou uma diferença que favorece a TRP (DM 2,47, IC 95% 0,68 a 4,26; I<sup>2</sup> = 50%; 290 participantes, cinco estudos; Figura 14). Entretanto, esta diferença, a despeito de estatisticamente significativa, não é clinicamente relevante, tal como demonstrado por KUKKONEN et al (2013), que sinaliza que esta diferença deve ser, no mínimo, de 10,4 pontos. Os escores de Constant, com 2 anos de seguimento (Figura 15), provenientes de 2 estudos (RANDELLI et al., 2011; ANTUNA et al., 2013) não foram incluídos para a meta-análise devido à grande heterogeneidade (I<sup>2</sup> = 85%). Os escores submetidos à meta-análise demonstram a ausência de benefício ou benefício clinicamente irrelevante, favorecendo a TRP: Escore de UCLA (*University of California Los Angeles*), dois estudos (MALAVOLTA et al., 2013, RANDELLI et al., 2011, Figura 16); escore SST (*Simple Shoulder Test*), dois estudos (GUMINA et al., 2012, RANDELLI et al., 2011, Figura 17); *L'Insalata shoulder questionnaire*, um estudo (RODEO et al., 2012, Figura 18) e ASES (*American Shoulder and Elbow Surgeons*), um estudo (RODEO et al., 2012, Figura 19); Escore DASH (*Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand*), um estudo (ANTUNA et al., 2013, figuras 20, 21)

Quando somados, os estudos que apresentavam escores de Constant com os dados de RODEO et al. (2012), que não apresentou escores de Constant, houve a manutenção da tendência de não efetividade da TRP, como demonstrada nas análises prévias (DPM 0,13, IC 95% -0,24 a 0,51; I<sup>2</sup> = 63%; 323 participantes, seis estudos, figura 22). Ressalta-se, nesta análise, heterogeneidade não desprezível.

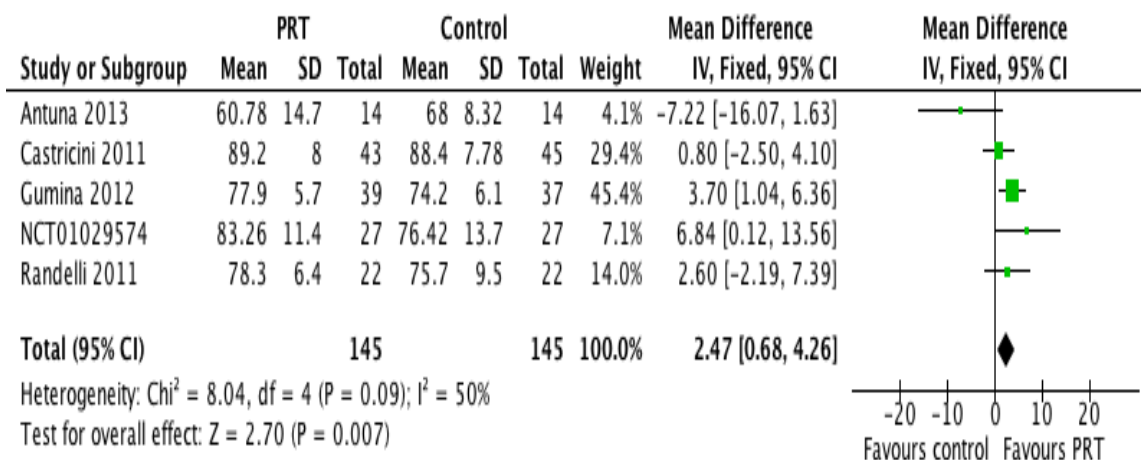


Figura 14: Gráfico floresta – função mensurada pelo Escore de Constant – lesão do manguito rotador, avaliação em 1 ano.

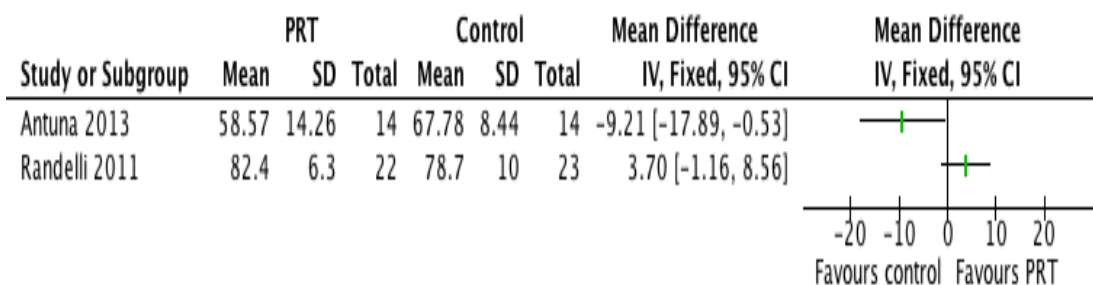


Figura 15: Gráfico floresta – função mensurada pelo Escore de Constant – lesão do manguito rotador, avaliação em 2 anos

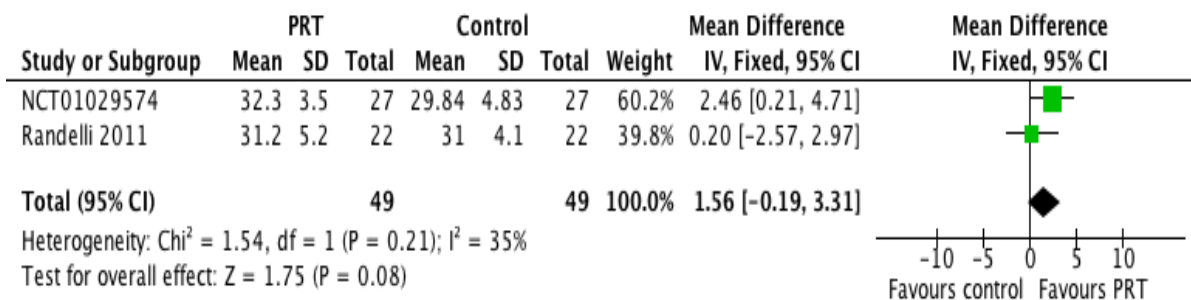


Figura 16: Gráfico floresta – função mensurada pelo UCLA – lesão do manguito rotador, avaliação em 1 ano.

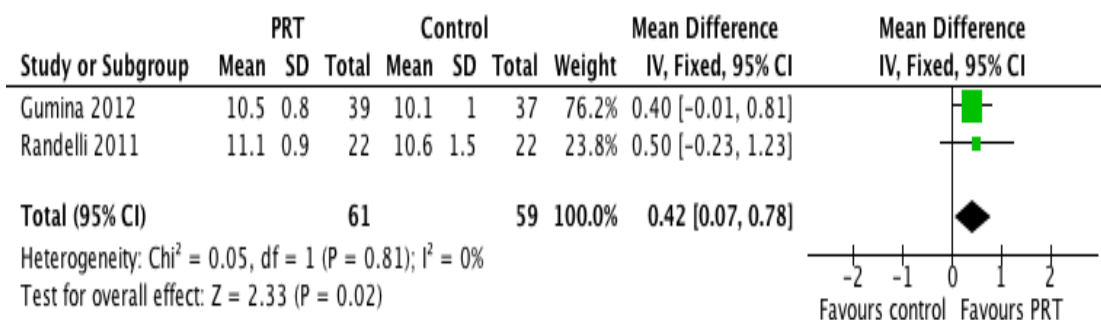


Figura 17: Gráfico floresta – função mensurada pelo Escore SST– lesão do manguito rotador, avaliação em 1 ano.

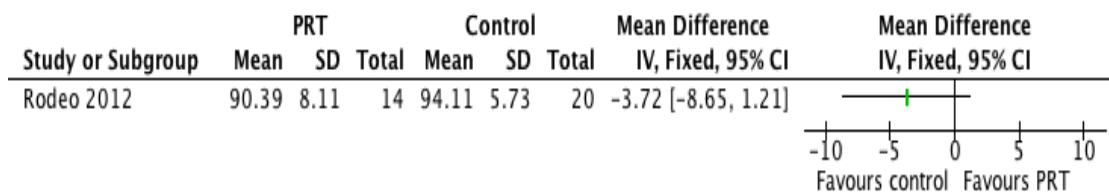


Figura 18: Gráfico floresta – função mensurada pelo Escore de L’Insalata – lesão do manguito rotador, avaliação em 1 ano.

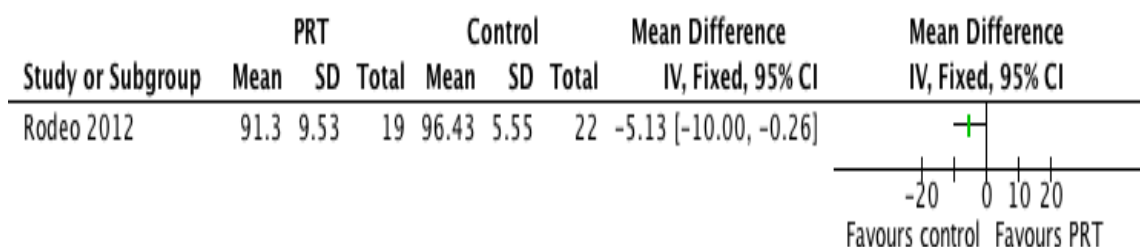


Figura 19: Gráfico floresta – função mensurada pelo Escore de ASES – lesão do manguito rotador, avaliação em 1 anos.

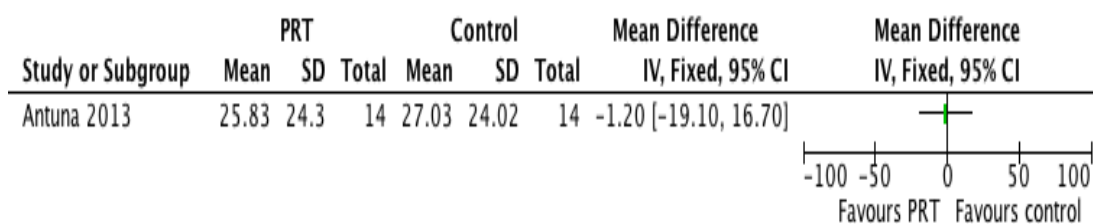


Figura 20: Gráfico floresta – função mensurada pelo Escore de DASH – lesão do manguito rotador, avaliação em 1 ano.

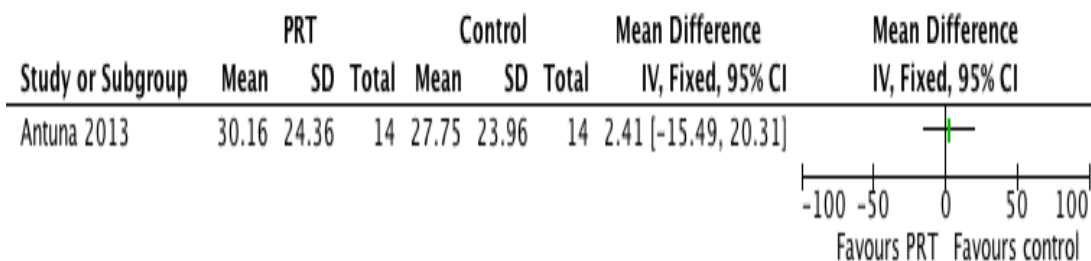


Figura 21: Gráfico floresta – função mensurada pelo Escore de DASH – lesão do manguito rotador, avaliação em 2 anos.

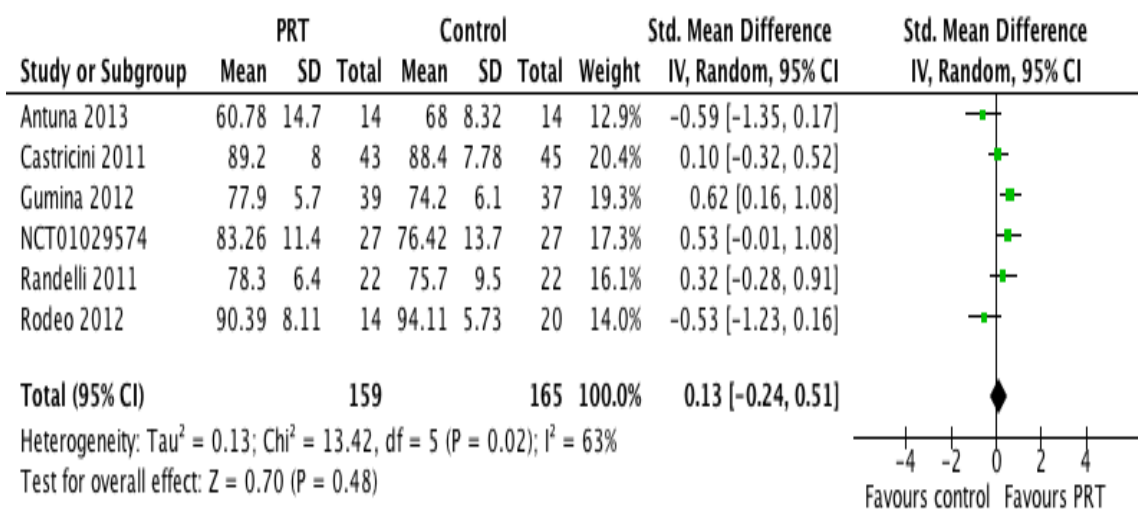


Figura 22: Gráfico floresta – função mensurada, todos os escores – lesão do manguito rotador, avaliação em 1 ano.



## Dor

Dados de dois estudos agrupados em meta-análise mensuraram dor no pós-operatório imediato (7 dias). Nesta análise, demonstrou-se benefício marginal, favorecendo o grupo TRP (DM-1,40, 95% IC -2,44 a -0,36, I<sup>2</sup>=0%, 105 pacientes, Figura 23). Os resultados disponíveis com seguimento de 30 dias demonstram a não efetividade da TRP (DM -0.69, 95% IC -1.64 a 0.25; I<sup>2</sup> = 44%; 105 participantes, dois estudos, Figura 24). Os dados disponíveis com 1 e 2 anos de seguimento são analisados com certa ressalva pela presença de não desprezível heterogeneidade entre os estudos. No seguimento de 1 ano, demonstra-se não haver diferença entre os grupos (MD -0,30, 95% IC -1,20 a 0,61; I<sup>2</sup> = 33%; 82 participantes, dois estudos, Figura 25). A presença de I<sup>2</sup> de 67% levou a decidir pela não realização de análise inferencial com 2 anos (Figura 26).

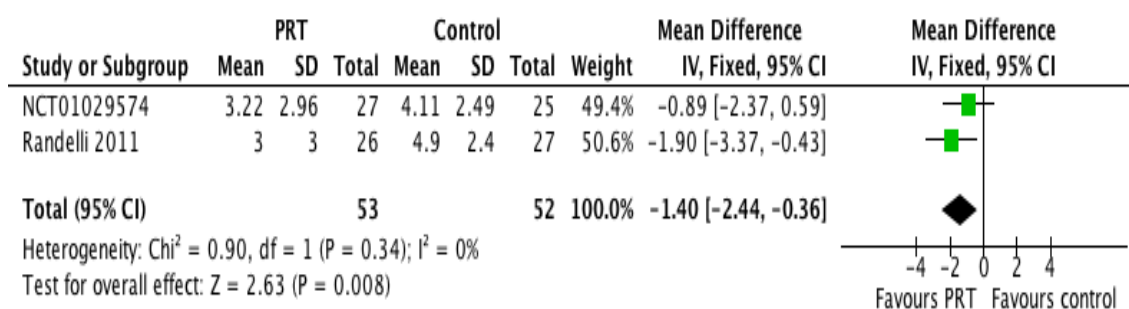


Figura 23: Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – lesão do manguito rotador, 7 dias.

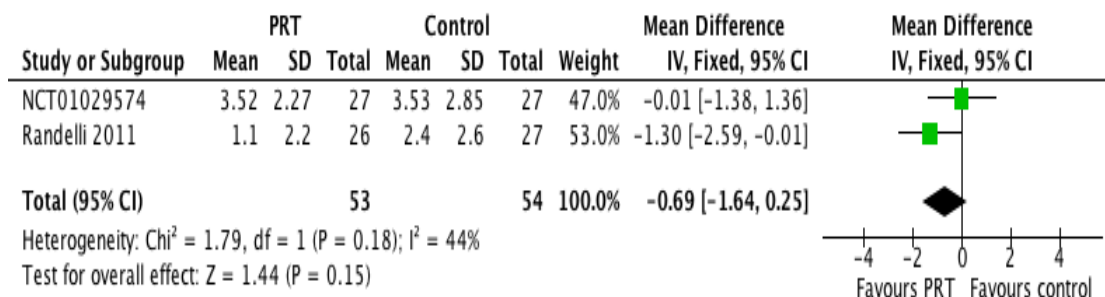


Figura 24: Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – lesão do manguito rotador, 1 mês.

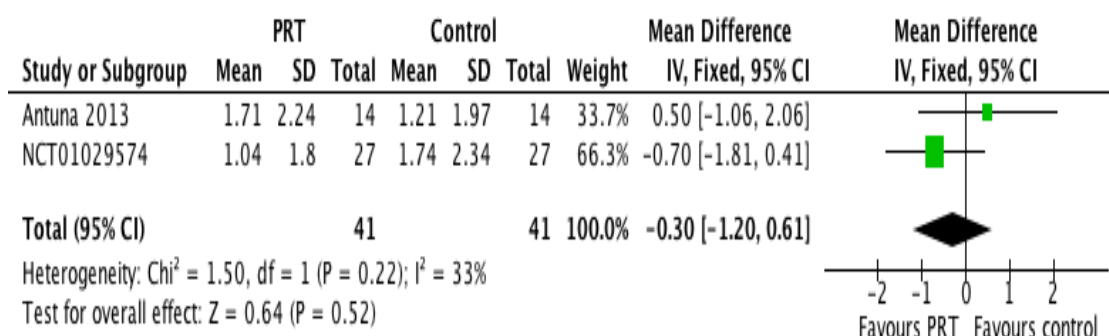


Figura 25: Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – lesão do manguito rotador, 1 ano.

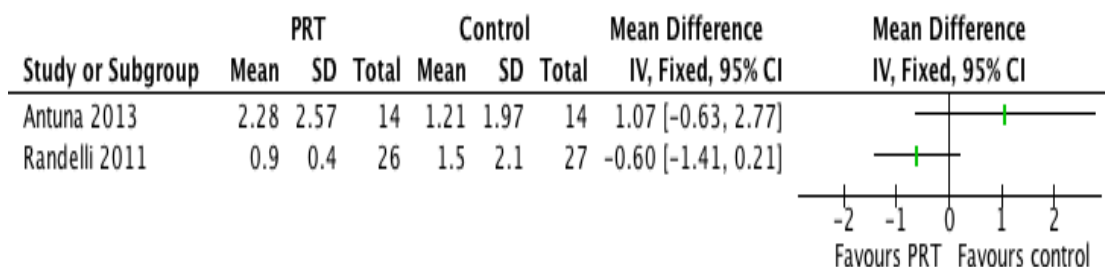


Figura 26: Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – lesão do manguito rotador, 2 anos

## Re-rotura

Três estudos que avaliaram a taxa de re-rotura descobriram menor frequência no grupo TRP em 1 ano (10/101 versus 19/98; RR 0,55, 95% CI 0,30 a 1,01; I<sup>2</sup> = 25%, Figura 27). Entretanto, na análise com 2 anos, a frequência de re-rotura foi a mesma (19/36 versus 22/37; RR 0,88, IC 95% 0,59 a 1,32; I<sup>2</sup> = 14%, Figura 28).

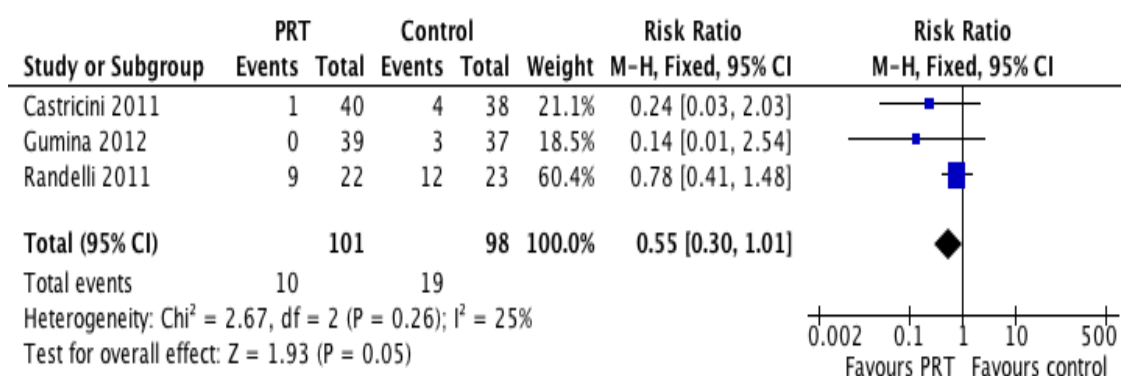


Figura 27: Taxa de re-rotura, lesão do manguito rotador, 1 ano.

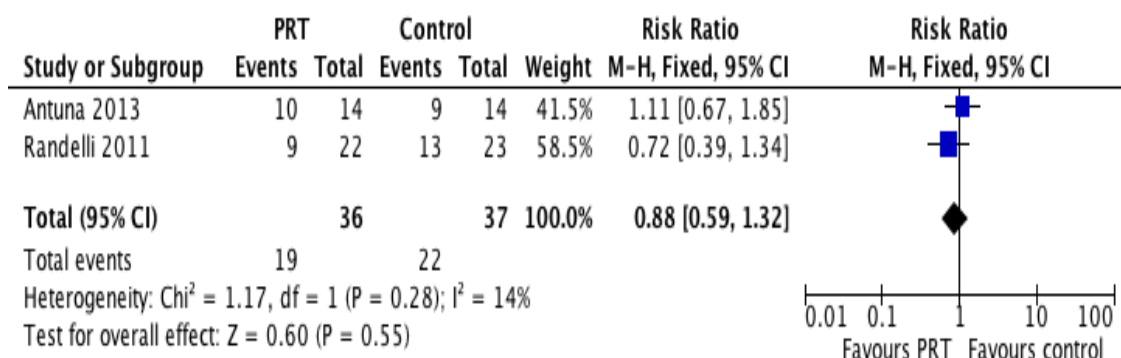
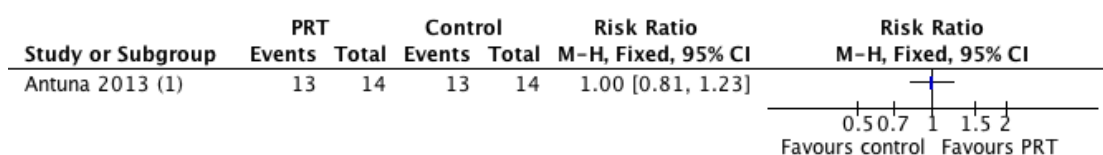


Figura 28: Taxa de re-rotura, lesão do manguito rotador, 2 anos.

## Satisfação

Apenas o estudo de ANTUNA et al. (2013) avaliou satisfação em 2 anos, com frequência idêntica (RR 1,00, 95% CI, 0,81 to 1,23, Figura 29).



(1) Subjective, patient-reported assessment

Figura 29: Frequência de Satisfação, lesão do manguito rotador, 2 anos.

### 6.24. Síndrome do impacto do ombro

Somente 1 estudo tratou desta condição. Dados demonstram que no seguimento precoce (6 semanas), os pacientes com TRP apresentavam menor dor (DM -1.40, 95% IC - 2.36 a -0.44, figura 29) e melhor função (DM -0.90, 95% IC -1.79 a -0.01, figuras 30 e 31). Não houve relato de efeitos adversos. A instabilidade clínica (exame clínico) em 6 semanas foi semelhante (figura 32).

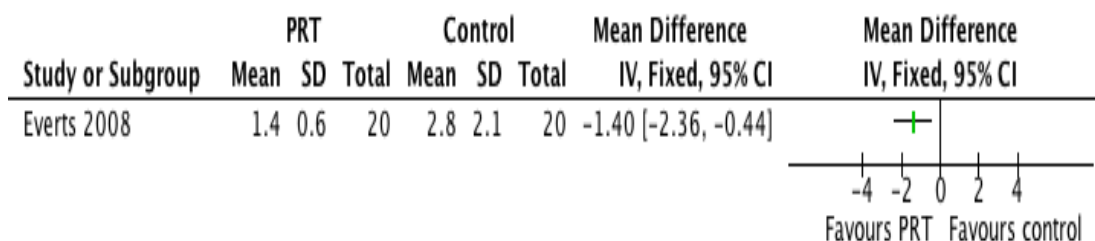


Figura 30: Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – síndrome do impacto do ombro, 6 semanas.

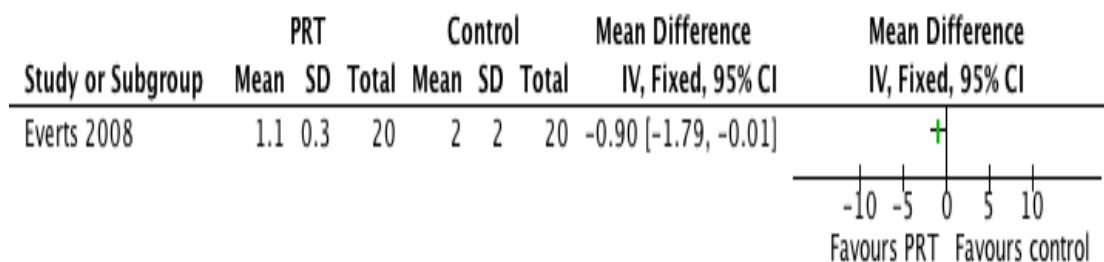


Figura 31: Gráfico floresta – Escore de Instabilidade– síndrome do impacto do ombro, 6 semanas.

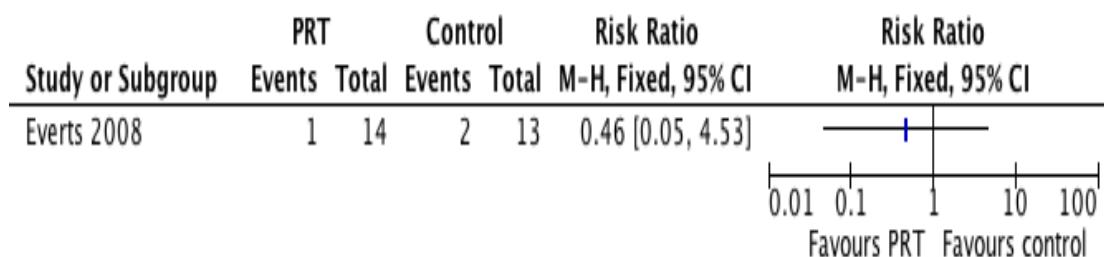


Figura 32: Gráfico floresta – Instabilidade avaliada pelo exame clínico– síndrome do impacto do ombro, 6 semanas.

### 6.25. Epicondilite do cotovelo

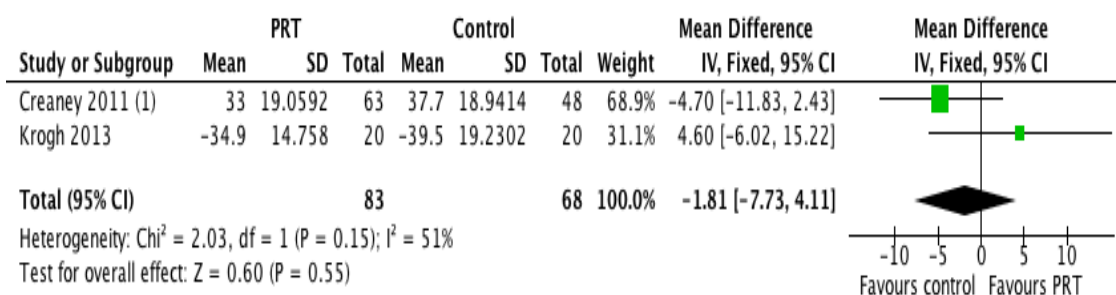
Três estudos compararam aplicação de TRP guiada por ultrassom *versus* controles (CREANEY et al., 2011a; KROGH et al., 2013;

THANASAS et al., 2011). Dois estudos apresentavam como controle a aplicação de sangue autólogo (CREANEY et al., 2011a; THANASAS et al., 2011). Já KROGH et al. (2013) também incluiu um grupo com aplicação de corticosteróides como um terceiro grupo de intervenção, que não foi considerado para esta revisão. No protocolo de CREANEY et al. (2011), houve a aplicação de 2 injeções em um período de 1 mês, enquanto nos outros 2 estudos, optou-se por aplicação única. Na coorte de CREANEY et al. (2011), há pacientes com epicondilites “persistentes” lateral e medial. Nos outros estudos, incluiu-se apenas pacientes com epicondilite lateral que não haviam realizado quaisquer tratamentos invasivos prévios. Conjuntamente, os três estudos contemplam análise de 219 pacientes, com dados disponíveis para 151 destes. No estudo de KROGH et al. (2013) reportou-se a substancial de seguimento após o terceiro mês, o que, para os objetivos desta revisão, resultou em descarte dos dados coletados nos seguimentos de médio e longo prazo.

### **Função**

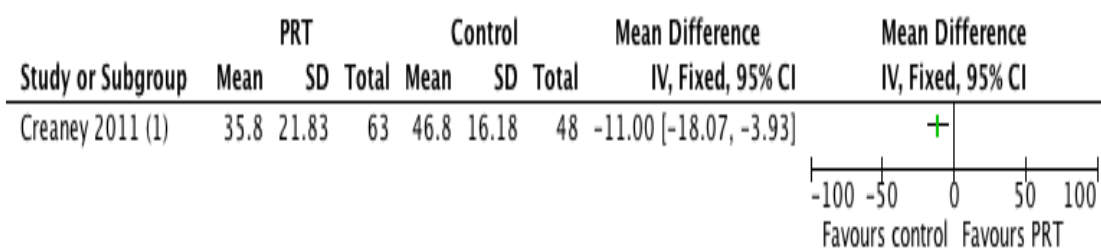
A avaliação funcional foi realizada por meio do PRTEE (*Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation*) nos estudos de CREANEY et al. (2011) e KROGH et al. (2013). Em THANASAS et al. (2011), utilizou-se o *Liverpool Elbow score*. Os escores funcionais individuais de cada estudo estão representados em *Gráfico florestas* individuais, divididos em seguimento precoce e intermediário (Figuras 32, 33, 34, 35). Decidiu-se pela exclusão do estudo de CREANEY et al. (2011) na meta-análise por ser fonte de elevada heterogeneidade. Quando agrupados os dados de KROGH et al. (2013) e THANASAS et al. (2011) no seguimento precoce não houve diferença (DPM, 0.40 95% IC -0.08 a 0.89, 68 participantes, Figura 36). O

estudo de CREANEY et al. (2011) refere melhora dos escores do escore funcional (PRTEE) em favor da TRP (DM, -11.00, 95% IC -18.07 a -3.93, figura 32), entretanto, ressalva que, pelo seu delineamento de estudo, permitia a troca de tratamento (pelo cirúrgico) na falha do tratamento inicial. O fato pode ter influenciado estes resultados, não se refletindo em diferenças reais pois o mesmo realizou a análise pelo protocolo ao invés de por intenção de tratar.



(1) These are change scores

Figura 33: Gráfico floresta – função mensurada, PRTEE – epicondilite lateral do cotovelo, 3 meses.



(1) These are change scores

Figura 34: Gráfico floresta – função mensurada, PRTEE – epicondilite lateral d cotovelo,6 meses

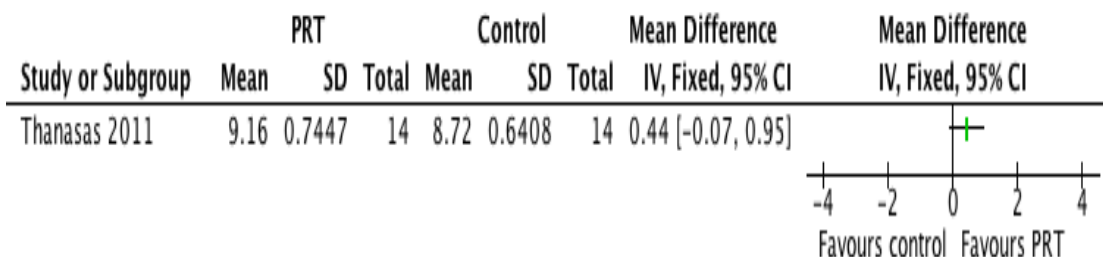


Figura 35: Gráfico floresta – função mensurada, Liverpool elbow score – epicondilite lateral do cotovelo, 3 meses.

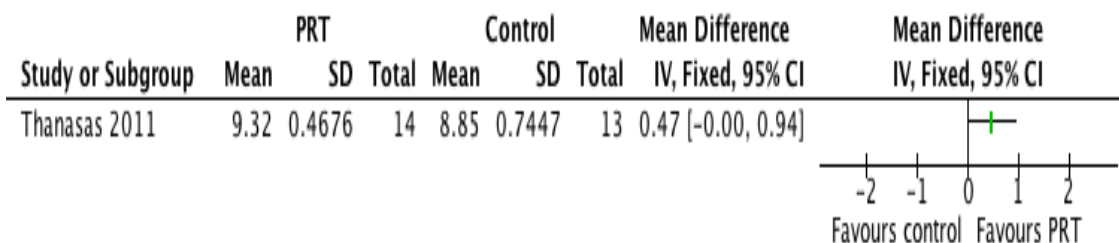


Figura 36: Gráfico floresta – função mensurada, Liverpool elbow score – epicondilite lateral do cotovelo, 6 meses.

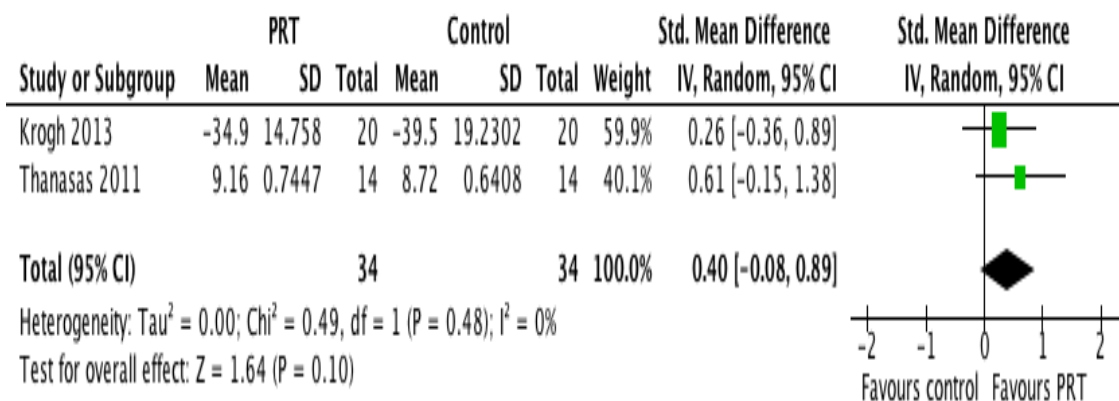


Figura 37: Gráfico floresta – função mensurada, todos os instrumentos, 3 meses.

### 6.25.1 Dor



O estudo de THANASAS et al. (2011) demonstrou menores escores de dor no grupo TRP em 6 semanas, figura 38) (DM -0,86, 95% IC -1,51 a -0,21; *Gráfico floresta* 39) e 6 meses (DM -0,75, 95% IC -1,57 a 0,07; figura 39).

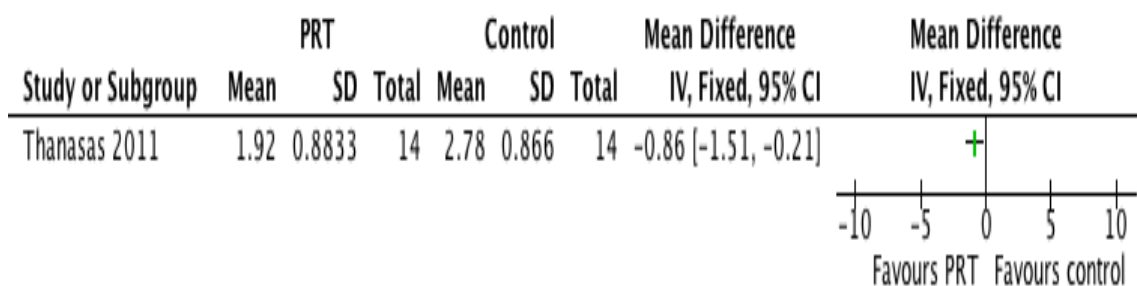


Figura 38: Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – epicondilite lateral, 6 semanas.

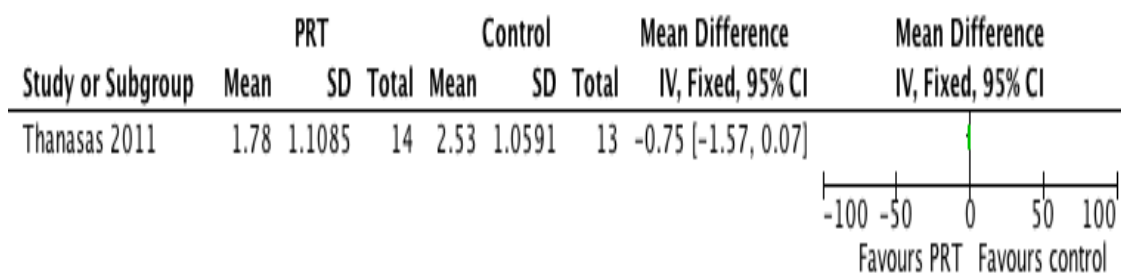


Figura 39: Gráfico floresta – dor mensurada por ferramentas validadas – epicondilite lateral, 6 meses.

### 6.25.2 Complicações

Somente KROGH et al. (2013) apresentaram resultados de complicações; relataram que 4 pacientes no grupo TRP e 3 no grupo controle (salina) contataram a instituição com queixas referentes à dor persistente.

### **6.26 Reconstrução do LCA – aplicação na área doadora de enxerto**

Dois estudos avaliaram os efeitos da TRP na área doadora do ligamento da patela (ALMEIDA et al., 2012; CERVELLIN et al., 2012). Em ambos os estudos houve a aplicação de TRP no defeito após retirada do tendão. Os estudos são similares no que diz respeito ao seu delineamento e desfechos. Ao todo, os estudos incluem 67 pacientes, com 65 disponíveis na avaliação final. Contemplou-se análises de dor, função e aspectos de imagem (RNM e radiografias). I<sup>2</sup>

No seguimento intermediário (6 meses), ALMEIDA et al. (2012) não encontraram diferença entre os grupos para função pelos escores de Tegner (DM 0,30, 95% CI -0,72 a 1,32; figura 40) ou Lysholm (DM 0,40, 95% CI -7,32 a 8,12; figura 41). CERVELLIN et al. (2012) relatam diferenças no desfecho função favorecendo o grupo TRP no seguimento tardio, 1 ano (DM 13,30, 95% CI 8,01 a 18.59, figura 42).

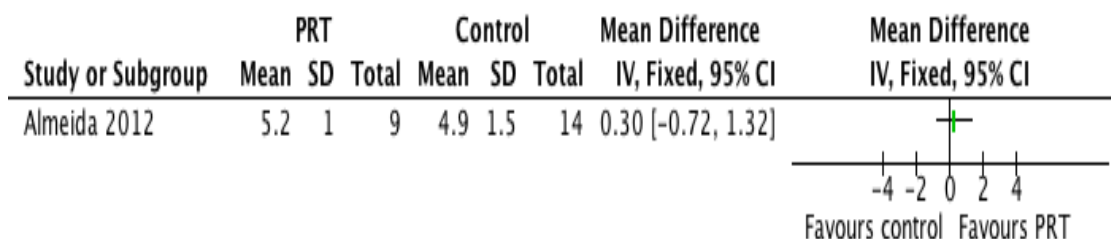


Figura 40: Gráfico floresta – função mensurada, reconstrução do LCA, TRP aplicada na área doadora do enxerto, TEGNER, 6 meses.

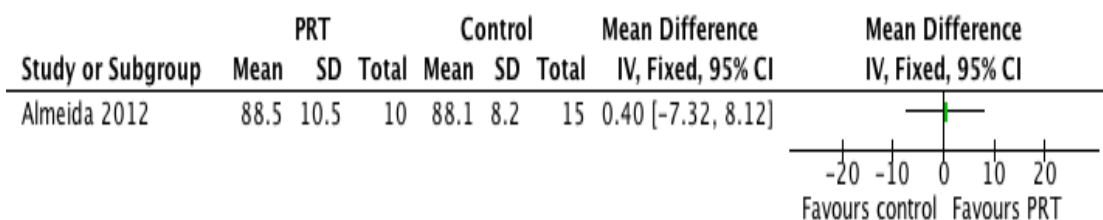


Figura 41: Gráfico floresta – função mensurada, reconstrução do LCA, TRP aplicada na área doadora do enxerto, Lysholm, 6 meses

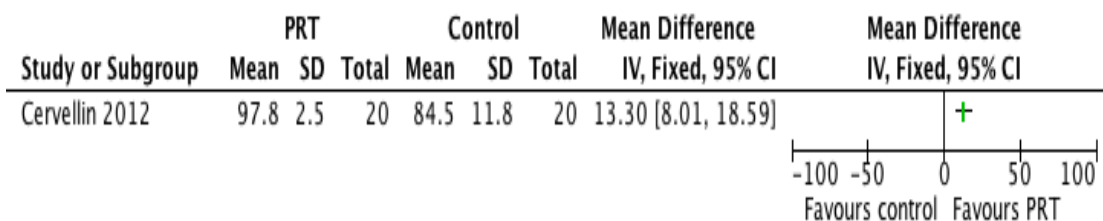


Figura 42: Gráfico floresta – função mensurada, reconstrução do LCA, TRP aplicada na área doadora do enxerto, VISA, 1 ano.

ALMEIDA et al. (2012) ressaltam a que, a despeito de diferença estatística para o desfecho dor entre os grupos (figura 43), o benefício clínico pode ser pouco relevante. Não houve relato de complicações ou efeitos adversos entre os estudos.

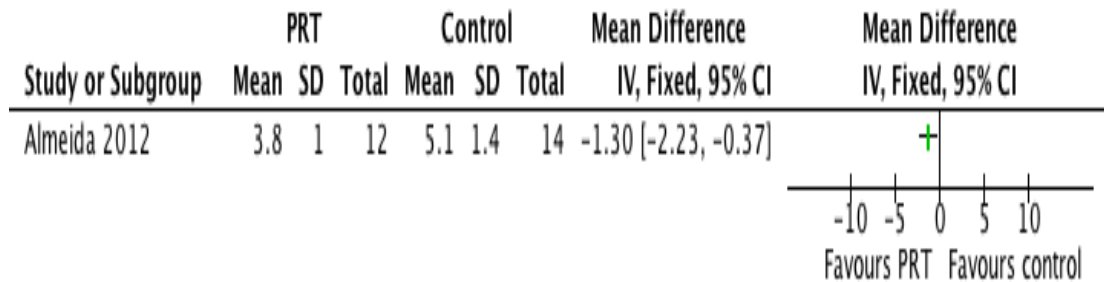


Figura 43: Gráfico floresta - , reconstrução do LCA, TRP aplicada na área doadora do enxerto, Dor, pós operatório imediato

### 6.27 Reconstrução do LCA

Quatro estudos analisaram os efeitos da TRP como adjuvante a reconstrução do ligamento cruzado anterior (ORREGO et al., 2008; VADALÀ et al., 2013; VALENTÍ et al., 2009; VOGRIN et al., 2010). Estes estudos somam dados de 203 pacientes, com 5 perdas de seguimento. Todos os estudos relataram a aplicação da TRP nos túneis ósseos ou na região ao redor no enxerto, ou ambos. Para o desfecho funcional IKDC (*International Knee Documentation Committee*), no seguimento de 1 ano não houve diferença entre os grupos, tanto quando considerados os escores (DM -1,40, 95% CI -6,01 a 3,21, figura 44), quanto analisados de forma categórica (frequência de bons resultados, 94/96 *versus* 94/97; RR 1,01, 95% CI 0,96 a 1,07, figura 45). VADALÀ et al. (2013) relatam não haver

diferença para os escores de *Lysholm* no seguimento de 1 ano (figura 46). Também relatam não haver efeito adversos associados ao procedimento.

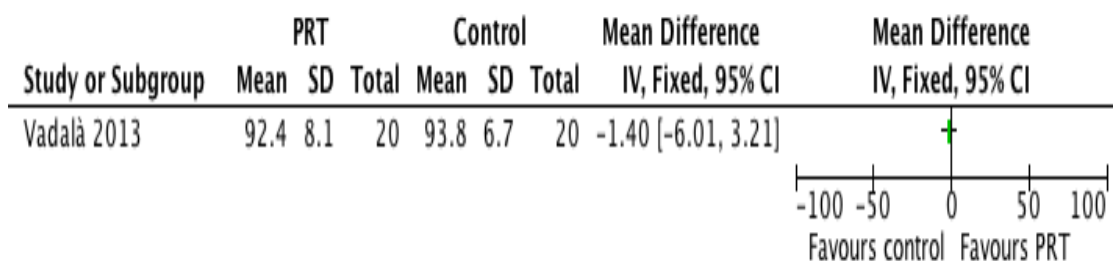


Figura 44: Gráfico floresta – função mensurada, reconstrução do LCA, IKDC, 1 ano.

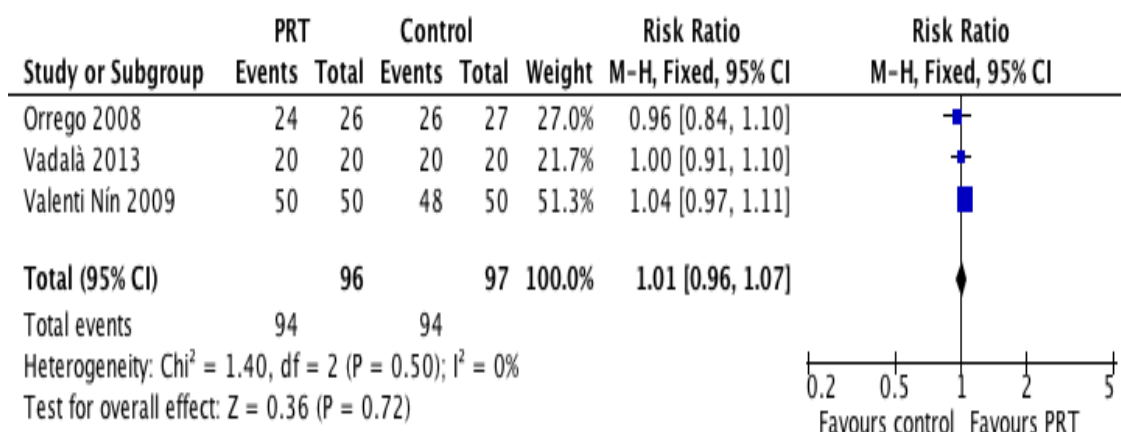


Figura 45: Gráfico floresta – função mensurada, reconstrução do LCA, IKDC (categorizado), 1 ano.

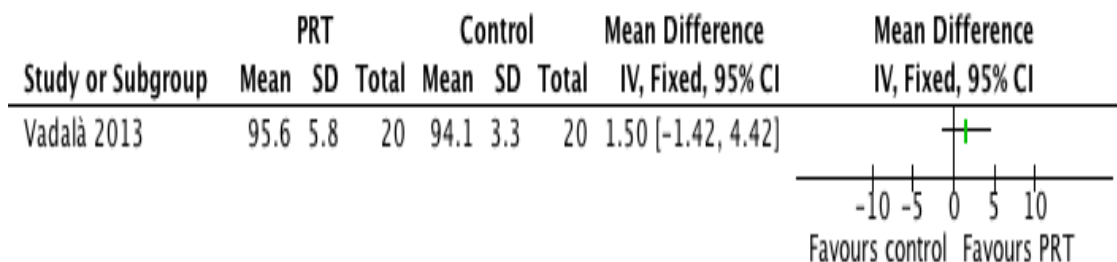


Figura 46: Gráfico floresta – função mensurada, reconstrução do LCA, Lysholm, 1 ano.

## 6.28 Tendinopatia patelar

Em população com tendinite patelar, WASTERLAIN et al. (2013) compararam a aplicação do TRP guiada por ultrassom, tendo como agulhagem seca como controle. Houve perda de 3 pacientes durante o seguimento final em 6 meses. O protocolo permitiu que os pacientes trocassem de tratamento se não estivessem satisfeitos, e as análises foram realizadas respeitando o princípio de intenção de tratar. A avaliação em 6 meses demonstrou que o grupo agulhagem seca apresentou melhores escores para VISA (DM -16,01, 95% CI -32,28 a 0,26; figura 47) e Tegner (DM 0,60, 95% CI -2,44 a 1,24, figura 47). Em contrapartida, os escores de *Lysholm* favoreceram a TRP (DM 15,50, 95% CI 0,55 to 30,45, figura 48). O grupo TRP apresentava menor dor pós operatória no sexto mês (DM 1,40, 95% CI 0,32 a 2,48; figura 49). Não há relato de complicações e efeitos adversos. Na análise de qualidade de vida, não houve diferença entre os grupos, pelo *Short-Form 12* (DM -1,60, 95% CI -5,66 a 2,46, figura 50). Uma ressalva deve ser feita sobre os resultados desta referida

pesquisa: apesar de metodologia robusta, apresenta resultados com pequeno número amostral.

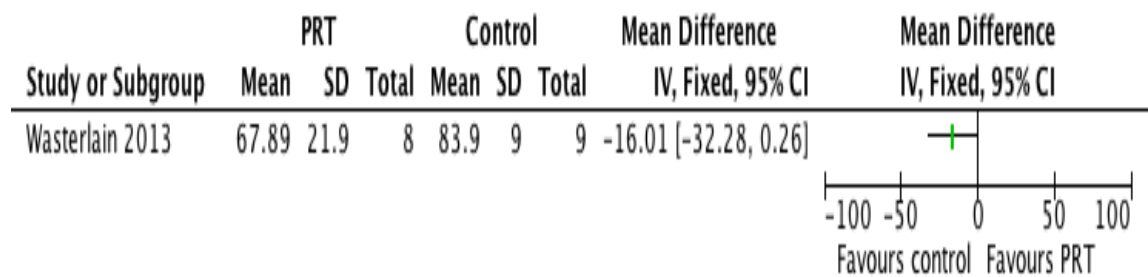


Figura 47: Gráfico floresta – função mensurada, tendinopatia patelar, VISA, 6 meses

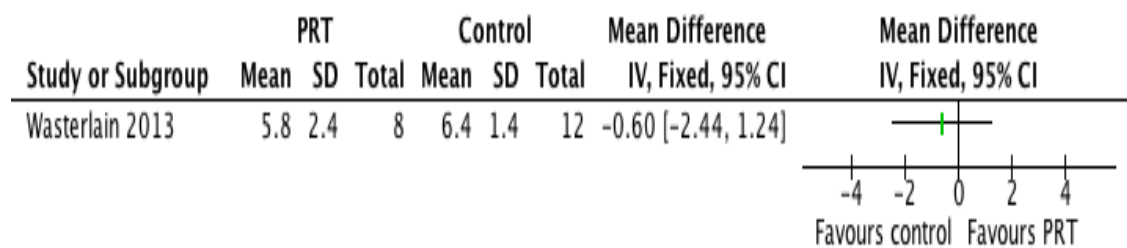


Figura 48: Gráfico floresta – função mensurada, tendinopatia patelar, TEGNER, 6 meses.

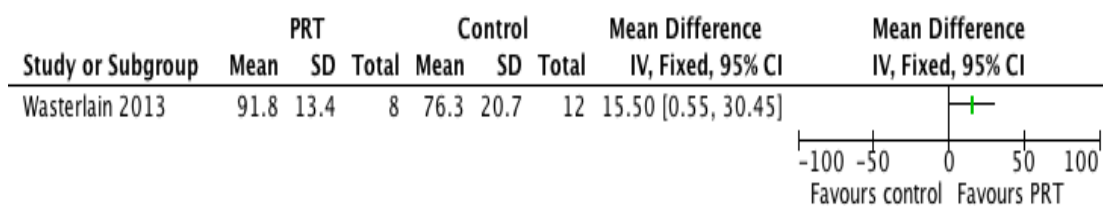


Figura 49: Gráfico floresta – função mensurada, tendinopatia patelar, Lysholm, 6 meses.

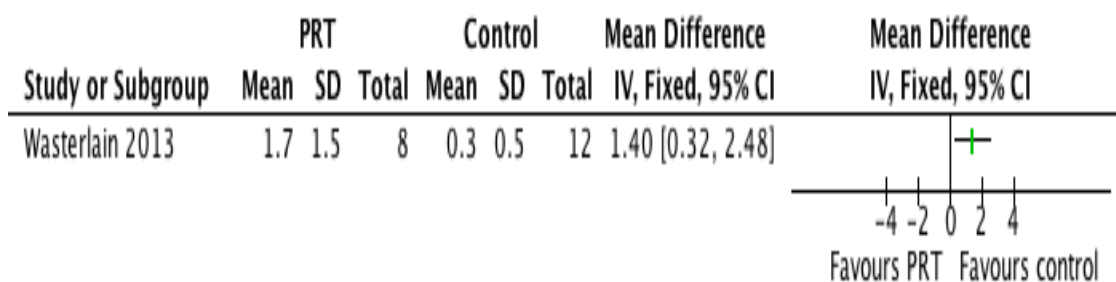


Figura 50: Gráfico floresta – Dor , tendinopatia patelar, EVA, 6 meses.

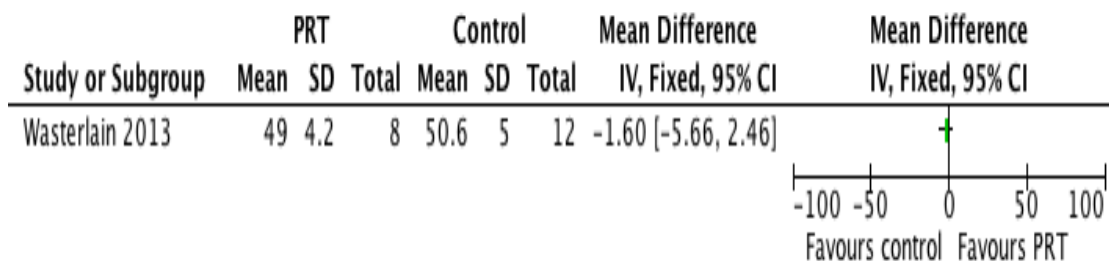


Figura 51: Gráfico floresta – qualidade de vida mensurada, tendinopatia patelar, SF-12, 6 meses.



### 6.29 Tendinopatia do Calcâneo

Um estudo comparou a TRP com o placebo (salina) em 54 pacientes com tendinopatia crônica do tendão calcâneo (DE VOS et al., 2010). Em ambos os grupos houve a prescrição exercícios excêntricos pós intervenção. Não houve perda de seguimento. No cálculo do tamanho da amostra, os autores determinaram uma diferença de 12 pontos para os escores de VISA-A, como o clinicamente relevante. Para os seguimentos precoce (seis semanas, figura 52), intermediário (seis meses, figura 53) e tardio (1 ano, figura 54). Um número semelhante de pacientes em ambos os grupos estavam satisfeitos com o procedimento no seguimento intermediário (figura 55 ) e tardio (figura 56). O retorno às atividades desportivas também foi semelhante entre os estudos no médio (figura 57) e longo termo (figura 58).

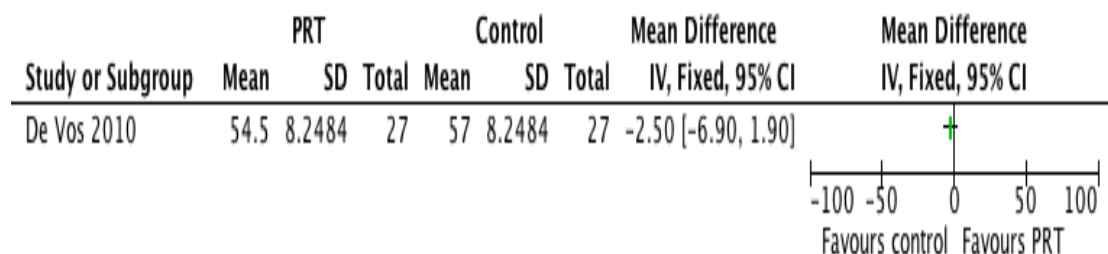


Figura 52: Gráfico floresta - função mensurada, tendinopatia do calcâneo, VISA-A, 6 semanas

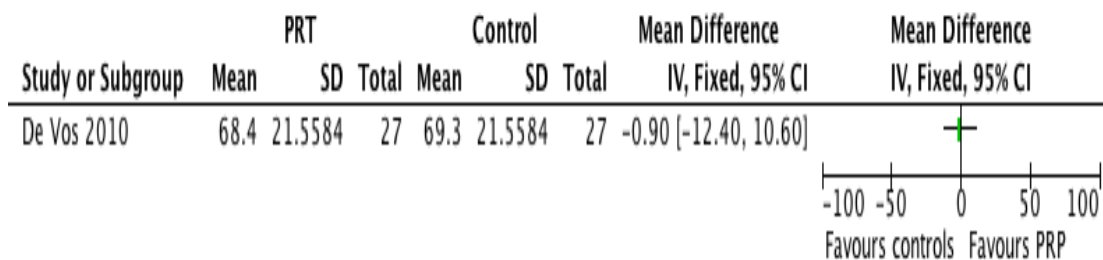


Figura 53: Gráfico floresta - função mensurada, tendinopatia do calcâneo, VISA-A, 6 meses

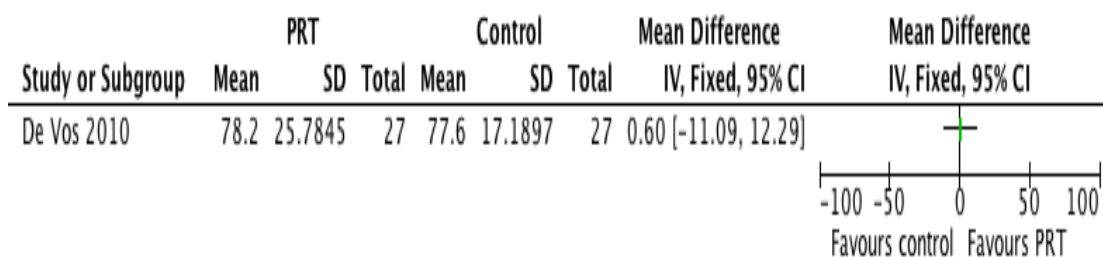


Figura 54: Gráfico floresta - função mensurada, tendinopatia do calcâneo, VISA-A, 1 ano

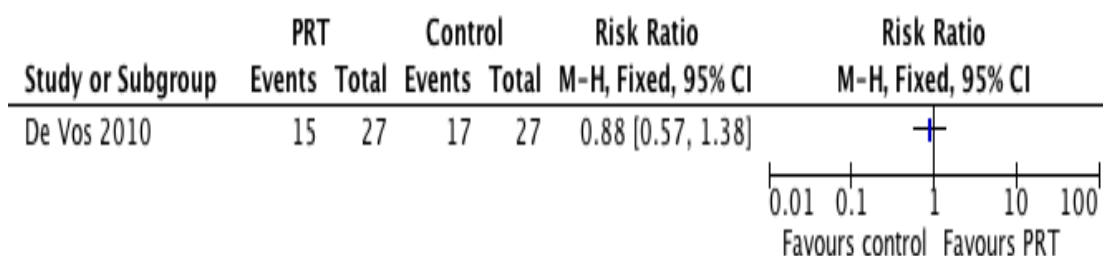


Figura 55: Gráfico floresta – satisfação, tendinopatia do calcâneo, 6 meses

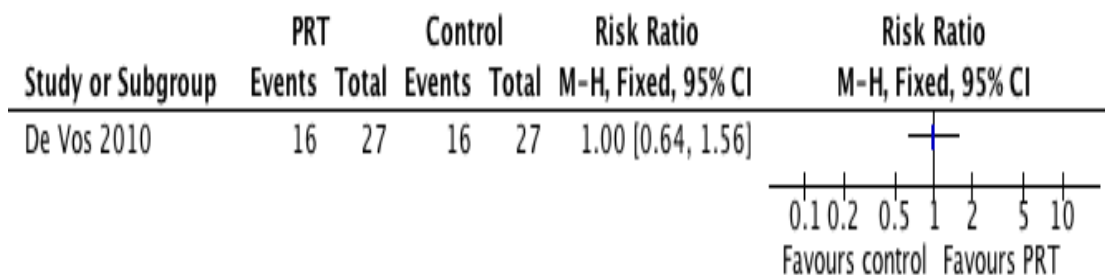


Figura 56: Gráfico floresta – satisfação, tendinopatia do calcâneo, 1 ano

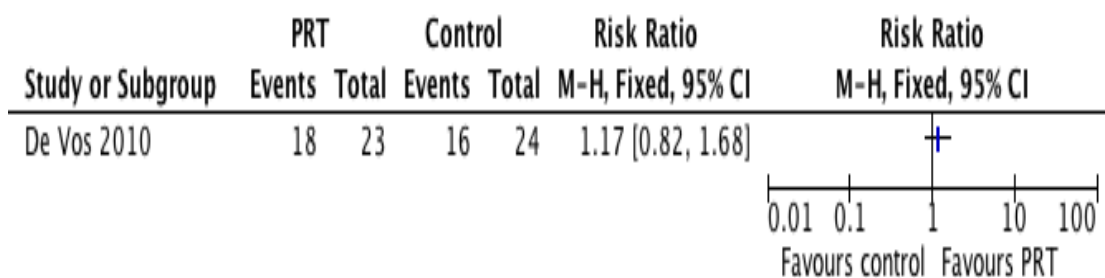


Figura 57: Gráfico floresta – retorno as atividades (esporte), tendinopatia do calcâneo, 6 meses

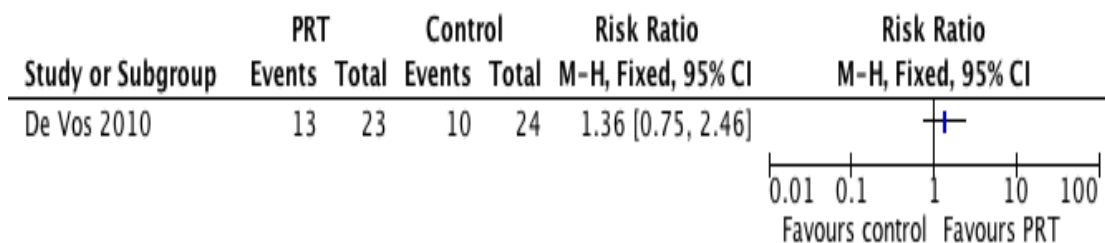
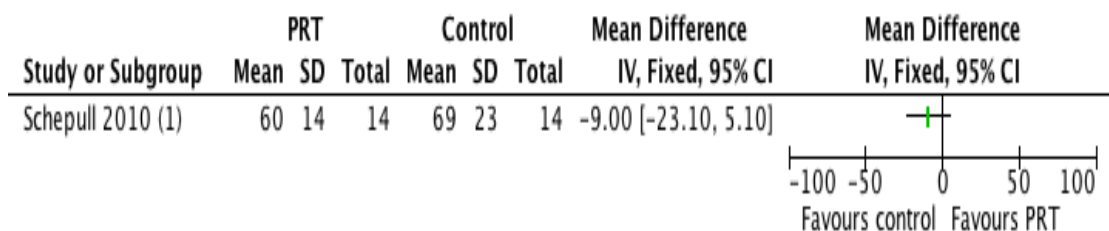


Figura 58: Gráfico floresta – retorno as atividades (esporte), tendinopatia do calcâneo, 1 ano

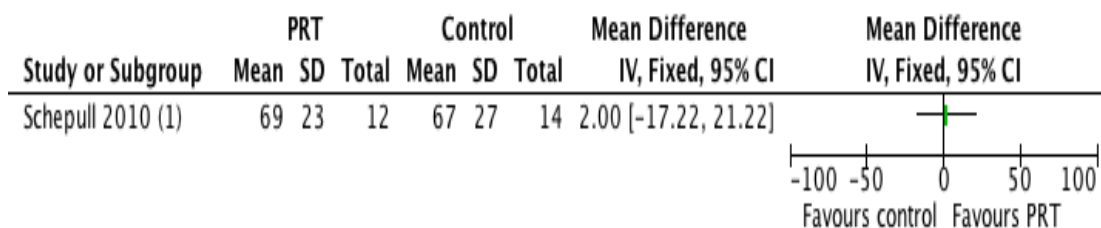
### 6.30 Rotura do Tendão calcâneo

O estudo de SCHEPULL et al. (2010) comparou o reparo aberto de rotura do tendão calcâneo com ou sem TRP. A amostra consistia em 30 pacientes, quais 4 foram perdidos para a avaliação final de 1 ano. Para avaliação funcional, utilizou-se o heel-raise index, validado para mensurar a função a função da musculatura da panturrilha. Não houve diferença entre os grupos no seguimento intermediário (19 semanas) e tardio (1 ano), (DM -9,00, 95% IC -23,10 a 5,10, figura 59) e (DM 2,00, 95% IC -17,22 a 21,22, figura 59), respectivamente. Os autores relataram 2 complicações no grupo TRP (uma re-rotura e uma infecção) e nenhuma complicação no grupo controle (RR 4.41, 95% IC 0.23 a 84.79. figura 60). Adicionalmente este estudo avaliou as propriedades mecânicas do tendão calcâneo após o reparo, mas estes resultados não são objetos desta revisão.



(1) Heel raise index: validated test used to evaluate calf muscle function

Figura 59: Gráfico floresta - função mensurada, *heel raise index*, rotura do tendão calcâneo, 19 semanas



(1) Heel raise index: validated test used to evaluate calf muscle function

Figura 60: Gráfico floresta - função mensurada, heel raise index, rotura do tendão calcâneo, 19 semanas

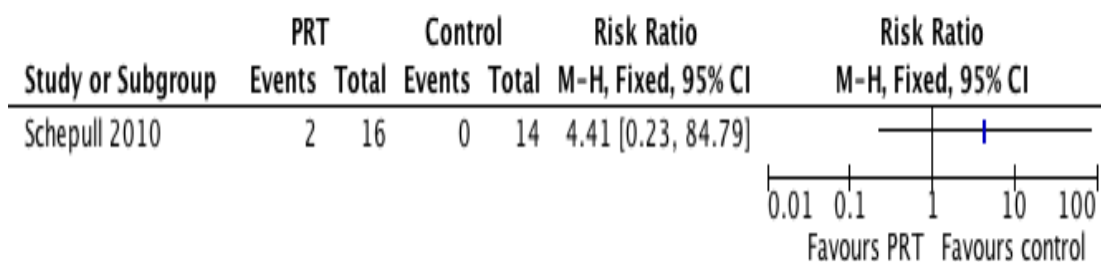


Figura 61: Gráfico floresta - complicações, rotura do tendão calcâneo, 1 ano

### 6.31 Análise de sensibilidade

Três estudos foram considerados como com alto risco de viés devido a falhas na ocultação da alocação (sigilo de alocação). Trata-se dos estudos de ORREGO et al. (2008), VOGRIN et al. (2010) e GUMINA et. al. (2012). Os dois primeiros foram considerados *quasi* randomizados, enquanto que o último permitiu a revelação do segredo de alocação três dias antes do procedimento. Os dois estudos *quasi* randomizados tratavam de reconstrução do LCA, entretanto, somente os dados de ORREGO et al. (2008) foram utilizados nesta revisão para fins de meta-análise. Análise de

sensibilidade removendo os dados deste estudo não modificam a direção do risco (Figura 61): de 1,01 (95% IC 0,96 a 1,07) para 1,03 (95% IC 0,97 a 1,09). Já o estudo de GUMINA et al. (2012) exerceu maior influência sobre a meta-análise, resultando em benefício maior para o grupo TRP. Removendo seus dados da meta-análise, houve a mudança da magnitude do efeito em favor do TRP de: DPM 0,25 (95% IC -0,07 a 0,57) para DPM 0,20 (95% IC -0,15 a 0,56). Na análise do grupo “adjuvante” houve mudança da magnitude do efeito de DPM 0,28 (95% IC -0,08 a 0,64) para DPM 0,23 (95% IC -0,18 a 0,63). Na meta-análise envolvendo somente estudos que foram submetidos a reparo artroscópico do manguito rotador, houve substancial modificação da magnitude do desfecho (figura 62): DPM 0,13 (95% CI -0,24 a 0,51) para DPM 0,02 (95% CI -0,38 a 0,92).

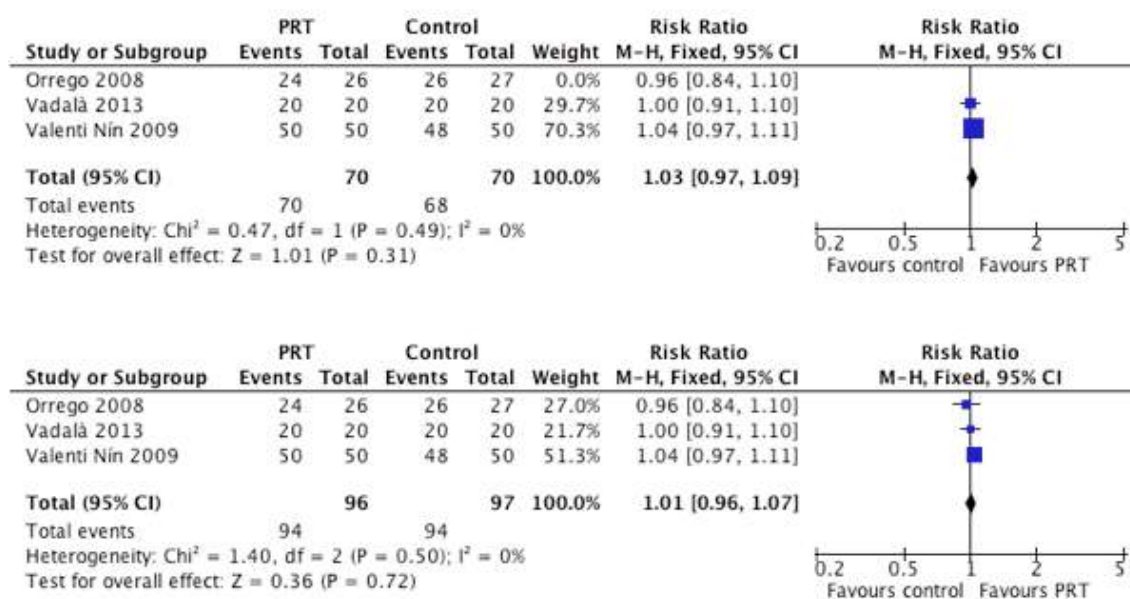


Figura 62: Gráfico floresta – Análise de sensibilidade, exclusão de Orrego et al., (2008) – gráfico acima *versus* manutenção do estudo – gráfico abaixo

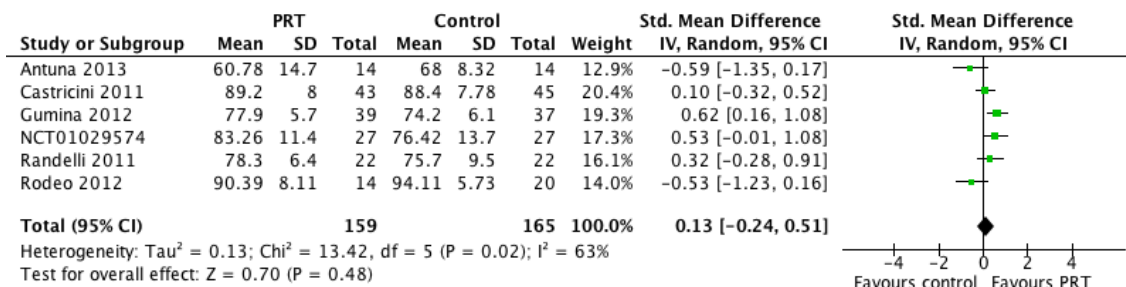
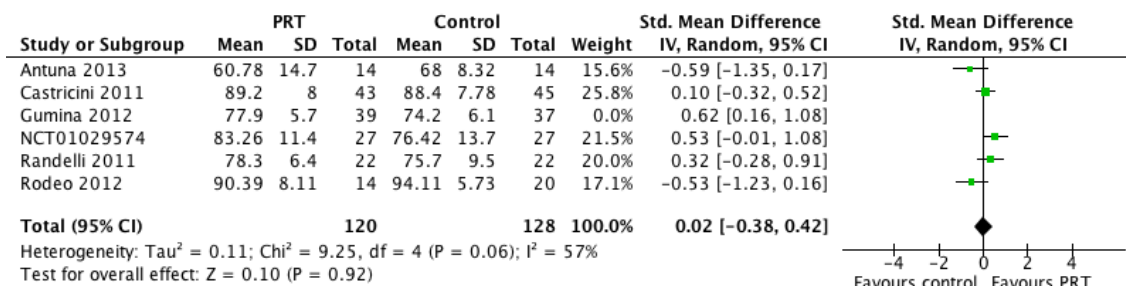


Figura 63: Gráfico floresta – Análise de sensibilidade exclusão de Gumina et al., (2008) – gráfico acima *versus* manutenção do estudo – gráfico abaixo

**Estudos Incluídos:** Descrição e Análise crítica da metodologia.

QUADRO 1: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.	
Estudo	Almeida 2012
Métodos	<p><b>Ensaio Clínico Randomizado:</b> segredo de alocação protegido por sequência de randomização gerada por computador. Estudo com seguimento de 6 meses.</p> <p><b>Local do Estudo:</b> Universidade de São Paulo, Brasil. Recrutamento: novembro de 2008 a fevereiro de 2010.</p>
Amostra	<p><b>Participantes:</b> 27, submetidos a reconstrução do ligamento cruzado anterior (LCA)</p> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b> pacientes com lesão do LCA, esqueleticamente maduros e com menos de 45 anos.</p> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b> presença de lesões ligamentares complexas, osteoartrite, cirurgias progressas na mesma articulação, infecção pós-operatória, artrofibrose, reoperação, seguimento inadequado e trombocitopenia.</p> <p>Idade:</p> <p>Grupo TRP, média de Idade (alcance): 25,8 anos (18-44).</p>



	<p>Grupo não TRP, média de Idade (alcance): 23,1 anos (15-34).</p> <p>Gênero:</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 10:2</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 14:1</p> <p>Atividades Esportivas: não disponível</p>
Intervenções	<p>Todos os participantes foram submetidos a reconstrução artroscópica do ligamento cruzado anterior com enxerto de ligamento da patela</p> <p><b>1. TRP (número de participantes: 12). Intervenção única no intra-operatório: 450 mL de sangue autólogo resultaram em 30-50 mL de TRP. O resto do sangue foi devolvido ao paciente. Para o preparo do gel de TRP, adicionou-se CaCl<sub>2</sub> e trombina autóloga. A TRP foi aplicado no local de retirada do enxerto.</b></p> <p><b>Método de Preparo da TRP:</b> Separador celular <i>Haemonetics</i> MCS+ e kit <i>Haemonetics</i> de aférese de plaquetas 995-E.</p> <p><b>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação:</b> concentração de plaquetas 1.185, 16/mm<sup>3</sup> (desvio padrão 404.472/mm<sup>3</sup>), representando um aumento médio de 7,65 (alcance: 3,82 – 26,03) vezes o nível basal de plaquetas; glóbulos brancos</p>

	<p>0,91/mm<sup>3</sup> (desvio padrão 0,81/mm<sup>3</sup>).</p> <p><b>2. Não – TRP (número de participantes: 15): controles sem aplicação de TRP no sitio doador de enxerto.</b></p> <p><b>Co-Intervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação</p>
Desfechos	<p>Escala visual analógica (EVA)</p> <p><b>Ressonância nuclear Magnética</b> (avaliação da cicatrização da área doadora do enxerto: tamanho do <i>gap</i> da área doadora, área transversal do ligamento da patela, índice de altura patelar pelo índice de Insall-Salvati)</p> <p><b>Questionário:</b> Lysholm, IKDC, Kujala, Tegner</p> <p>Avaliação de força (isocinética)</p>
Outros aspectos	<p><b>Tamanho da amostra:</b> não houve cálculo de amostra</p> <p>Validação do método de obtenção da TRP: disponível</p>
Observações	<p>Os autores forneceram informações adicionais após solicitação: medidas de dispersão (desvio padrão) para EVA, Lysholm, IKDC, Kujala e Tegner. Detalhes do registro do protocolo fornecido pelos autores: NCT01111747.</p>

Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração de sequência alocação	Baixo risco	Sequência gerada por computador
Segredo de alocação	Risco incerto	Não descrito
Mascaramento dos desfechos	Risco incerto	Provavelmente não mascarado
Manejo de dados incompletos (desfechos)	Baixo risco	Os dados incompletos apresentavam-se balanceados entre os grupos de alocação
Relato seletivo de desfechos	Alto Risco	Protocolo prévio disponível. O desfecho primário (dor) foi medido somente após as primeiras 24 horas. Seguimento curto para pacientes que foram submetidos a reconstrução do ligamento cruzado anterior.
Outros vieses	Baixo Risco	

QUADRO 2: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.	
Estudo	Antuna 2013
Métodos	<p><b>Ensaio Clínico Randomizado:</b> estudo piloto, sequência de randomização gerada por computador, segredo de alocação mantido em envelopes opacos. Pacientes foram seguidos por 2 anos. Os desfechos foram mensurados por pesquisadores mascarados quanto a intervenção.</p> <p><b>Local do Estudo:</b> Hospital Universitário La Paz, Madrid, Espanha; recrutamento maio de 2007 a junho de 2009.</p>
Amostra	<p><b>Participantes:</b> 28 submetidos ao reparo artroscópico de lesões do manguito rotador.</p> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b> pacientes adultos com lesões completas do manguito rotador (póstero-superiores, 2 tendões, &gt; 5 cm) nos quais houve falha do tratamento conservador.</p> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b> presença de lesões ântero-superiores que afetaram o subescapular; cirurgia prévia no ombro acometido; trauma grave no ombro, osteoartrite radiográfica; condição clínica que pode afetar a qualidade de vida; compensação e litígio</p>

	<p>trabalhista; pacientes indesejosos de realizar o acompanhamento durante a vigência do estudo e pacientes com distúrbios hematológicos.</p> <p><b>Idade:</b> media (alcance): 65 anos (53-77)</p> <p>Grupo TRP, média de idade (alcance): 64,5 anos (55-77)</p> <p>Grupo não TRP, média de idade (alcance): 64,9 anos (53-75)</p> <p><b>Gênero:</b> número de homens:mulher: 22:6</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): não disponível</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): não disponível</p> <p>Atividades Esportivas: não disponível</p>
Intervenções	<p>Todos os participantes foram submetidos ao reparo artroscópico do manguito rotador com âncoras absorvíveis.</p> <p><b>1. TRP (número de participantes: 14): intervenção única intraoperatória, como terapia adjuvante, 120 mL de sangue autólogo resultaram em 6mL de PRF, aplicado sobre o local de reparo, sob visibilização artroscópica.</b></p> <p><b>Método de Preparo de TRP:</b> kit Vivostat PRF ( Alleroed, Denmark).</p> <p>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação: não reportado.</p>

	<b>2. Não – TRP (número de participantes: 14): controles que não realizaram a aplicação de PRF pós reparo.</b> <b>Co-Intervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação	
Desfechos	<b>Questionários:</b> Constant-Murley shoulder assessment, Disability of the Arm, Shoulder, and Hand questionnaire (DASH), EVA, <b>RNM:</b> integridade do reparo	
Outros aspectos	<b>Tamanho da amostra:</b> não houve cálculo da amostra. Autores relatam que a amostra é subestimada. Validação do método de obtenção da TRP: não disponível	
Observações	Não há	
Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração de sequência alocação	Baixo risco	Utilizou sequência gerada por computador
Segredo de alocação	Baixo risco	Utilizou envelopes selados, numerados sequencialmente. A abertura do envelope só era realizada após a inspeção artroscópica do ombro

Mascaramento dos desfechos	Baixo risco	O cirurgião não era mascarado para a alocação, no entanto os pesquisadores responsáveis pela mensuração dos desfechos (clínicos e radiológicos) eram
Manejo de dados incompletos (desfechos)	Baixo Risco	Não houve perda de dados
Relato seletivo de desfechos	Baixo risco	O protocolo do estudo estava disponível. Todos os desfechos de interesse foram pré-especificados (primários e secundários) e reportados adequadamente
Outros vieses	Baixo risco	Aparentemente sem outros vieses.

QUADRO 3: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.

Estudo	Castricini 2011
Métodos	<b>Ensaio Clínico Randomizado:</b> pacientes foram seguidos por pelo menos 16 meses. Não

	<p>é claro se os pesquisadores (avaliação clínica dos desfechos) e participantes não eram mascarados para o procedimento. Radiologistas (avaliaram as RNM) eram mascarados para o procedimento.</p> <p><b>Local do Estudo:</b> departamento de ortopedia e cirurgia do trauma, Ospedale Civile; Jesi, Itália. Recrutamento realizado entre janeiro de 2007 à abril de 2008.</p>
Amostra	<p><b>Participantes:</b> 88, submetidos a reparo artroscópico de lesões do manguito rotador.</p> <p><b>Crterios de Inclusão:</b> pacientes portadores de lesões reparáveis (pequenas ou médias) do manguito rotador (supra-espinal), avaliados no intra-operatório.</p> <p><b>Crterios de Exclusão:</b> presença de doenças inflamatórias articulares, lesões irreparáveis ou parciais; osteoartrite acromioclavicular; artropatia do manguito rotador; anormalidades anatômicas no subescapular; compensação laboral, cirurgia prévia no ombro acometido.</p> <p>Idade:</p> <p>Grupo TRP, média de Idade (alcance): 55,2 anos (37-69)</p> <p>Grupo não TRP, média de Idade (alcance):55,5 anos (41-72)</p> <p>Gênero:</p>



	<p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 23:22</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 17:26</p> <p>Atividades Esportivas: não disponível</p>
Intervenções	<p>Todos os pacientes foram submetidos a reparo (dupla fileira) artroscópico de lesões do manguito rotador com. A TRP foi aplicada como método adjuvante pós reparo.</p> <p><b>1. TRP (número de participantes: 43): plasma rico em fibrina, - 9 mL de sangue autólogo centrifugado por 6 minutos. Separação da TRP e adição de CaCl<sub>2</sub> para novo ciclo de centrifugação</b></p> <p><b>Método de Preparo de TRP:</b> kit, Cascade Autologous platelet system</p> <p>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação: não foi avaliado.</p> <p><b>2. Não – TRP (número de participantes: 45): reparo sem aplicação de TRP.</b></p> <p><b>Cointervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação</p>
Desfechos	<p>Constant-Murley shoulder assessment</p> <p>RNM (integridade do reparo da lesão do manguito rotador relesão).</p>
Outros aspectos	<p><b>Tamanho da amostra:</b> poder adequado para desfecho Constant-Murley shoulder</p>

	assessment. Validação do método de obtenção da TRP: não relatado.	
Observações	Os autores forneceram o protocolo do estudo e seu registro. Identificação: ISRCTN49643328.	
Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração de sequência alocação	Baixo risco	Os pesquisadores utilizaram tabela com números aleatórios para geração da sequência de alocação.
Segredo de alocação	Baixo risco	Envelopes opacos, selados e numerados sequencialmente.
Mascaramento dos desfechos	Risco Incerto	Avaliadores dos desfechos clínicos e pacientes provavelmente não mascarados para a intervenção. Radiologistas (avaliaram RNM) mascarados para intervenção.
Manejo de dados incompletos (desfechos)	Baixo risco	Não houve perda de dados.
Relato seletivo de	Baixo risco	O protocolo do estudo está disponível. Todos os desfechos

desfechos		pré-definidos relevantes para esta revisão foram reportados conforme protocolo
Outros viéses	Baixo risco	Aparentemente não há outros viéses.

QUADRO 4: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.	
Estudo	Cervellin 2012
Métodos	<p><b>Ensaio Clínico Randomizado:</b> 2 grupos de 20 pacientes que foram selecionados aleatoriamente por um pesquisador não ligado ao estudo. Não é claro como os grupos de alocação foram criados. Os pacientes foram seguidos por 12 meses. Pacientes e radiologistas foram mascarados para a intervenção</p> <p><b>Local do Estudo:</b> Departamento de Traumatologia do esporte e cirurgia artroscópica, Instituto Ortopédico Galeazzi, Milão, Itália. Período de recrutamento: 2008-2009.</p>
Amostra	<p><b>Participantes:</b> 40 pacientes submetidos a reconstrução artroscópica do LCA.</p> <p><b>Crterios de Inclusão:</b> pacientes adultos que necessitam de reconstrução do LCA.</p>

	<p><b>Crítérios de Exclusão:</b> lesões ligamentares associadas, doenças reumatológicas auto-imunes, condropatias (Outerbridge &gt; III); dor anterior do joelho (pré-existentes); doenças femoro-patelares e cirurgia prévia no mesmo joelho.</p> <p>Idade:</p> <p>Grupo TRP, média de Idade (alcance): 22,9 anos (18-29 anos).</p> <p>Grupo não TRP, média de Idade (alcance): 22,7 anos (19-27).</p> <p>Gênero:</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino: feminino): não disponível</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino: feminino): não disponível</p> <p><b>Atividades Esportivas:</b> inclusão de pacientes “com alto nível” de atividade esportiva.</p>
Intervenções	<p>Todos os pacientes foram submetidos a reconstrução do LCA com enxerto de ligamento da patela.</p> <p><b>1. TRP (número de participantes: 20): intervenção única, intraoperatória. 54 mL de sangue autólogo associado a 6 mL de citrato (anticoagulante), centrifugados por 15 minutos. Centrifugou-se a porção contendo o TRP com trombina autóloga (de outra venóclise). A aplicação ocorreu após a transformação da TRP a</b></p>

	<p><b>aspecto de gel. A TRP foi aplicado na área doadora do enxerto patelar (região do plug ósseo e ligamento da patela), suturados junto ao peritendão remanescente.</b></p> <p><b>Método de Preparo da TRP:</b> GPS (<i>Gravitational Platelet Separation II</i>). Com adição de CaCl<sub>2</sub> e trombina autóloga.</p> <p>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação: não avaliada.</p> <p><b>2. Não – TRP (número de participantes: 20): reconstrução do LCA sem aplicação da TRP na área doadora do enxerto.</b></p> <p><b>Co-intervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação.</p>
Desfechos	<p>Questionário VISA (Victorian Institute of Sports Assessment).</p> <p>Dor, (EVA).</p> <p>RNM (avaliação de formação de osso no local da retirada do enxerto, &gt;70% de preenchimento: satisfatório).</p>
Outros aspectos	<p><b>Tamanho da amostra:</b> não houve cálculo do tamanho da amostra.</p> <p><b>Validação do método de obtenção da TRP:</b> não houve mensuração do número de plaquetas no preparado e/ou sua validação.</p>
Observações	Sem outras notas.

Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração de sequência alocação	Risco incerto	Não relatado.
Segredo de alocação	Risco incerto	Não relatado.
Mascaramento dos desfechos	Risco incerto	Pacientes e radiologistas mascarados para intervenção. Incerto se os avaliadores dos desfechos relevantes foram mascarados para a intervenção.
Manejo de dados incompletos (desfechos)	Baixo risco	Não houve perda de dados.
Relato seletivo de desfechos	Risco incerto	O protocolo não está disponível. Entretanto, os desfechos relevantes foram relatados.
Outros vieses	Baixo risco	Aparentemente livre de outros vieses.

QUADRO 5: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.

Estudo	Creaney 2011
Métodos	<p><b>Ensaio Clínico Randomizado:</b> randomização gerada e mantido em envelopes selados. Não é claro como se protegeu o segredo de alocação. Seguimento dos pacientes por 6 meses. Pacientes foram mascarados para o procedimento. Os avaliadores dos desfechos são independentes ao estudo.</p> <p><b>Local do Estudo:</b> não disponível. Recrutamento: não disponível.</p>
Amostra	<p><b>Participantes:</b> 150, com tendinopatia do cotovelo (lateral e medial)</p> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b> adultos com tendinopatia do cotovelo (&lt; 6 meses), nos quais houve falha do tratamento fisioterápico.</p> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b> pacientes que sofreram infiltração (ex. corticóides)</p> <p>Idade:</p> <p>Grupo TRP, média de Idade (alcance): 53 anos (não disponível)</p> <p>Grupo não TRP, média de Idade (alcance): 48 anos (não disponível)</p> <p>Gênero:</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 46:34</p>

	<p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 45:25</p> <p>Atividades Esportivas: não disponível</p>
Intervenções	<p>Submeteu-se todos os pacientes a duas aplicações (mês zero e primeiro mês), com prévia anestesia local (2 mL de bupivacaína). Aplicações realizadas com auxílio de ultrassom por radiologista especialista nesta técnica.</p> <p><b>1. TRP (número de participantes: 80): 8,5 mL de sangue autólogo em tudo com anticoagulante (citrato). Preparação: 15 minutos de centrifugação, gerando 1,5 mL de TRP.</b></p> <p>Método de Preparo de TRP: não há kit específico.</p> <p><b>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação:</b> amostra aleatória de 10 pacientes demonstraram um aumento de 2,8 (intervalo de confiança 2,3-3,5) vezes, quando comparada a concentração basal de plaquetas.</p> <p><b>2. Não – TRP (número de participantes: 70): injeção de sangue autólogo. Para esta intervenção não há detalhes do procedimento.</b></p>



	<b>Co-intervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação	
Desfechos	Patient-rated tennis elbow evaluation (PRTEE)	
Outros aspectos	<b>Tamanho da amostra:</b> poder adequado para o PRTEE. Validação do método de obtenção da TRP: disponível	
Observações	Pacientes que não melhoraram com a intervenção para a qual foram alocados (critério de falha do tratamento) tinham a opção de se submeter ao tratamento cirúrgico. Este estudo apresenta critério de inclusão de difere em seu protocolo e manuscrito final: a intervenção com aplicação de sangue autólogo tornou-se o grupo controle.	
Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração de sequência alocação	Risco incerto	Não foi descrito
Segredo de alocação	Baixo risco	Envelopes opacos numerados sequencialmente
Mascaramento dos desfechos	Baixo risco	Pacientes e avaliadores foram mascarados

Manejo de dados incompletos (desfechos)	Alto risco	Dados perdidos foram homogêneos entre os grupos de alocação. Realizou-se análise por intenção de tratar de forma incompleta e seletiva: dados dos escores do questionário PRTEE não incluíram dados de 7 dos 12 pacientes que sofreram procedimento cirúrgico.
Relato seletivo de desfechos	Alto risco	O protocolo do estudo não está disponível por completo. Os autores só avaliaram um desfecho primário (PRTEE). Além disso, o período de seguimento foi muito curto para o tipo de condição
Outros viéses	Baixo risco	Era permitido aos pacientes receber outras modalidades de tratamento. No entanto, os autores realizaram a análise obedecendo o princípio de intenção de tratar.

QUADRO 6: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.	
Estudo	De Vos 2010
Métodos	<p><b>Ensaio Clínico Randomizado:</b> randomização em blocos (12 pacientes por bloco), mantida em envelopes selados e opacos. Para formação dos blocos, os pacientes eram estratificados de acordo seu nível de atividade física (baixo e alto nível) prévio a lesão, baseando-se em um escore que avalia atividades relacionadas a função do tornozelo. As avaliações foram realizadas em 2 períodos: 24 meses (avaliador não mascarado) e 52 meses (avaliador mascarado). Este estudo originou a dois manuscritos, contendo a mesma amostra basal.</p> <p><b>Local do Estudo:</b> <i>The Hague Medical Center Antoniushove, Leidschendam, Holanda;</i> recrutamento: agosto de 2008 a janeiro de 2009.</p>
Amostra	<p><b>Participantes:</b> 54, com tendinopatia crônica do tendão calcâneo. Os pacientes foram contatados por e-mail ou telefone para a primeira avaliação para recrutamento.</p> <p><b>Crterios de Inclusão:</b> presença de tendinopatia do tendão calcâneo (porção média, 2-7 cm proximal a sua inserção). Idade entre 18-70 anos. Diagnóstico alicerçado no exame clínico (tendão espessado e doloroso, à palpação e durante atividade)</p>

	<p><b>Crêterios de Exclusão:</b> suspeita clínica de tendinopatia insercional ou rotura. Doenças inflamatórias sist�micas ou o uso de medicações que podem incorrer em roturas (uso de fluoroquinolonas); realização completa de um protocolo de reabilitação baseado em exercícios concêntricos de alta carga ou incapacidade de realiz�-los. Aplicação prévia de TRP.</p> <p>Idade:</p> <p>Grupo TRP, média de Idade (desvio padrão): 49 anos (8)</p> <p>Grupo não TRP, média de Idade (desvio padrão): 50 anos (9,4)</p> <p>Gênero:</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 13:14</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 22:24</p> <p>Atividades Esportivas (ativos, TRP: no TRP): 22:24</p>
Intervenções	<p>Todos os pacientes receberam aplicação única de TRP. Anestesia local prévia (2 mL de bupivacaína). Médico do esporte com especialização em ultrassonografia realizou a</p>

	<p>aplicação, em três diferentes pontos anatômicos, proximais a inserção do tendão calcâneo.</p> <p><b>1. TRP (número de participantes: 27): 54 mL de sangue autólogo resultou 4 mL de TRP. Adicionou-se 6 mL de citrato. Bicarbonato de sódio (0,3 mL) foi utilizado para normalização do pH. Centrifugação por 15 minutos.</b></p> <p><b>Método de Preparo de TRP:</b> Recover platelet separation kit (Gravitational Platelet separation GPS III). Neste método não há adição de CaCl<sub>2</sub> ou trombina.</p> <p>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação: não houve.</p> <p><b>2. Não – TRP (número de participantes: 27): aplicação de soro fisiológico (salina)</b></p> <p><b>Co-intervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação. Medicações permitidas no pós-operatório eram as mesmas, analgésicos (paracetamol)</p>
Desfechos	<p>Questionário VISA (Victorian Institute of Sports Assessment).</p> <p>Satisfação reportada pelo paciente</p> <p>Retorno à prática esportiva</p> <p>Avaliação ultrassonográfica (estrutura tendínea e neovascularização)</p>
Outros aspectos	<p><b>Tamanho da amostra:</b> poder adequado para VISA-A</p>

	Validação do método de obtenção da TRP: não foi descrito.	
Observações	The Journal of the American Medical Association (JAMA), 2010: publicação preliminar; American Journal of Sports Medicine (AJSM), 2011; British Journal of Sports Medicine (BJSM), 2011: publicações finais.	
Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração de sequência alocação	Baixo risco	Randomização em bloco
Segredo de alocação	Baixo risco	Envelopes selados, opacos. Numerados sequencialmente.
Mascaramento dos desfechos	Baixo risco	Avaliadores e pacientes mascarados para a intervenção alocada,
Manejo de dados incompletos (desfechos)	Baixo risco	Não houve perda de dados e de seguimento de pacientes.
Relato seletivo de desfechos	Baixo risco	Protocolo disponível. Avaliou-se todos os desfechos previstos.
Outros vieses	Baixo risco	Estudo livre de outros vieses.

QUADRO 7: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.	
Estudo	Everts 2008
Métodos	<p><b>Ensaio Clínico Randomizado:</b> pacientes foram alocados após randomização por meio de envelopes selados. Não é claro como gerou-se a sequência de randomização. Pacientes e avaliadores dos desfechos eram cegos para a intervenção</p> <p><b>Local do Estudo:</b> não há detalhes sobre local de desenvolvimento do estudo e período do recrutamento</p>
Amostra	<p><b>Participantes:</b> 40, submetidos tratamento cirúrgico de síndrome do impacto do ombro.</p> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b> síndrome do impacto (estágio II), diagnosticado há pelo menos 6 meses. Pacientes com dor durante a elevação do ombro, perda de amplitude ativa e passiva e reposta positiva a 3 infiltrações subacromiais (anestésico e corticosteróides), realizado em período de 6 meses.</p>

	<p><b>Crítérios de Exclusão:</b> presença de lesão do manguito rotador; ombro congelado; doença da articulação acromioclavicular; osteoartrite glenoumeral; instabilidade do ombro; outras doenças do ombro, mão e cotovelo; doenças que podem alterar a cicatrização pós-operatória, ou que foram tratados agudamente devido a disfunção aguda do ombro.</p> <p>Idade:</p> <p>Grupo TRP, média de Idade (DP): 52 anos (11)</p> <p>Grupo não TRP, média de Idade (DP): 50 anos (14)</p> <p>Gênero:</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 7:8</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 5:10</p> <p>Atividades Esportivas: não disponível</p>
Intervenções	Todos os pacientes foram submetidos a descompressão subacromial aberta



	<p><b>1. TRP (número de participantes: 20): aplicação única de plasma rico em plaquetas e leucócitos. 52 mL de sangue autólogo, 12 mL foram utilizados para a intervenção. Utilizou-se citrato e trombina autóloga para a formação do gel.</b></p> <p><b>Método de Preparo de TRP:</b> kit Magellan autologous platelet separator system (MAPS).</p> <p>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação: 5,7 vezes a concentração de plaquetas basal –</p> <p><b>2. Não – TRP (número de participantes: 20): tratamento cirúrgico sem TRP</b></p> <p><b>Co-intervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação</p>
Desfechos	<p>Questionário ASES (American shoulder and Elbow surgeons scoring system)</p> <p>EVA</p> <p>Atividades de vida diária</p> <p>Amplitude de movimento do ombro</p> <p>Uso de medicação para dor</p>
Outros aspectos	<p><b>Tamanho da amostra:</b> não houve o cálculo do número amostral</p>

	Validação do método de obtenção da TRP: disponível	
Observações		
Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração da sequência alocação	Baixo risco	Organizou números aleatoriamente
Segredo de alocação	Baixo risco	Envelopes sequenciais e opacos
Mascaramento dos desfechos	Baixo risco	Pacientes e avaliadores mascarados para as intervenções
Manejo de dados incompletos (desfechos)	Baixo risco	Não houve perda de seguimento
Relato seletivo de desfechos	Risco incerto	Protocolo do estudo não disponível. Parece que os desfechos foram reportados adequadamente, tais como previsto.
Outros vieses	Risco	Aparentemente sem outros vieses.

QUADRO 8: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.	
Estudo	Gumina 2012
Métodos	<p><b>Ensaio Clínico Randomizado:</b> Após randomização, segredo de alocação mantido em envelopes selados</p> <p><b>Local do Estudo:</b> Univerisity of Rome “Sapienza”, Roma, Itália</p>
Amostra	<p><b>Participantes:</b> 80, submetidos a reparo artroscópico de lesões do manguito rotador.</p> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b> lesões grandes reparáveis posterosuperiores do manguito rotador.</p> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b> lesões de espessura parcial, lesões pequenas ou maciças do manguito rotador, lesões traumáticas, instabilidade do tendão do bíceps, doença labral passível de tratamento cirúrgico, <i>os acromiale</i>, artrite degenerativa da articulação glenoumeral, doenças auto-imunes ou reumatológicas, cirurgia prévia no mesmo ombro e compensação laboral.</p> <p>Idade:</p> <p>Grupo TRP, média de Idade (alcance):60 anos (4.4)</p> <p>Grupo não TRP, média de Idade (alcance): 63 anos (5.9)</p>

	<p>Gênero:</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 20:19</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 21:16</p> <p>Atividades Esportivas: não disponível</p>
Intervenções	<p>Todos os participantes foram submetidos a reparo artroscópico de lesão do manguito rotador.</p> <p><b>1. TRP (número de participantes: 40): intervenção única, intraoperatória. 10 mL de sangue autólogo centrifugado por 10 minutos. Após a centrifugação, adicionou-se gluconato e batroxobin, por 20-30 minutos. Produto: membrana de rica em plaquetas e leucócitos.</b></p> <p><b>Método de Preparo de TRP:</b> RegenKit, Regen Lab, Le Mont-Sur-Lausanne, Switzerland</p> <p><b>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação:</b> leucócitos (<math>7 \times 10^3/\text{mm}^3</math>), plaquetas (<math>&gt;400 \times 10^3/\text{mm}^3</math>, 1,7 vezes a quantidade basal de plaquetas no</p>

	<p>sangue total.</p> <p><b>2. Não – TRP (número de participantes: ): submetidos ao reparo isolado da lesão do manguito rotador.</b></p> <p><b>Co-intervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação</p>	
Desfechos	<p>Constant-Murley shoulder assessment</p> <p>Simple Shoulder Test (SST)</p> <p>RNM (integridade do reparo): classificação de Sugaya.</p>	
Outros aspectos	<p><b>Tamanho da amostra:</b> calculo <i>a priori</i> da amostra não disponível</p> <p>Validação do método de obtenção da TRP: quantificação disponível</p>	
Observações	<p>No grupo intervenção, uma membrana rica em plaquetas e leucócitos foi utilizada para cada ancora utilizada no reparo.</p> <p>Quatro perdas de seguimento: razões não definidas</p> <p>Autores providenciaram detalhes do protocolo do estudo e seu registro. <b>ID:</b> ISRCTN93082180.</p>	
Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração de sequência	Risco incerto	Método de randomização não é claro

alocação		
Segredo de alocação	Alto risco	O envelope que continha o segredo de alocação era aberto 3 dias antes do procedimento.
Mascaramento dos desfechos	Risco incerto	Provavelmente não há mascaramento
Manejo de dados incompletos (desfechos)	Baixo risco	Dados perdidos foram balanceados entre os grupos de alocação.
Relato seletivo de desfechos	Baixo risco	Protocolo de estudo disponível. Os desfechos previamente definidos foram reportados da forma como previsto.
Outros vieses	Baixo risco	Aparentemente sem outros vieses.

QUADRO 9: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.	
Estudo	Krogh 2013
Métodos	<p><b>Ensaio Clínico Randomizado:</b> sequência de alocação controlada por randomização. Pacientes e avaliadores dos desfechos mascarados para a intervenção. Desfechos mensurados pós 3 meses do procedimento</p> <p><b>Local do Estudo:</b> Diagnostic Centre, Region Hospital Silkeborg, Silkeborg, Denmark.</p>
Amostra	<p><b>Participantes:</b> 40, epicondilite lateral do cotovelo.</p> <p><b>Critérios de Inclusão:</b> pacientes com sintomas por mais de 3 meses</p> <p><b>Critérios de Exclusão:</b> participantes com menos de 18 anos, tratados com aplicação de corticosteróides nos 3 meses prévios, cirurgia previa para epicondilite lateral, doenças inflamatórias, dor cervical ipsilateral, síndrome de dor crônica.</p> <p>Idade:</p> <p>Grupo TRP, média de idade (DP):47,6 anos (7,1)</p> <p>Grupo não TRP, média de idade (DP):44,7 anos (7,9)</p> <p>Gênero:</p>

	<p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 9:11</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 9:11</p> <p>Atividades Esportivas: não disponível</p>
Intervenções	<p>Todos os pacientes foram submetidos a uma das três intervenções: aplicação de plasma rico em plaquetas, glicocorticóide ou salina. As intervenções foram guiadas por ultrassonografia. Amostra de sangue foi coletada para todos os pacientes e todas as intervenções foram preparadas em ambiente foram do alcance dos pacientes.</p> <p><b>1. TRP (número de participantes: 20): 3,0-3,5 mL de TRP resultantes de 27 mL de sangue. Centrifugou o sangue autólogo a 3200 RPM por 15 minutos, após a adição de 3 mL de citrato. Adicionou-se o bicarbonato para normalização do pH.</b></p> <p><b>Método de Preparo de TRP:</b> Recover GPS II system (Biomet biologics Inc, Warsaw, Indiana)</p> <p>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação: 8 vezes o nível basal de plaquetas sanguíneas.</p>



	<b>2. Não – TRP (número de participantes; salina (3 mL a 0,9% de cloreto de sódio)).</b>	
	<b>Cointervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação	
Desfechos	<p>Domínio de dor do PRTEE</p> <p>Domínio de déficit de função do PRTEE</p> <p>Segurança (Efeitos Adversos)</p> <p>Dor relacionada a injeção</p> <p>Avaliação ultrassonográfica (alterações do Doppler e espessura tendínea.</p>	
Outros aspectos	<p><b>Tamanho da amostra:</b> cálculo baseado no domínio dor do PRTEE (provavelmente dados provenientes de outra população).</p> <p>Validação do método de obtenção da TRP: disponível</p>	
Observações	<p>Para os fins desta revisão sistemática, excluimos o grupo glicocorticóide, pois não se trata de intervenção placebo.</p> <p>Os autores forneceram o protocolo do estudo/registo. <b>ID:</b> NCT01109446.</p>	
Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração de sequência	Baixo risco	Randomização em blocos de 6 pacientes.

alocação		
Segredo de alocação	Baixo risco	Envelopes numerados sequencialmente, opacos e selados
Mascaramento dos desfechos	Baixo risco	Pacientes e avaliadores mascarados para o procedimento. O interventor não era mascarado.
Manejo de dados incompletos (desfechos)	Alto risco	Apenas 13 dos 40 pacientes (em ambos os grupos) completaram o seguimento de 1 ano.
Relato seletivo de desfechos	Alto risco	Protocolo não disponível. Tempo de seguimento de três meses) muito curto.
Outros viéses	Baixo risco	Aparentemente sem outros vieses.

QUADRO 10: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.	
Estudo	NCT 01029574 (Malavolta et al 2013)
Métodos	<p><b>Ensaio Clínico Randomizado:</b> sequência de randomização realizada por meio de jogo de moeda. Segredo de alocação mantido em envelopes selados e opacos. Pacientes e avaliadores dos desfechos (clínicos e de imagem) eram mascarados para a intervenção. Tempo de seguimento de 12 meses.</p> <p><b>Local do Estudo:</b> Universidade de São Paulo; São Paulo, Brasil. Recrutamento: setembro de 2008 a dezembro de 2013.</p>
Amostra	<p><b>Participantes:</b> 54, submetidos a reparo artroscópico de lesão do manguito rotador.</p> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b> pacientes esqueleticamente maduros, sem a presença de doença prévia no ombro acometido. Lesões completas do supra-espinal, avaliada por RNM, com pequena retração tendínea (menor que 3 cm). Dor e disfunção por mais de 3 meses, que não melhorou após cuidado pós-operatório habitual. Ausência de outras lesões do manguito rotador, anomalias anatômicas que podem potencialmente prejudicar o reparo. Degeneração gordurosa do manguito rotador (Graus: 2, 3 e 4), osteoartrite (glenoumeral e acromioclavicular) ou outra condição que pode afetar o</p>

	<p>resultado final ( doenças psiquiátricas, reumatológicas, gravidez e infecção).</p> <p><b>Critérios de Exclusão:</b> lesões irreparáveis, necessidade de conversão para cirurgia aberta, identificação intraoperatória de lesões não previstas.</p> <p>Idade:</p> <p>Grupo TRP, média de Idade (alcance): 54,1 anos (6,6)</p> <p>Grupo não TRP, média de Idade (alcance): 55,3 anos (8,3)</p> <p>Gênero:</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 8:19</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 9:18</p> <p>Atividades Esportivas: não disponível</p>
Intervenções	<p>Todos os pacientes foram submetidos a reparo artroscópico de lesão do tendão do supra-espinal com âncoras.</p> <p><b>1. TRP (número de participantes: 27): aplicação única intraoperatória. 400 mL</b></p>

	<p><b>de sangue autólogo resultaram em 30 mL de TRP. Após separação da TRP, sangue foi devolvido ao paciente, por meio do aparelho a aférese sanguínea. Adicionou-se citrato e trombina autóloga.</b></p> <p><b>Método de Preparo de TRP:</b> kit Haemonetics MCS+ 9000® e 994-CFE (Haemonetics Corporation, MA, USA).</p> <p>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação: 8 vezes a concentração basal de plaquetas.</p> <p><b>2. Não – TRP (número de participantes; reparo artroscópico sem aplicação de TRP.</b></p> <p><b>Cointervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação</p>
Desfechos	<p>Constant-Murley shoulder assessment</p> <p>Escala UCLA (University of California at Los Angeles Shoulder Rating Scale)</p> <p>EVA (Escala Visual Analógica)</p> <p>Re-rotura (avaliado pela RNM)</p>
Outros aspectos	<p><b>Tamanho da amostra:</b> os autores realizaram um cálculo prévio do tamanho da</p>

	amostra, para o desfecho primário. Validação do método de obtenção da TRP: disponível	
Observações	Calculo da amostra baseado considerando-se o Escore de Constant-Murley shoulder assessment como desfecho primário. Os autores forneceram dados após solicitação: medidas de dispersão (desvio padrão) para EVA, Constant-Murley shoulder assessment e UCLA.	
Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração de sequência de alocação	Baixo risco	Sequência de randomização gerado por meio de “jogo de moedas” baseado na internet.
Segredo de alocação	Baixo risco	Envelopes selados, opacos e numerados sequencialmente
Mascaramento dos desfechos	Baixo risco	Avaliadores e pacientes mascarados para o procedimento
Manejo de dados incompletos (desfechos)	Baixo risco	Dados perdidos foram balanceados entre os grupos de intervenção
Relato seletivo de	Alto risco	Maioria dos desfechos foram reportados, entretanto há

desfechos		discrepâncias entre os desfechos considerados como primários e secundários
Outros viéses	Alto risco	Sem outras fontes de viés

QUADRO 11: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.	
Estudo	Orrego 2008
Métodos	<p><b>Ensaio <i>quasi</i> Clínico Randomizado:</b> pacientes foram alocados de forma consecutiva, em uma sequência pré-definida. Os desfechos foram mensurados em 3 e 6 meses.</p> <p><b>Local do Estudo:</b> Departamento de Traumatologia, Hospital militar de Santiago, Chile. Recrutamento: janeiro de 2005 à dezembro de 2006</p>
Amostra	<p><b>Participantes:</b> 53, submetidos a reconstrução do ligamento cruzado anterior.</p> <p><b>Critérios de Inclusão:</b> pacientes esqueleticamente maduros, instabilidade clínica do joelho, RNM demonstrando rotura completa do LCA e consentimento</p>

	<p>voluntário a participar do estudo.</p> <p><b>Critérios de Exclusão:</b> lesões capsulo-ligamentares</p> <p><b>Idade:</b> 30 anos (15-57)</p> <p>Grupo TRP, média de Idade (alcance): não disponível</p> <p>TRP, média de Idade (alcance): não disponível</p> <p>Gênero: 99:17</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): não disponível</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): não disponível</p> <p>Atividades Esportivas: não disponível</p>
Intervenções	<p>Quatro braços de alocação:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Reconstrução padrão do LCA utilizando enxerto de semitendíneo e grácil</b></li><li>• <b>Reconstrução padrão do LCA utilizando enxerto de semitendíneo e grácil com TRP adjuvante</b></li><li>• <b>Reconstrução padrão do LCA utilizando enxerto de semitendíneo e grácil associado a plug ósseo</b></li></ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Reconstrução padrão do LCA utilizando enxerto de semitendíneo e grácil associado a plug ósseo e PRR.</b></li> </ul> <p><b>1. TRP (número de participantes: 26): aplicação única de TRP. 67 mL de sangue resultou em 10 mL de TRP. Sangue foi centrifugado por 10 minutos e o coagulo originou-se a trombina autóloga do paciente (após 10 minutos de centrifugação). Adicionou-se CaCl<sub>2</sub>. Aplicou-se o TRP em 2 tempos: o enxerto foi imerso na TRP e houve a aplicação de TRP no túnel ósseo femoral.</b></p> <p><b>Método de Preparo de TRP:</b> kit Biomet GPS II (<i>Warsaw, Indiana</i>)</p> <p>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação: não relatado.</p> <p><b>2. Não – TRP (número de participantes: 27): controles que não utilizaram o TRP.</b></p> <p><b>Cointervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação</p>
Desfechos	<p>RNM: características do enxerto (intensidade do sinal, interface osteo-ligamentar, alargamento do túnel).</p> <p>IKDC (International Knee Documentation Committee Subjective Knee Form)</p>
Outros aspectos	<p><b>Tamanho da amostra:</b> os autores calcularam o tamanho da amostra, mas não é claro</p>

	qual é o desfecho âncora. Validação do método de obtenção do TRP: não disponível	
Observações	Para os objetivos desta revisão, os grupos que incluíram a aplicação de plug ósseo não foram considerados.	
Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração de sequência alocação	Alto risco	Ensaio clínico quasi-randomizado
Segredo de alocação	Alto risco	Ensaio clínico quasi-randomizado
Mascaramento dos desfechos	Alto risco	Apenas o avaliador da RNM foi mascarado
Manejo de dados incompletos (desfechos)	Risco incerto	Dados provavelmente balanceados entre os grupos
Relato seletivo de desfechos	Alto risco	Protocolo não disponível, acompanhamento muito curto para avaliar desfechos de reconstrução do LCA
Outros vieses	Baixo risco	Sem outras fontes aparentes de viés

QUADRO 12: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia	
Estudo	Randelli 2011
Métodos	<p><b>Ensaio Clínico Randomizado:</b> paciente foram submetidos à randomização em blocos. Seguimento final em 2 anos.</p> <p><b>Local do Estudo:</b> Departamento of Scienze Medico Chirurgiche, Univerisity of Milano, IRCCS Policlinico San Donato, Milão, Itália. Recrutamento: abril de 2007 a janeiro de 2008.</p>
Desfechos	<p><b>Participantes:</b> 53, submetidos a reparo artroscópico de lesões do manguito rotador.</p> <p><b>Critérios de Inclusão:</b> pacientes com lesão completa do manguito rotador, confirmada intraoperatoriamente. Concordância em utilizar um brace específico por 4 semanas após a cirurgia. Concentração sanguínea basal de plaquetas <math>&gt;150000/\text{mm}^3</math>. Hemoglobina prévia mínima de 11,0 g/dL, ausência de doenças infecciosas ou que podem afetar o seguimento. IMC <math>&lt;33 \text{ kg/m}^2</math></p> <p><b>Critérios de Exclusão:</b> reparo prévio de lesão do manguito rotador, infecção</p>

	<p>ativa, osteomielite ou sepse ou infecções à distância, osteomalácia ou outra doença osteometabólica, pacientes não colaborativos ou que apresenta doença que o dificulte seguir instruções. Pacientes não desejosos de realizar os retornos do seguimento, insuficiência vascular, atrofia muscular ou doença neuromuscular do membro afetado, tabagistas, recebeu aplicação de corticóide(s) nos ombros afetados</p> <p>Idade:</p> <p>Grupo TRP, média de Idade (DP): 61,6 anos (8,3)</p> <p>Grupo não TRP, média de Idade (DP): 59,5 anos (10,7)</p> <p>Gênero:</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 8:19</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 13:13</p> <p>Atividades Esportivas: não disponível</p>
Intervenções	<p>Pacientes foram submetidos a reparo artroscópico de lesão do manguito rotador (uma coluna, âncoras absorvíveis), por um único cirurgião. Realizou-se acromioplastia em todos os casos.</p> <p><b>1. TRP (número de participantes: 26): aplicação única. 54 mL de sangue</b></p>

	<p><b>associado a 6 mL de citrato como anticoagulante. O produto foi centrifugado por 15 minutos a 3200 RPM. Ao final, 6 mL de TRP foi aplicado pelos portais artroscópicos.</b></p> <p><b>Método de Preparo de TRP:</b> kit: GPS II, Biomet Biologics (Warsaw, IN)</p> <p>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação: não disponível</p> <p><b>2. Não – TRP (número de participantes; reparo artroscópico sem TRP.</b></p> <p><b>Co-intervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação</p>	
Desfechos	<p>Constant-Murley shoulder assessment</p> <p>Simple shoulder test (SST)</p> <p>Escala visual analógica (EVA)</p> <p>Força em rotação externa</p> <p>Taxa de re-rotura</p>	
Outros aspectos	<p><b>Tamanho da amostra:</b> houve calculo prévio da amostra</p> <p>Validação do método de obtenção da TRP: a composição exata é desconhecida.</p>	
Observações		
Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento

Geração de sequência alocação	Baixo risco	Randomização em blocos, gerado a partir de uma lista
Segredo de alocação	Baixo risco	Envelopes selados, opacos e numerados sequencialmente
Mascaramento dos desfechos	Baixo risco	Pacientes e avaliadores mascarados para o procedimento
Manejo de dados incompletos (desfechos)	Baixo risco	Dados perdidos foram balanceados entre os grupos de intervenção.
Relato seletivo de desfechos	Risco incerto	Protocolo não está disponível. Entretanto, todas os desfechos esperados para os estudos foram avaliados.
Outros viéses	Risco	Aparentemente livre de outros viéses

QUADRO 13: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.

Estudo	Rodeo 2012
--------	------------

Métodos	<p><b>Ensaio Clínico Randomizado:</b> pacientes foram seguidos por 2 anos.</p> <p><b>Local do Estudo:</b> Sports medicine and shoulder service. The hospital for special surgery New York, NY, USA.</p>
Amostra	<p><b>Participantes:</b> 80, submetidos a reparo artroscópico de lesões do manguito rotador.</p> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b> pacientes com idade igual ou maior a 40 anos, quais o tratamento não cirúrgico falhou.</p> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b> paciente que se submeterão a revisão cirúrgica, reparo por mini acesso ou reparo aberto. Presença conjunta de lesão labral.</p> <p>Idade:</p> <p>Grupo TRP, média de Idade (DP): 59,5 anos (10,7)</p> <p>Grupo não TRP, média de Idade (alcance):59,5 anos (10,7)</p> <p>Gênero:</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 23:17</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 21:18</p> <p>Atividades Esportivas: não disponível</p>
Intervenções	<p>Todos os pacientes foram submetidos ao reparo artroscópico de lesões do manguito</p>

	<p>rotador com âncoras.</p> <p><b>1. TRP (número de participantes: 40): intervenção única intraoperatória.</b>  <b>Matriz de fibrina rica em plaquetas, derivado de 9 mL de sangue autólogo. A matriz rica em fibrina é resultante de um segundo estágio da preparação após a adição de CaCl<sub>2</sub>.</b></p> <p><b>Método de Preparo de TRP:</b> Cascade autologous platelet system, musculoskeletal transplant foundation (Edison, NJ, USA)</p> <p>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação: não reportado</p> <p><b>2. Não – TRP (número de participantes: 40): reparo artroscópico sem aplicação de TRP.</b></p> <p><b>Cointervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação</p>
Desfechos	<p>Avaliação ultrassonográfica</p> <p>Escore da American shoulder and elbow surgeons (ASES)</p> <p>Escore do ombro L'Insalata</p> <p>Força do ombro</p>
Outros aspectos	<p><b>Tamanho da amostra:</b> autor terminou o estudo quando percebeu não havia benefício</p>



	(alvo primário 65 pacientes por grupo) Validação do método de obtenção da TRP: composição exata incerta	
Observações		
Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração de sequência alocação	Risco incerto	Não descrita
Segredo de alocação	Baixo risco	Envelopes numerados sequencialmente, opacos e selados
Mascaramento dos desfechos	Baixo risco	Pacientes e avaliadores mascarados para os desfechos
Manejo de dados incompletos (desfechos)	Alto risco	Razões para perda de dados não foram expostas, dados perdidos aparentemente não balanceados entre os grupos
Relato seletivo de desfechos	Baixo risco	Protocolo do estudo disponível. Todos os desfechos foram expostos da forma prevista no protocolo.
Outros vieses	Risco	Aparentemente livre de outros vieses.

QUADRO 14: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.	
Estudo	Schepull 2010
Métodos	<p><b>Ensaio Clínico Randomizado:</b> randomização disposta em blocos de 6 pacientes. Segredo de alocação mantido até o momento da cirurgia. Pacientes e avaliadores dos desfechos mascarados para a intervenção.</p> <p><b>Local do Estudo:</b> Linköping University, Linköping, Sweden. Recrutamento: de setembro de 2007 a abril de 2008.</p>
Amostra	<p><b>Participantes:</b> 30, submetidos ao reparo aberto de lesões agudas do tendão calcâneo.</p> <p><b>Critérios de Inclusão:</b> pacientes com idade entre 18-60 anos, com rotura aguda (menos de 3 dias) do tendão calcâneo</p> <p><b>Critérios de Exclusão:</b> diabetes, história de câncer, doença cardíaca ou pulmonar, doenças que podem afetar o sistema locomotor.</p> <p>Idade:</p>

	<p>Grupo TRP, média de Idade (DP):39,8 anos (6,2)</p> <p>Grupo não TRP, média de Idade (DP): 39,4 anos (8,3)</p> <p>Gênero:</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 13:3</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 11:3</p> <p><b>Atividades Esportivas:</b> todos os pacientes eram atletas recreativos, que se lesionaram durante atividade esportiva.</p>
Intervenções	<p>Todos os pacientes foram submetidos a reparo aberto do tendão calcâneo, com a implantação de contas de tântalo para análises de imagem</p> <p><b>1. TRP (número de participantes: 16): 450 mL de sangue resultaram em 21 mL de TRP. Preparou-se e armazenou-se a TRP em centrífuga de rotação constante, por 20 horas antes do procedimento. A viabilidade das plaquetas foi avaliada, mantendo-se a suas propriedades.</b></p> <p><b>Método de Preparo de TRP:</b> sem kit específico. Autores relatam que utilizaram um método previamente ratificado</p> <p>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação: 3673 (DP 1051) x 10<sup>9</sup></p>

	plaquetas por mL. <b>2. Não – TRP (número de participantes:14; reparo cirúrgico aberto sem TRP.</b>  <b>Co-intervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação	
Desfechos	Strain do tendão pós carga (análise de imagem com o uso das contas de tântalo) Módulo de elasticidade do tendão Heel-raise index Achilles tendon total rupture score	
Outros aspectos	<b>Tamanho da amostra:</b> não houve cálculo da amostra Validação do método de obtenção da TRP: composição exata é incerta.	
Observações		
Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração de sequência alocação	Baixo risco	Randomização em blocos de 6
Segredo de alocação	Baixo risco	Envelopes selados, opacos e numerados sequencialmente
Mascaramento dos	Baixo risco	Pacientes e avaliadores mascarados para intervenções

desfechos		
Manejo de dados incompletos (desfechos)	Alto risco	Dados perdidos desbalanceados entre as intervenções: mais pacientes do grupo TRP perderam seguimento (0% versus 25%)
Relato seletivo de desfechos	Risco incerto	Não disponível. Aparentemente todos os desfechos foram relatados.
Outros viéses	Baixo risco	Aparentemente não há presença de outros viéses.

QUADRO 15: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.

Estudo	Thanasas 2011
Métodos	<b>Ensaio Clínico Randomizado:</b> randomização em blocos, com sequência gerada por programa baseado na internet. Paciente foram seguidos por 6 meses. Apenas os avaliadores dos desfechos foram mascarados para as intervenções.

	<p><b>Local do Estudo:</b> Departamento de Ortopedia. <i>Red cross hospital, Athens, Greece.</i></p> <p>Detalhes do recrutamento: não disponível.</p>
Amostra	<p><b>Participantes:</b> 29 pacientes com epicondilite lateral do cotovelo.</p> <p><b>Crêterios de Inclusão:</b> diagnóstico clínico de epicondilite lateral do cotovelo (baseado nos sintomas, local da dor, dor provocada por extensão ativa resistida do punho em prona�o e extensão. Ausência de história prévia de trauma, dura�o maior que três meses. Ausência de qualquer tratamento com aplica�es no cotovelo, de qualquer natureza. Ausência de história de doença reumatológica de qualquer tipo. Ausência de sinais de compressão do nervo interósseo posterior.</p> <p><b>Crêterios de Exclusão:</b> início recente dos sintomas (menos de 3 meses). História de trauma, comorbidades como artrite reumatóide, aplica�o local prévia (inje�o, por exemplo, de corticosteróides) e suspeita de compressão nervosa.</p> <p>Idade:</p> <p>Grupo TRP, média de Idade (alcance):35,9 anos (34-55 )</p> <p>Grupo não TRP, média de Idade (alcance):36,6 anos (29-52)</p> <p>Gênero:</p>

	<p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 5:10</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 3:11</p> <p>Atividades Esportivas: não disponível</p>
Intervenções	<p>Todos os pacientes foram submetidos a aplicação única, com auxílio de ultrassonografia, no epicôndilo lateral – origem dos extensores do punho com técnica tipo “peppering”(apenas uma inserção cutânea, diversas inserções profundas)</p> <p><b>1. TRP (número de participantes: 14): 55 mL de sangue produziram 3-6 mL de TRP. Utilizou-se 3 mL de anticoagulante, sem ativador. Os autores justificaram que o contato in vivo da TRP com o tecido é responsável pela ativação.</b></p> <p><b>Método de Preparo de TRP:</b> kit, GPS III. <i>Biomet biologics (Warsaw, IN).</i></p> <p><b>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação:</b> 235,000/mL to 1.295,500/mL (5,5 vezes a média basal). Razão de plaquetas/leucócitos: 111/1,</p> <p><b>2. Não – TRP (número de participantes: 15): 3 mL de sangue autólogo, provenientes de vasos sanguíneos periféricos. Mesma técnica de aplicação.</b></p> <p><b>Co-intervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação. Prescrição de gelo e analgésicos pós procedimento.</p>

Desfechos	EVA – Escala Visual Analógica Liverpool Elbow score	
Outros aspectos	<b>Tamanho da amostra:</b> os autores calcularam o tamanho da amostra. Entretanto, não definiram o a estimativa do efeito que buscavam entre os grupos de comparação Validação do método de obtenção da TRP: composição exata é incerta.	
Observações	Protocolo não previa comparação com grupo de aplicação de sangue autólogo.	
Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração de sequência alocação	Baixo risco	Sequência gerada por computador
Segredo de alocação	Risco incerto	Não relatado
Mascaramento dos desfechos	Alto risco	Apenas os avaliadores dos desfechos eram mascarados para intervenções.
Manejo de dados incompletos (desfechos)	Baixo risco	Perda de dados balanceada entre os grupos
Relato seletivo de desfechos	Alto risco	Protocolo não disponível. Período de acompanhamento muito curto para o tipo de doença



Outros viéses	Risco	Aparentemente livre de outros viéses.
---------------	-------	---------------------------------------

QUADRO 16: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.	
Estudo	Vadalà 2013
Métodos	<p><b>Ensaio Clínico Randomizado:</b> método de randomização e de alocação não relatados. Tempo de seguimento médio: 14,7 meses.</p> <p><b>Local do Estudo:</b> Orthopaedic Unit and “Kirk Kilgour” Sports Injury Centre, S. Andrea Hospital, University of Rome “LaSapienza”, Via Grottarossa, 1035. Roma, Itália.</p>
Amostra	<p><b>Participantes:</b> 40 submetidos a reconstrução do LCA.</p> <p><b>Critérios de Inclusão:</b> pacientes com instabilidade crônica (&gt;30 dias de trauma)</p> <p><b>Critérios de Exclusão:</b> idade maior que 50 anos. Lesão associada dos ligamentos colaterais medial e lateral. Osteoartrite ou lesão condral (diagnosticados na RNM ou exame clínico).</p>

	<p><b>Idade</b> média de Idade (alcance): 34,5 anos (18-48)</p> <p>Grupo TRP, média de Idade (alcance): não relatado</p> <p>Grupo não TRP, média de Idade (alcance): não relatado</p> <p><b>Gênero:</b> todo sexo masculino</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 20:0</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 20:0</p> <p>Atividades Esportivas: não disponível</p>
Intervenções	<p>Todos pacientes foram submetidos a reconstrução artroscópica do LCA com enxerto de flexores.</p> <p><b>1. TRP (número de participantes: 20): aplicação única intraoperatória. TRP aplicado nos túneis femoral e tibial. 10 mL de sangue centrifugado, aplicação subsequente de gluconato de cálcio e trombina para obtenção de gel.</b></p> <p><b>Método de Preparo de TRP:</b> kit PRP Fast biotech (MyCells PPT – Platelet preparation tube)</p> <p>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação: não relatada.</p> <p><b>2. Não – TRP (número de participantes: 20 ; reconstrução habitual do LCA</b></p>

	<b>sem TRP.</b>	
	<b>Co-intervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação	
Desfechos	Alargamento dos túneis (avaliado por TC) Escore clínico <i>Tegner</i> Escore de <i>Lysholm</i> Escore IKDC (International Knee Documentation Committee Subjective Knee Form)	
Outros aspectos	<b>Tamanho da amostra:</b> os autores não calcularam o tamanho da amostra. <b>Validação do método de obtenção da TRP:</b> método de preparação da TRP não é clara. Há divergências em secções distintas do texto sobre os métodos.	
Observações		
Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração de sequência alocação	Risco incerto	Não relatado
Segredo de alocação	Risco incerto	Não relatado
Mascaramento dos desfechos	Baixo risco	Avaliadores dos desfechos mascarados

Manejo de dados incompletos (desfechos)	Baixo risco	Não houve perda de seguimento
Relato seletivo de desfechos	Alto risco	Protocolo não disponível. Não houve relato dos desfechos em todos os períodos de avaliação.
Outros viéses	Baixo risco	Aparentemente livre de outros viéses.

QUADRO 17: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.

Estudo	Valenti Nín 2009
Métodos	<p><b>Ensaio Clínico Randomizado:</b> randomização gerada por programa de computador. Avaliadores de imagem (RNM) eram mascarados ao procedimento. Seguimento final em 12 meses.</p> <p><b>Local do Estudo:</b> Clínica universitária Navarra, Pamplona, Spain. Recrutamento: detalhes não relatados.</p>
Amostra	<b>Participantes:</b> 100, submetidos a reconstrução do LCA.

	<p><b>Crêterios de Inclusão:</b> lesão do LCA definida por ortopedista. Teste de Lachman e pivot-shift positivo e confirma�o por RNM. Ausência de cirurgia prévia no joelho. Joelho contra-lateral normal.</p> <p><b>Crêterios de Exclusão:</b> presença de doença prévia no joelho ou sintomas antes da lesão do LCA.</p> <p>Idade:</p> <p>Grupo TRP, média de Idade (alcance): 26,1 anos (14-57)</p> <p>Grupo não TRP, média de Idade (alcance):26,6 anos (15-59)</p> <p>Gênero:</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 40:10</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 12:38</p> <p>Atividades Esportivas: não disponível</p>
Interven�es	<p>Reconstru�o do LCA com enxerto de ligamento da patela, fixada por técnica tipo cross-pin (proximal) e parafusos de interferência (distal).</p> <p><b>1. TRP (número de participantes: 50): 40 mL de sangue autólogo resultaram em 4 mL de TRP (gel).</b></p>

	<p><b>Método de Preparo de TRP:</b> ausência de kit próprio. Os autores relataram que utilizaram método modificado, tal como reportado por Sonnleitner (SONNLEITNER, 2000).</p> <p>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação:</p> <p><b>2. Não – TRP (número de participantes: 50): reconstrução do LCA como descrito sem uso de TRP.</b></p> <p><b>Cointervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação</p>	
Desfechos	<p>EVA</p> <p>Anteriorização da tíbia (<i>KT-1000</i>)</p> <p>IKDC</p> <p>Proteína C</p> <p>RNM (estado do enxerto, posição do túnel, posição do enxerto).</p> <p>Radiografias (integração do enxerto)</p>	
Outros aspectos	<p><b>Tamanho da amostra:</b> não houve cálculo da amostra.</p> <p>Validação do método de obtenção da TRP: não disponível/relatado.</p>	
Observações		

Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração de sequência alocação	Baixo risco	Sequência gerada por computador.
Segredo de alocação	Risco incerto	Não relatado.
Mascaramento dos desfechos	Alto risco	Apenas os avaliadores da RNM foram mascarados para intervenção
Manejo de dados incompletos (desfechos)	Baixo risco	Não houve perda de seguimento
Relato seletivo de desfechos	Risco incerto	O protocolo do estudo não está disponível. Não houve previsão de avaliar complicações/efeitos adversos.
Outros viéses	Baixo risco	Estudo livre de outros viéses.

QUADRO 18: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.

Estudo	Vogrin 2010
--------	-------------

Métodos	<p><b>Ensaio Clínico <i>quasi</i> Randomizado:</b> sequência estabelecida por números – pares e ímpares. Tempo de seguimento de 6 meses após o procedimento.</p> <p><b>Local do Estudo:</b> Departamento de cirurgia ortopédica. University Hospital Maribor, Maribor, Slovenia. Recrutamento: de fevereiro a junho de 2008</p>
Amostra	<p><b>Participantes:</b> 55, submetidos a reconstrução do ligamento cruzado anterior.</p> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b> pacientes com instabilidade do joelho, resultantes de lesão do LCA. Idade: 18-50 anos.</p> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b> doenças inflamatórias, diabete mérito, osteoartrose do joelho, neoplasias, alergia ao contraste, doenças renais e trombocitopenia.</p> <p>Idade:</p> <p>Grupo TRP, média de Idade (DP): 35,4 anos (10)</p> <p>Grupo não TRP, média de Idade (DP): 33,0 anos (12,5)</p> <p>Gênero:</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 13:9</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 17:6</p> <p>Atividades Esportivas: não disponível</p>



Intervenções	<p>Reconstrução artroscópica do ligamento cruzado anterior com tendões de semitendíneo e grácil (fixação: 2 cross-pins no fêmur e um parafuso de interferência na tíbia).</p> <p><b>1. TRP (número de participantes: 28): aplicação única intraoperatória nos túneis ósseos, após o posicionamento do enxerto. 52 mL de sangue autólogo associado a 8 mL de citrato de cálcio, como anticoagulante. Os autores pré-definiram o volume final de TRP em 6 mL. A ativação da TRP ocorreu com trombina humana</b></p> <p><b>Método de Preparo de TRP:</b> kit: Magellan autologous platelet separator (Medtronic Biologic Therapeutics and Diagnostics, Minneapolis, MN, USA).</p> <p><b>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação:</b> 962 (552-1326) g/l; média da concentração de plaquetas na amostra: 192 g/l</p> <p><b>2. Não – TRP (número de participantes: ); reconstrução habitual (tal como descrita) sem TRP.</b></p> <p><b>Cointervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação</p>
Desfechos	<p>Anteriorização da tíbia (<i>KT-2000</i>)</p> <p>Escore de <i>Tegner</i></p>

	Escore de <i>Lysholm</i> Escore <i>IKDC</i>	
Outros aspectos	<b>Tamanho da amostra:</b> não houve calculo amostral Validação do método de obtenção da TRP: disponível	
Observações		
Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração de sequência alocação	Alto risco	Método falho de geração de sequência de alocação (números pares/ímpares)
Segredo de alocação	Alto risco	Método falho de geração de sequência de alocação (números pares/ímpares)
Mascaramento dos desfechos	Alto risco	Pacientes e avaliadores não mascarados à intervenção
Manejo de dados incompletos (desfechos)	Baixo risco	Perda de dados aparentemente balanceada entre os grupos
Relato seletivo de desfechos	Alto risco	Protocolo não disponível. Tempo de seguimento não é suficiente para o tipo de intervenção

Outros viéses	Risco	Aparentemente livre de outros viéses.
---------------	-------	---------------------------------------

QUADRO 19: Estudos Incluídos: Descrição e Análise crítica da metodologia.	
Estudo	Wasterlain 2013
Métodos	<p><b>Ensaio Clínico Randomizado:</b> randomização gerada por jogo de moedas. Segredo de alocação mantido em envelopes opacos, abertos no dia da intervenção. Ortopedista e avaliadores mascarados para o procedimento. Seguimento de 6 meses</p> <p><b>Local do Estudo:</b> Stanford University School of medicine, Califórnia, USA.</p> <p>Recrutamento: outubro de 2009 a junho de 2012.</p>
Amostra	<p><b>Participantes:</b> 23 pacientes com tendinopatia patelar.</p> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b> maiores de 18 anos. Diagnosticados com tendinopatia do ligamento da patela. Persistência dos sintomas após 6 semanas de fisioterapia com a instituição de exercícios excêntricos.</p> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b> aplicações prévias ou cirurgia no joelho acometido.</p>

	<p>Incapacidade de colaborar com os instrumentos de pesquisa.</p> <p>Idade:</p> <p>Grupo TRP, média de Idade (DP): 28 anos (8)</p> <p>Grupo não TRP, média de Idade (alcance):40 anos (14)</p> <p>Gênero:</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 8:1</p> <p>Grupo TRP (número de participantes masculino:feminino): 12:0</p> <p>Atividades Esportivas: não disponível</p>
Intervenções	<p>Intervenção guiada por ultrassom. Grupos de intervenção TRP ou agulhagem seca.</p> <p>Procedimento contou com auxílio de radiologista com certificação de especialidade</p> <p><b>1. TRP (número de participantes: 10): 55 mL de sangue resultou em 6 mL de plasma rico em leucócitos e plaquetas. Aplicação no ligamento da patela durante o procedimento de agulhagem.</b></p> <p><b>Método de Preparo de TRP:</b> kit GPS III (<i>Biomet Inc, Warsaw, IN, USA</i>)</p> <p>Quantificação de concentrados de plaquetas após a preparação: não reportada</p>

	<p><b>2. Não – TRP (número de participantes: 13): agulhagem seca (10 inserções).</b></p> <p><b>Descartou-se 55 mL de sangue, para a manutenção do mascaramento.</b></p> <p><b>Co-intervenções:</b> mesmo protocolo de reabilitação</p>	
Desfechos	<p>Victorian Institute of Sports Assessment (VISA)</p> <p>Escore <i>Tegner</i></p> <p>Escala visual analógica – EVA</p> <p>Escore Lysholm</p> <p>Short form 12 (SF-12)</p>	
Outros aspectos	<p><b>Tamanho da amostra:</b> amostra calculada para VISA, assumindo 13 pontos de efeito de tratamento.</p> <p>Validação do método de obtenção da TRP: não disponível/relatado</p>	
Observações		
Risco de Viés	Julgamento dos Revisores	Justificativa para o julgamento
Geração de sequência alocação	Baixo risco	Sequência gerada adequadamente
Segredo de alocação	Baixo risco	Envelopes numerados, selados e opacos, abertos no dia do

		procedimento
Mascaramento dos desfechos	Baixo risco	Pacientes e avaliadores mascarados para as intervenções
Manejo de dados incompletos (desfechos)	Baixo risco	Análises separadas ( <i>intention to treat &amp; per protocol</i> ) para os pacientes nos quais o tratamento falhou
Relato seletivo de desfechos	Baixo risco	Concordante ao protocolo. Pequeno tempo de seguimento
Outros viéses	Baixo risco	Pacientes podiam receber outro tratamento. A análise obedeceu ao <i>intention to treat principle</i> .

QUADRO 20: Estudos em andamento.	
Estudo (Identificador)	ACTRN12612000982819
Título	Northland, New Zealand Musculoskeletal Group Study on the effectiveness of platelet-rich plasma for the treatment of greater trochanteric pain syndrome

Métodos	Ensaio Clínico Randomizado Mascaramento: simples <b>Local:</b> Nova Zelândia
Amostra	<b>Doença:</b> síndrome da dor do trocanter maior. Calculo de número de participantes: 48
Intervenções	<b>TRP:</b> aplicação local na área dolorosa <b>Controles:</b> salina e anestésico
Desfechos	Dor Inventário breve de Dor (Brief pain inventory - BPI)
Outros aspectos	Data do Registro: setembro, 2012 <b>Contato:</b> Grant Thompson, grant@kensingtonmews.com

QUADRO 21: Estudos em andamento.	
Estudo (Identificador)	EUCTR201300047832ES
Título	Pilot randomised trial to assess the safety and potential efficacy of platelet rich plasma tenotomy for the treatment of chronic epicondylitis

Métodos	Ensaio Clínico Randomizado Mascaramento: simples <b>Local:</b> não disponível (Espanha)
Amostra	<b>Doença:</b> epicondilite lateral crônica Calculo de número de participantes: não relatado/disponível
Intervenções	<b>TRP:</b> detalhes não relatados <b>Controles:</b> tenotomia com anestésico
Desfechos	DASH - Disability of the Arm, Shoulder, and Hand questionnaire Avaliação ultrassonográfica
Outros aspectos	Data do Registro: abril de 2013 <b>Contato:</b> Isabel Andi Ortiz, isabel.andiaortiz@osakidetza.net

QUADRO 22: Estudos em andamento.	
Estudo (Identificador)	IRCT2013052313442N1
Título	A randomised controlled trial: comparing the effectiveness of ultrasound guided injection of platelet rich plasma and shoulder physiotherapy on pain and function of



	patients with partial thickness rotator cuff tears
Métodos	Ensaio Clínico Randomizado Mascaramento: não relatado <b>Local:</b> não relatado (Iran)
Amostra	<b>Doença:</b> rotura do manguito rotador Calculo de número de participantes: 40
Intervenções	<b>TRP:</b> aplicação da TRP guiado por ultrassom <b>Controles:</b> fisioterapia (quinze sessões)
Desfechos	Constant-Murley shoulder assessment Escala visual analógica Questionário WORC (Western Ontario Rotator Cuff) Seguimento Final: 12 meses
Outros aspectos	Data do Registro: junho de 2011 <b>Contato:</b> Ramin Kordi, ramin_kordi@tums.ac.ir

QUADRO 23: Estudos em andamento.

Estudo (Identificador)	ISRCTN10464365
Título	A randomised controlled trial to assess the effectiveness of treating subacromial impingement and partial thickness rotator cuff tears with the administration of platelet rich plasma during arthroscopic decompression surgery
Métodos	Ensaio Clínico Randomizado Mascaramento: não relatado <b>Local:</b> não relatado (Reino Unido)
Amostra	<b>Doença:</b> impacto subacromial e lesões parciais do manguito rotador Calculo de número de participantes: 34
Intervenções	<b>TRP:</b> descompressão subacromial e TRP <b>Controles:</b> descompressão subacromial isolada
Desfechos	Oxford shoulder score EQ-5D Oxford satisfaction score Mensurações no ombro operado

	Tempo final de mensuração dos desfechos: 12 meses.
Outros aspectos	Data do Registro: janeiro 2011 <b>Contato:</b> Andrew Carr, Andrew.carr@ndorsms.ox.ac.uk

QUADRO 24: Estudos em andamento.	
Estudo (Identificador)	ISRCTN95369715
Título	Achilles Tendinopathy Management: a randomised controlled trial comparing platelet rich plasma with an eccentric loading programme
Métodos	Ensaio Clínico Randomizado Mascaramento: não relatado <b>Local:</b> Reino Unido
Amostra	<b>Doença:</b> Tendinopatia do tendão calcâneo Calculo de número de participantes: 20
Intervenções	<b>TRP:</b> aplicação da TRP auxílio de ultrassom <b>Controles:</b> programa de exercícios excêntricos
Desfechos	Questionário VISA (Victorian Institute of Sports Assessment).

	EQ-5D (Qualidade de vida) Complicações Tempo final de mensuração dos desfechos: 52 semanas.
Outros aspectos	Data do Registro: dezembro de 2009 <b>Contato:</b> Matthew Costa; n.k.bains@warwick.ac.uk

QUADRO 25: Estudos em andamento.	
Estudo (Identificador)	NCT01000935
Título	Impact of autologous platelet rich plasma on enhancing repair of rotator cuff tendons: a multicentre ran- domised controlled trial
Métodos	Ensaio Clínico Randomizado <b>Mascaramento:</b> duplo-cego (paciente e avaliador) <b>Local:</b> multicêntrico
Amostra	<b>Doença:</b> rotura do manguito rotador

	Calculo de número de participantes: não disponível
Intervenções	<b>TRP:</b> aplicação de TRP após reparo artroscópico <b>Controles:</b> reparo artroscópico isolado
Desfechos	Escala visual Analógica (EVA) Efeitos adversos Western Ontário Rotator Cuff (WORC) American shoulder and elbow surgeons (ASES) RNM Tempo final de mensuração dos desfechos: 6 meses
Outros aspectos	Data do Registro: setembro de 2009 <b>Contato:</b> Richard Hotlby, Helen.razmjou@sunnybrook.ca

QUADRO 26: Estudos em andamento.

Estudo (Identificador)	NCT01170312
------------------------	-------------

Título	Arthroscopic surgery and platelet rich plasma In rotator cuff tear evaluation (ASPIRE): the use of platelet rich plasma following arthroscopic repair of rotator cuff tears, a pilot study
Métodos	Ensaio Clínico Randomizado Mascaramento: duplo-cego <b>Local:</b> não disponível
Amostra	<b>Doença:</b> lesão do manguito rotador Calculo de número de participantes: 25
Intervenções	<b>TRP:</b> detalhes não disponíveis Controles: salina
Desfechos	Escore de dor Escore funcionais Efeitos adversos Uso de recursos de saúde Tempo final de mensuração dos desfechos: 6 semanas.

Outros aspectos	Data do Registro: julho 2010 <b>Contato:</b> Mohit Bhandari
-----------------	--

QUADRO 27: Estudos em andamento.	
Estudo (Identificador)	NCT01440725
Título	Multicenter double blind, with evaluator blinding, parallel, randomised clinical trial, to assess the efficacy of platelet rich plasma for treatment of muscle rupture with haematoma
Métodos	Ensaio Clínico Randomizado Mascaramento: duplo cego <b>Local:</b> não relatado/disponível
Amostra	<b>Doença:</b> lesão muscular Calculo de número de participantes: não disponível
Intervenções	<b>TRP:</b> injeção de TRP

	<b>Controles:</b> evacuação do hematoma
Desfechos	Tempo de recuperação Efeitos adversos Dor Taxa de cicatrização Taxa de relesão Tempo final de mensuração dos desfechos: 12 meses
Outros aspectos	Data do Registro: setembro de 2011 <b>Contato:</b> Maria José Martínez Zapata, Centro Cochrane Ibero Americano.

QUADRO 28: Estudos em andamento.	
Estudo (Identificador)	NCT01509274
Título	Treatment of plantar fasciitis with injection of platelet rich plasma Into the origin of the



	plantar fascia: a prospective, randomised and double blinded study
Métodos	Ensaio Clínico Randomizado Mascaramento: duplo cego <b>Local:</b> não relatado/disponível
Amostra	<b>Doença:</b> faceíte plantar Calculo de número de participantes: 90
Intervenções	<b>TRP:</b> 3 mL aplicado sob a fásia plantar <b>Controles:</b> 2 grupos, salina e fisioterapia, associado a calcaneira
Desfechos	EVA – Escala visual analógica Tempo final de mensuração dos desfechos:
Outros aspectos	Data do Registro: janeiro de 2010 <b>Contato:</b> Bjørn Nedergaard, bspn77@gmail.com

QUADRO 29: Estudos em andamento.

Estudo (Identificador)	NCT01518335
Título	A double blind, randomised, placebo controlled study evaluating the use of platelet rich plasma therapy for acute ankle sprains in the Emergency Department
Métodos	Ensaio Clínico Randomizado Mascaramento: duplo-cego <b>Local:</b> não relatado
Amostra	<b>Doença:</b> entorse do tornozelo Calculo de número de participantes: 38
Intervenções	<b>TRP:</b> aplicação de TRP <b>Controles:</b> cuidado padrão
Desfechos	LEFS Dor Tempo final de mensuração dos desfechos:
Outros aspectos	Data do Registro: dezembro de 2011 <b>Contato:</b> Adam Rowden

QUADRO 30: Estudos em andamento.	
Estudo (Identificador)	NCT01668953
Título	Impact of platelet rich plasma over alternative therapies in patients with lateral epicondylitis
Métodos	Ensaio Clínico Randomizado Mascaramento: uni-cego <b>Local:</b> McMaster Univerisity, Canadá
Amostra	<b>Doença:</b> Epicondilite lateral Calculo de número de participantes: 30
Intervenções	TRP <b>Controles:</b> injeção de sangue autólogo, agulhamento
Desfechos	Dor Liverpool Elbow score Depressão e Ansiedade Tempo final de mensuração dos desfechos:

Outros aspectos	Data do Registro: agosto de 2012 <b>Contato:</b> Meg Chiavaras, Meg.chiavaras@gmail.com
-----------------	--

QUADRO 31: Estudos em andamento.	
Estudo (Identificador)	NCT01765712
Título	Effect of intraoperative application of autologous PRP on post operative morbidity in ACL reconstruction using autologous bone patellar tendon bone graft harvest
Métodos	Ensaio Clínico Randomizado Mascaramento: duplo cego <b>Local:</b> North Shore Long Island Jewish Health System
Amostra	<b>Doença:</b> lesão do LCA Calculo de número de participantes: não disponível
Intervenções	<b>TRP:</b> reconstrução do LCA associado a aplicação de TRP <b>Controles:</b> reconstrução isolada do LCA
Desfechos	Dor

	<p>Radiográficos</p> <p>Força</p> <p>Amplitude de movimento</p> <p>Tempo final de mensuração dos desfechos: 24 meses</p>
Outros aspectos	<p>Data do Registro: janeiro de 2013</p> <p><b>Contato:</b> Brian Walters</p>

QUADRO 32: Estudos em andamento.	
Estudo (Identificador)	NCT01812564
Título	Use of platelet rich plasma in the management of acute hamstring muscle strain injury
Métodos	<p>Ensaio Clínico Randomizado</p> <p>Mascaramento:duplo cego</p> <p><b>Local:</b> não disponível</p>
Amostra	<p><b>Doença:</b> lesão muscular</p> <p>Calculo de número de participantes: não disponível</p>
Intervenções	<b>TRP:</b> associada a terapia com exercícios

	<b>Controles:</b> terapia isolada com exercícios
Desfechos	Tempo de retorno Recorrência da lesão Dor (em diversas atividades) Radiográficos (RNM) Tempo final de mensuração dos desfechos: 1 ano
Outros aspectos	Data do Registro: fevereiro de 2013 <b>Contato:</b> Johannes Tol, MD PhD, johannes.tol@aspetar.com

QUADRO 33: Estudos em andamento.	
Estudo (Identificador)	NCT01833598
Título	Percutaneous needle tenotomy (PNT) versus platelet rich plasma (PRP) with PNT in the treatment of chronic tendinosis
Métodos	Ensaio Clínico Randomizado Mascaramento: uni-cego <b>Local:</b> Icahn School of Medicine at Mount Sinai

Amostra	<b>Doença:</b> tendinopatias Calculo de número de participantes: 86
Intervenções	<b>TRP:</b> associado a agulhamento <b>Controles:</b> agulhamento isolado
Desfechos	Dor Nível de atividade Complicações Tempo final de mensuração dos desfechos: 12 semanas
Outros aspectos	Data do Registro: abril de 2013 <b>Contato:</b> Alexandra Voigt, alexandra.voigt@mountsinai.org

QUADRO 34: Estudos em andamento.

Estudo (Identificador)	NCT01851044
------------------------	-------------

Título	The effect of platelet rich plasma on lateral epicondylitis the treatment of lateral epicondylitis: the effect of platelet rich plasma on healing - a randomised controlled double blinded trial
Métodos	Ensaio Clínico Randomizado Mascaramento: duplo-cego <b>Local:</b> University of Tampere
Amostra	<b>Doença:</b> epicondilite lateral Calculo de número de participantes: 120
Intervenções	TRP <b>Controles:</b> salina (grupo 1) e sangue autólogo (grupo 2)
Desfechos	Escala visual Analógica (EVA) Questionário DASH - Disability of the Arm, Shoulder, and Hand Força (dinamômetro de Jamar) Absentéismo Necessidade de anti-inflamatórios não hormonais Tempo final de mensuração dos desfechos: 52 semanas



Outros aspectos	Data do Registro: maio de 2013 <b>Contato:</b> Olli Leppänen, <a href="mailto:olli.v.leppanen@uta.fi">olli.v.leppanen@uta.fi</a>
-----------------	---

**DISCUSSÃO**

## 7. Discussão

O objetivo desta tese consistiu em verificar se as TRP podem ser consideradas uma opção no arsenal de tratamento para lesões musculotendíneas. Como princípio que norteia a pesquisa clínica, e, em especial quando se tem uma modalidade tratamento que não é consagrada, faz-se necessário a comparação do mesmo com o não tratamento ou com tratamentos disponíveis e consagrados. Desta forma, a primeira condição para o uso da TRP é verificar se a mesma é mais efetiva que o placebo, em condições clínicas habituais. A este conceito, que engloba os possíveis benefícios e malefícios de uma intervenção, dá-se o nome de efetividade.

A escolha dos desfechos contemplados nesta revisão segue a tendência de vanguarda, que visa mudar o paradigma de avaliação, dantes centrado na avaliação do cirurgião e em aspectos objetivos (imagens e mensurações) para uma avaliação baseada na percepção do paciente (função e satisfação) e segurança clínica (complicações e efeitos adversos) (MORAES et al. 2014).

A revisão incluiu dados de 1088 pacientes, de 19 ensaios clínicos randomizados (2 *quasi* randomizados) que compararam o TRP *versus* placebo (tratamento padrão sem TRP) ou intervenções placebo-símile (agulhamento seco, aplicação de sangue autólogo). Formam o espectro de condições clínicas desta revisão: roturas do manguito rotador, síndrome do impacto do ombro, epicondilite do cotovelo, tendinopatia do patelar e calcâneo, lesão do ligamento cruzado anterior e rotura do tendão calcâneo. Não haviam estudos disponíveis e finalizados que tratavam de lesões musculares, entretanto, há 2 estudos em andamentos que brevemente apresentarão resultados. Para os objetivos desta revisão, realizou-se uma análise geral (que visava verificar a efetividade da TRP como sistema

biológico) e específica (verificação condição a condição). Os desfechos primários (dor e função) foram padronizados de forma a obedecer três categorias de seguimento: precoce (até 3 meses), intermediário (entre 3 meses e 1 ano) e tardio (1 ano ou mais).

Quando diante de do desfecho função, resultados eram disponíveis para, na melhor das análises, 45% dos pacientes, mas para a maior parte das meta-análises, menos que isso. A análise da TRP sem estratificação pelo tipo de doença, demonstrou que a TRP não é mais efetivo que o controle nos seguimentos precoce ( $p=0,26$ , 126 pacientes, quatro estudos), intermediário ( $p=0,72$ , 151 pacientes, cinco estudos) e tardio ( $p=0,12$ , 484 pacientes, 10 estudos).

Para todas as análises, há insídias estatísticas que devem ser sempre consideradas: 1) análises nas quais se acham diferenças que não existem são típicas de estudos (ou meta-análises) com pequeno número amostral – são diferenças encontradas ao acaso e que fogem da verdade científica; neste caso refuta-se a hipótese estatística da nulidade. Denominado erro tipo I; 2) análises nas quais não se acham diferenças, habitualmente porque diferença entre os grupos é sutil, necessitando-se grandes números amostrais para detectar essas diferenças. Nesta situação (erro tipo II) é comum encontrar, ao final diferenças clínicas que podem não se traduzir em benefícios clínico relevantes (MORAES et al. 2014). Nesta revisão, há a possibilidade apresentar os dois cenários para desfechos distintos (dor e função). É possível que as diferenças encontradas nas meta-análises para dor incorram, em parte, a um erro tipo I, pois há pequeno número amostral e inconsistência em outras fases do seguimento, dos mesmos achados. Para função é possível que o benefício da TRP seja tão diáfano, que seria necessárias grandes coortes para verificar diferenças entre os grupos.

A análise de sensibilidade, que verifica e controla possíveis vieses metodológicos, demonstrou que estes estudos de baixa qualidade metodológica modificavam a direção do efeito para longe da linha de ausência de efeito. Este fato se deve a provável presença de viés de seleção (GUMINA et al., 2012). A interpretação dos escores normalizados pela diferença padronizada entre as médias é um desafio, mas é a melhor abordagem quando diante de escores de instrumentos de diferentes magnitudes. Nesta revisão, temos como referência as meta-análises realizadas com um único instrumento. Comparando-as como meta-análises que utilizaram DPM como medida-resumo parece improvável que estas atinjam diferenças clinicamente relevantes, pois a inclusão de dados e estudos parecem não apresentarem poder para modificar a direção e a magnitude efeito.

Para os desfechos que tratam dor, determinou-se uma diferença de 0,95 pontos, em uma escala de 0-10 pontos, favorecendo o grupo TRP. Trata-se de uma diferença estatística que não é relevante para a clínica. Reconhece-se, em população geral, como minimamente relevantes diferenças de escore de EVA maiores que 1,1 (KELLY 2011). Efeitos adversos foram semelhantes entre os grupos, todos de pequena magnitude.

A abordagem que considerou os subgrupos tendinopatia (TRP como tratamento principal) ou adjuvante (como complemento a um tratamento cirúrgico) foi pouco esclarecedora: muitas análises foram evitadas pela presença de substancial heterogeneidade, sendo que as possíveis demonstraram a ausência de efetividade da TRP, seguindo o mesmo contínuo das análises gerais na primeira seção. Uma particularidade destas análises consiste no tempo de seguimento: no subgrupo tendinopatia, os dados eram mais exuberantes até 6 meses, enquanto no grupo cirúrgico

eram mais disponíveis no médio e longo prazo. Esta situação torna especialmente difícil a análise da ação da TRP como um modulador da dor no pós-operatório, tal como sugere esse resultado quando se verifica a tendência em alguns estudos do grupo tendinopatia.

A evidência disponível é insuficiente para determinar se a TRP pode efetiva, quando da avaliação condição-a-condição. A análise concentrou-se nos desfechos primários. Uma evidência mais robusta pode ser obtida nos grupos com maior poder amostral: lesão do manguito rotador (reparo artroscópico – 6 estudos) e epicondilite lateral (aplicação de TRP – três estudos), e lesão do ligamento cruzado anterior (reconstrução artroscópica). Apesar da moderada heterogeneidade das metas-análises, a TRP não se demonstrou efetiva. A evidência é mais conclusiva para as coortes de lesão do manguito rotador, e, para a epicondilite lateral e lesão do LCA, parece seguir o mesmo paradigma das análises gerais, entretanto, com menos força estatística.

Alterações sobre os efeitos ao longo do tempo de seguimento para o desfecho dor devem ser consideradas. As análises no seguimento precoce demonstram algum benefício da TRP no curto prazo. O benefício atribuído à intervenção é, na melhor das hipóteses, menos de 1,41 pontos, mensurados em escala visual analógica (EVA). O estudo que relata a diferença clínica minimamente significativa para pacientes tratados com lesão do manguito rotador reconhecem a diferença mínima de 1,4 pontos (TASHJIAN et al., 2010), o que torna o benefício limítrofe, até no melhor cenário (limite superior o intervalo de confiança – Gráfico floresta). Este benefício, se existente, não perdura ao longo do seguimento e não é acompanhado por consensual ganho de função/performance.

### **7.1. Completude e aplicabilidade da Evidência**

Os 19 ensaios clínicos que compõem esta revisão não foram focados, como regra, nos desfechos primários desta revisão. Avaliações de imagem e biomecânicas, por exemplo, nem sempre podem ser traduzidas e contempladas no conceito amplo da efetividade, e por isso não foram incluídas para os fins desta pesquisa. Elas fortalecem o estudo e ratificam as observações, entretanto, a literatura é exuberante em identificar situações nas quais há dissociação entre os critérios de imagem e os critérios funcionais.

Em face as análises possíveis neste estudo, acredita-se que parte das meta-análises são suficientemente robustas para dar diretriz sobre a efetividade da TRP. Pode-se indicar como suficientemente robustas: análise geral (função), análises para as condições (lesão do manguito rotador, epicondilite e rotura do LCA).

Grande dificuldade se insere no âmbito do método de obtenção, aplicação e verificação da viabilidade da TRP. É neste aspecto que reside a maior fonte de heterogeneidade e dificuldade de extrapolação dos resultados. O estado da arte atual faz-nos recomendar a necessidade primária de se estratificar os produtos da terapia rica em plaquetas, principalmente para justificar e normatizar aspectos éticos de sua aplicação. Parece ser uma conduta questionável a obtenção de produtos que não são validados ou que não apresentam mínimo potencial biológico. É nesta seara do empirismo que vem a maior crítica – foi-se rapidamente da bancada do laboratório às mãos do cirurgião, que talvez sofra o viés da pressão da

indústria para utilização de procedimento custosos e sem nenhuma comprovação clínica de sua efetividade.

Neste panorama, agências regulatórias, tal como a Food and Drug administration (FDA), não consideram as TRPs como “medicamentos”, e, desta forma, não estão sujeitas as mesmas etapas necessárias para a aprovação destes. Esta fato facilitou a sua disseminação nos Estados Unidos da América O FDA consideram o uso da TRP como experimental e deve estar incluso no ambiente de pesquisa e investigação clínica. Autoriza-se a utilização das TRP em conjunto de aplicação de enxerto ósseo (indicação autorizada pela agência). No entanto, existe a possibilidade de utilização *off-label*, qual a responsabilidade decai sobre o médico, e requer explanação clara sobre a condição experimental da intervenção (BEITZEL et al., 2015). No mesmo sentido, parecer do Conselho Federal de Medicina reitera o caráter experimental das TRP (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2011).

Algumas considerações devem ser realizadas no que diz respeito aos controles que são considerados como placebo nas comparações desta revisão. Com o objetivo de melhorar a validade externa e generabilidade dos resultados desta pesquisa, foram incluídas as seguintes modalidades: ausência de tratamento, injeção de salina, agulhagem seca e aplicação de sangue autólogo. Reconhece-se que as duas últimas modalidades de não são placebos “estritos”. Os tributários destas intervenções aventam a possibilidade de os mesmos aumentarem o aporte sanguíneo na região e, desta forma, estimular o processo de regeneração tecidual. Na agulhagem seca também é prevista atuação moduladora da dor, desencadeada por hiperestímulo inicial. Em ambas se reconhece a sua função placebo, incluindo o fator psicossomático (CAGNIE et al., 2013; CHOU et al.,



2012). Sob o crivo estrito da atividade biológica, a TRP é um produto autólogo de maior potencial biológico, fazendo-se justa a comparação como propusemos. Outrossim, controles farmacológicos (GOSENS et al, 2011; PEERBOOMS et al., 2010) como corticosteróides seriam injustos, pois são sabidamente ativos – com reconhecida ação sob o tecido – incorrendo em benefícios e efeitos adversos distintos, fugindo do escopo da pergunta clínica desta tese.

Futuros estudos devem seguir a normatização dos métodos de obtenção de TRP, que deve ser prioritário na agenda de pesquisa do tema, pois garante a consistência e validade externa dos resultados. Este quadro parece carecer de substrato da pesquisa básica para estratificação, atividade típica de ciência translacional. Na ausência destes, os autores DE LONG et al. (2012) e DOHAN et al. (2009) são os que apresentam as melhores propostas de classificação, entretanto, não unificadas.

Um desenho de um estudo clínico adequado deve respeitar todas ferramentas de proteção do método (método de randomização, geração de sequência/sigilo de alocação, mascaramento, cálculo prévio do tamanho da amostra – para grupos e subgrupos, análise por intenção de tratar, publicação prévia de protocolo). Além disso, deve-se considerar a adoção de critérios de inclusão menos estritos e mais abrangentes, tornando a pesquisa mais próxima da realidade e, com isso, mais efetiva. Os desfechos devem se focar em aspectos funcionais e de dor, entretanto, sem negligenciar os efeitos adversos. As avaliações baseadas em imagem ou métodos objetivos de mensuração devem estar no segundo plano, e não podem ser a âncora para o cálculo amostral. Sugere-se a mensuração dos desfechos por pelo menos 1 ano para as tendinopatias ou 2 anos para os reparos/reconstruções. As análises intermediárias devem incluir: curto

prazo (sete dias, 1 e 3 meses) e intermediárias (6 meses). Se houver premissa que as TRPs são efetivas para dor, requer-se avaliações precoces, tais como 2 e 7 dias pós intervenções.

## **7.2. Qualidade da Evidência**

Considerando os desfechos primários, os principais obstáculos se relacionaram a: relato seletivo dos desfechos, métodos não estruturados ou não validados para obtenção da TRP e presença de estudos que não contribuíram (ou contribuíram pouco) nas meta-análises (desfechos não relevantes aos propósitos desta revisão). Trata-se de evidência disponível, não obstante, de moderada qualidade.

Os métodos de randomização e alocação foram relatados e julgados como adequados para a maioria dos 19 estudos incluídos. Entretanto, os dados, quando imputados nas meta-análises “gerais” e “específicas”, incorreram em grande heterogeneidade. Devem ser considerados dois fatores motivadores: a disparidade de critérios de inclusão e do estágio da doença e frequente ausência de protocolos divulgados previamente dos estudos (tabelas características dos estudos). Neste ínterim, a presença de relato seletivo dos desfechos pode ser um grande tributário: tais como substituição (desfechos de imagem em detrimento de função) ou omissão de desfechos (principalmente efeitos adversos/complicações e relato dos desfechos em todos os períodos do seguimento). Apesar das campanhas de ética e transparência em pesquisa serem ubíquas, ainda há muito o que melhorar (ANTONELLI & MERCURIO, 2009; MOHER et al., 2012; TRICCO et al., 2011).

Outra fonte que abala a qualidade da evidência é a consistência nos métodos de preparação da TRP. Foram considerados nesta busca os seguintes fatores como alicerces no julgamento da qualidade da TRP (DOHAN et al., 2009; DE LONG et al., 2012): 1) o número absoluto de plaquetas; 2) método de ativação; 3) presença ou ausência de glóbulos brancos. Também se considerou: o tempo entre o preparo e aplicação, e o método de aplicação. Substancial diversidade destes processos tem escrutínio nas tabelas dedicadas na descrição estudo a estudo. Estas são fontes de incerteza e heterogeneidade.

### **7.3. . Potenciais viéses na condução da revisão**

Optou-se por realizar uma pesquisa abrangente e sem restrições quanto ao idioma. A procura ativa na literatura cinza resultou na inclusão de 2 estudos adicionais. Existe sempre a preocupação de que algum estudo pode ter se perdido durante o processo de revisão. É relevante salientar o grande número de estudos em andamento e o fato de que houve publicação de novos estudos no período entre a seleção dos estudos e elaboração da tese. Trata-se de situação habitual ao método das revisões sistemáticas. Tal fato conduz ao dever de atualização da mesma, tal como um “estudo vivo”. O contato direto com os autores permitiu a identificação de estudos futuros (tabela - estudos em andamento) e obtenção de dados adicionais para 3 estudos (ALMEIDA, 2013; KROGH et al., 2013; MALAVOLTA et al., 2013).

Este processo de revisão seguiu grande parte do que está descrito no protocolo inicial. A maior modificação, descrita e justificada anteriormente, vem da inclusão de controles “menos estritos”. Acredita-se que esta inclusão fortalece a revisão.



**CONCLUSÕES**

## **8. Conclusões**

### **Nas avaliações gerais, comparadas ao placebo:**

1- Para função, no curto e longo prazo, a TRP não se mostrou mais efetiva.

2- Para dor no curto prazo, resultados favoreceram a TRP. Entretanto, o benefício foi limítrofe e clinicamente irrelevante. Não há diferenças nas avaliações de longo prazo.

3- As Taxas de complicações e efeitos adversos são semelhantes.

4- A evidência disponível provém de ensaios clínicos randomizados com evidência de moderada qualidade.

### **Nas avaliações condição-a-condição, comparadas ao placebo:**

1 – Manguito Rotador: resultados para os desfechos dor (curto prazo) e função (1 ano) favorecem as TRP. Entretanto com benefício limítrofe e clinicamente irrelevante.

2 – Epicondilite Lateral, lesão do ligamento cruzado anterior: não houve diferenças entre as TRP e o placebo para dos desfechos primários.

3- Para as outras condições, que apresentam estudos únicos, são necessários mais estudos.







## 9. Referências

1. Almeida AM. Platelet-rich plasma in the regeneration of the patellar ligament after harvesting its central third: a prospective randomised study [Efeito do plasma rico em plaquetas na regeneração do terço central do ligamento da patela: estudo prospectivo randomizado] (Thesis). São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2013.
2. Almeida AM, Demange MK, Sobrado MF, Rodrigues MB, Pedrinelli A, Hernandez AJ. Patellar tendon healing with platelet-rich plasma. *Am J of Sports Med.* 2012;40(6):1283-8.
3. 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 Jul-Aug;14(4):529-35.
4. Antonelli M, Mercurio G. Reporting, access, and transparency: better infrastructure of clinical trials. *Crit Care Med.* 2009 Jan;37(1 Suppl):S178-83.
5. Antuna S, Barco J, Martínez Díes JM, Sánchez Márquez JM. Platelet-rich fibrin in arthroscopic repair of massive rotator cuff tears: A prospective randomized pilot clinical trial. *Acta Orthopaedica Belgica.* 2013;79:25-30.
6. Atallah AN. The Cochrane Collaboration: shared evidence for improving decision-making in human health. *Sao Paulo Med J.* 1999 Sep 2;117(5):183-4.
7. Banfi G, Corsi MM, Volpi P. Could platelet rich plasma have effects on systemic circulating growth factors and cytokine release in orthopaedic applications? *Br J Sports Med.* 2006 Oct;40(10):816.
8. Beitzel K, Allen D, Apostolakos J, Russell RP, McCarthy MB, Gallo

- GJ, et al. US definitions, current use, and FDA stance on use of platelet-rich plasma in sports medicine. *J Knee Surg.* 2015 Feb;28(1):29-34.
9. Bhandari M, Giannoudis PV. Evidence-based medicine: what it is and what it is not. *Injury.* 2006 Apr;37(4):302-6.
  10. Bhandari M, Tornetta P, 3rd. Evidence-based orthopaedics: a paradigm shift. *Clin Orthop Relat Res.* 2003 Aug(413):9-10.
  11. Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Kröl W, Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: AN IN VITRO STUDY. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume.* 2007 March 1, 2007;89-B(3):417-20.
  12. Blazina ME, Kerlan RK, Jobe FW, Carter VS, Carlson GJ. Jumper's knee. *Orthop Clin North Am.* 1973 Jul;4(3):665-78.
  13. Boswell SG, Schnabel LV, Mohammed HO, Sundman EA, Minas T, Fortier LA. Increasing Platelet Concentrations in Leukocyte-Reduced Platelet-Rich Plasma Decrease Collagen Gene Synthesis in Tendons. *The American Journal of Sports Medicine.* 2014 January 1, 2014;42(1):42-9.
  14. Cagnie B, Dewitte V, Barbe T, Timmermans F, Delrue N, Meeus M. Physiologic Effects of Dry Needling. *Current Pain and Headache Reports.* 2013 2013/06/26;17(8):1-8.
  15. Castricini R, Longo UG, Benedetto M, Panfoli N, Pirani N, Zini R, et al. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *American Journal of Sports Medicine.* 2011;39(2):258-65.
  16. Cervellin M, Girolamo L, Bait C, Denti M, Volti P. Autologous platelet-rich plasma gel to reduce donor-site morbidity after patellar

- tendon graft harvesting for anterior cruciate ligamente reconstruction: a randomized, controlled clinical study. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2012;20(1):114-20.
17. Chou L-W, Kao M-J, Lin J-G. Probable Mechanisms of Needling Therapies for Myofascial Pain Control. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012;2012:11.
  18. Clayton RA, Court-Brown CM. The epidemiology of musculoskeletal tendinous and ligamentous injuries. *Injury*. 2008 Dec;39(12):1338-44.
  19. Cole BJ, Seroyer ST, Filardo G, Bajaj S, Fortier LA. Platelet-rich plasma: where are we now and where are we going? *Sports Health*. 2010 May;2(3):203-10.
  20. Torres JR. PRP: plasma rico em plaquetas. Conselho Federal de Medicina. Parecer número 20/11. Em: [http://www.portalmedico.org.br/pareceres/CFM/2011/20\\_2011.htm](http://www.portalmedico.org.br/pareceres/CFM/2011/20_2011.htm)
  21. Cortazzo MH, DeChellis DM. Regenerative medicine in the field of pain medicine: Prolotherapy, platelet-rich plasma therapy, and stem cell therapy -- Theory and evidence. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2011 Vol. 15, no. 2 (April): 74.
  22. Creaney L, Wallace A, Curtis M, Connell D. Growth factor-based therapies provide additional benefit beyond physical therapy in resistant elbow tendinopathy: a prospective, single-blind, randomised trial of autologous blood injections versus platelet-rich plasma injections. *Br J Sports Med*. 2011 Mar 28.
  23. De Long JM, Russel RP, Mazzocca AD. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy*. 2012;28(7):998-1009.
  24. De Vos RJ, Weir A, Van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy. *JAMA*. 2010;303(2):144-9.

25. Dimauro I, Grasso L, Fittipaldi S, Fantini C, Mercatelli N, Racca S, et al. Platelet-Rich Plasma and Skeletal Muscle Healing: A Molecular Analysis of the Early Phases of the Regeneration Process in an Experimental Animal Model. *PLoS One*. 2014;9(7):e102993.
26. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang C-Q, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*. 2014 Jan-Mar;4(1):3-9.
27. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in biotechnology*. 2009;27(3):158-67.
28. Dohan S, Choukroun J, Dohan A, Donsimoni JM, Gabrieleff D, Fioretti F, et al. Platelet Rich Fibrin (PRF): un nouveau biomateriau de cicatrization: Biotechnologies et fibrine, plaquettes et cytokines, aspects immunitaires, implications therapeutiques. 1re partie: biotechnologies et fibrine. *Implantodontie*. 2004;13(2):87-97.
29. Dragoo JL, Wasterlain AS, Braun HJ, Nead KT. Platelet-rich plasma as a treatment for patellar tendinopathy: a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2014 Mar;42(3):610-8.
30. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2004 Nov;114(6):1502-8.
31. Everts PA, Devilee RJ, Mahoney CB, van Erp A, Oosterbos CJ, Stellenboom M, et al. Exogenous application of platelet-leukocyte gel during open subacromial decompression contributes to improved

- patient outcome. *European Surgical Research*. 2008;40(2):203-10.
32. Everts PAM, Hoffmann J, Weibrich G, Mahoney CB, Schönberger JPAM, Van Zundert A, et al. Differences in platelet growth factor release and leucocyte kinetics during autologous platelet gel formation. *Transfusion Medicine*. 2006;16(5):363-8.
  33. Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, Henriquet F, Venere G, Spagnolo S, et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs*. 1987 Jan;10(1):47-50.
  34. Ferrero G, Fabbro E, Orlandi D, Martini C, Lacelli F, Serafini G, et al. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma in chronic Achilles and patellar tendinopathy. *Journal of Ultrasound*. 2012;15(4):260-6.
  35. Figueroa D, Melean P, Calvo R, Vasiman A, Zilleruelo N, Figueroa F, et al. 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.
  36. Forde MS, Punnett L, Wegman DH. Prevalence of musculoskeletal disorders in union ironworkers. *J Occup Environ Hyg*. 2005 Apr;2(4):203-12.
  37. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BL, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *American Journal of Sports Medicine*. 2009;37(11):2259-72.
  38. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009 Nov;37(11):2259-72.
  39. Gaweda K, Tarczynska M, Krzyzanowski W. Treatment of Achilles

- tendinopathy with platelet-rich plasma. *Int J Sports Med.* 2010 Aug;31(8):577-83.
40. Gosens T, Peerbooms JC, van Laar W, den Ouden BL. Ongoing Positive Effect of Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroid Injection in Lateral Epicondylitis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial With 2-Year Follow-Up. *Am J Sports Med.* 2011 Mar 21.
  41. Gumina S, Campagna V, Ferrazza G, Giannicola G, Fratalocchi F, Milani A, et al. Use of platelet-leukocyte membrane in arthroscopic repair of large rotator cuff tears. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume.* 2012;94(15):1345-52.
  42. Hammond JW, Hinton RY, Curl LA, Muriel JM, Lovering RM. Use of autologous platelet-rich plasma to treat muscle strain injuries. *Am J Sports Med.* 2009 Jun;37(6):1135-42.
  43. Higgins J, S G. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* 4.2.4 [updated March 2005]. 2005.
  44. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.
  45. Hootman JM, Macera CA, Ainsworth BE, Addy CL, Martin M, Blair SN. Epidemiology of musculoskeletal injuries among sedentary and physically active adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2002 May;34(5):838-44.
  46. Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C. Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand) [corrected]. The Upper Extremity Collaborative Group (UECG). *Am J Ind Med.* 1996 Jun;29(6):602-8.
  47. Kaux JF, Forthomme B, Goff CL, Crielaard JM, Croisier JL. Current

- opinions on tendinopathy. *J Sports Sci Med*. 2011;10(2):238-53.
48. Khan KM, Cook JL, Bonar F, Harcourt P, Astrom M. Histopathology of common tendinopathies. Update and implications for clinical management. *Sports Med*. 1999 Jun;27(6):393-408.
  49. Khan KM, Cook JL, Kannus P, Maffulli N, Bonar SF. Time to abandon the "tendinitis" myth. *BMJ*. 2002 Mar 16;324(7338):626-7.
  50. Kelly A. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emergency Medicine Journal : Emerg Med J*. 2001;18(3):205-7.
  51. Kitaoka HB, Alexander IJ, Adelaar RS, Nunley JA, Myerson MS, Sanders M. Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes. *Foot Ankle Int*. 1994 Jul;15(7):349-53.
  52. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg*. 1986 Sep;204(3):322-30.
  53. Kon E, Filardo G, Delcogliano M, Presti ML, Russo A, Bondi A, et al. Platelet-rich plasma: new clinical application: a pilot study for treatment of jumper's knee. *Injury*. 2009 Jun;40(6):598-603.
  54. Krogh TP, Fredberg U, Stengaard-Pedersen K, Christensen R, Jensen P, Ellingsen T. Treatment of lateral epicondylitis with platelet-rich plasma, glucocorticoid, or saline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Sports Medicine*. 2013;41(3):625-35.
  55. Kukkonen J, Kauko T, Vahlberg T, Joukainen A, Aärimaa V. Investigating minimal clinically important difference for Constant score in patients undergoing rotator cuff surgery. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2013;22(12):1650-5.

56. Lee KS, Wilson JJ, Rabago DP, Baer GS, Jacobson JA, Borrero CG. Musculoskeletal applications of platelet-rich plasma: fad or future? *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Mar;196(3):628-36.
57. Leitner GC, Gruber R, Neumuller J, Wagner A, Kloimstein P, Hocker P, et al. Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. *Vox Sang*. 2006 Aug;91(2):135-9.
58. Lowery GL, Kulkarni S, Pennisi AE. Use of autologous growth factors in lumbar spinal fusion. *Bone*. 1999 Aug;25(2 Suppl):47S-50S.
59. Maffulli N, Wong J, Almekinders LC. Types and epidemiology of tendinopathy. *Clin Sports Med*. 2003 Oct;22(4):675-92.
60. Malanga G, Nakamura R. The role of regenerative medicine in the treatment of sports injuries. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014 Nov;25(4):881-95.
61. Malavolta EA, Gracitelli ME, Ferreira Neto AA, Assuncao JH, Bordalo-Rodrigues M, de Camargo OP. Platelet-rich plasma in rotator cuff repair: a prospective randomized study. *Am J Sports Med*. 2014 Oct;42(10):2446-54.
62. Marlovits S, Mousavi M, Gabler C, Erdos J, Vecsei V. A new simplified technique for producing platelet-rich plasma: a short technical note. *Eur Spine J*. 2004 Oct;13 Suppl 1:S102-6.
63. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent*. 2001;10(4):225-8.
64. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Apr;62(4):489-96.
65. 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



- Jun;85(6):638-46.
66. Matras H. [Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin]. *Osterr Z Stomatol.* 1970 Sep;67(9):338-59.
  67. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowaniec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, et al. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Feb 15;94(4):308-16.
  68. Mei-Dan O, Mann G, Maffulli N. Platelet-rich plasma: any substance into it? *Br J Sports Med.* 2010 Jul;44(9):618-9.
  69. Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 Jun;13(7):1185-95.
  70. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2006 Nov;34(11):1774-8.
  71. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg.* 2012;10(1):28-55.
  72. Moraes VY, Ferrari PM, Gracitelli GC, Faloppa F, Belloti JC. Outcomes in orthopedics and traumatology: translating research into practice. *Acta Ortop Bras.* 2014;22:330-3.
  73. Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Belloti JC. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD010071.
  74. Nirschl RP, Ashman ES. Elbow tendinopathy: tennis elbow. *Clin Sports Med.* 2003 Oct;22(4):813-36.
  75. Oh Jh, Kim W, Park KU, Roh YH. Comparison of the Cellular

- Composition and Cytokine-Release Kinetics of Various Platelet-Rich Plasma Preparations. *The American Journal of Sports Medicine*. 2015 October 15, 2015.
76. Orrego M, Larrain C, Rosales J, Valenzuela L, Matas J, Durruty J, et al. Effects of platelet concentrate and a bone plug on the healing of hamstring tendons in a bone tunnel. *Arthroscopy*. 2008;24(12):1373-80.
  77. Paoloni J, De Vos RJ, Hamilton B, Murrell GA, Orchard J. Platelet-rich plasma treatment for ligament and tendon injuries. *Clin J Sport Med*. 2011 Jan;21(1):37-45.
  78. Paoloni JA, Orchard JW. The use of therapeutic medications for soft-tissue injuries in sports medicine. *Med J Aust*. 2005 Oct 3;183(7):384-8.
  79. 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 Feb;38(2):255-62.
  80. Poolman RW, Kerkhoffs GM, Struijs PA, Bhandari M, International Evidence-Based Orthopedic Surgery Working G. Don't be misled by the orthopedic literature : tips for critical appraisal. *Acta Orthop*. 2007 Apr;78(2):162-71.
  81. 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. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2011;20(4):518-28.
  82. 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.
83. Radice F, Yáñez R, Gutiérrez V, Rosales J, Pinedo M, Coda S. Comparison of magnetic resonance findings in anterior cruciate ligament grafts with or without autologous platelet-derived growth factors. *Arthroscopy*. 2010;26(1):50-7.
  84. Revill SI, Robinson JO, Rosen M, Hogg MI. The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia*. 1976 Nov;31(9):1191-8.
  85. Robinson JM, Cook JL, Purdam C, Visentini PJ, Ross J, Maffulli N, et al. The VISA-A questionnaire: a valid and reliable index of the clinical severity of Achilles tendinopathy. *British Journal of Sports Medicine*. 2001 October 1, 2001;35(5):335-41.
  86. 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. *American Journal of Sports Medicine*. 2012;40(6):1234-41.
  87. Rosenthal AR, Egbert PR, Harbury C, Hopkins JL, Rubenstein E. Use of platelet-fibrinogen-thrombin mixture to seal experimental penetrating corneal wounds. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1978 Jul 17;207(2):111-5.
  88. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5):910-3.
  89. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Andia I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med*. 2007 Feb;35(2):245-51.
  90. Sánchez M, Azofra J, Aizpurúa B, Elorriaga R, Anitua E, Andía I.

- Aplicación de plasma autólogo rico en factores de crecimiento en cirugía artroscópica. Cuadernos de Artroscopia. 2003;10(19):12-9.
91. Schepull T, Kvist J, Norrman H, Trinks M, Berlin G, Aspenberg P. Autologous platelet have no effect on the healing of human achilles tendon ruptures: a randomized single-blind study. American Journal of Sports Medicine. 2011;39(1):38-47.
  92. Schepull T, Kvist J, Norrman H, Trinks M, Berlin Gs, Aspenberg P. Autologous Platelets Have No Effect on the Healing of Human Achilles Tendon Ruptures. The American Journal of Sports Medicine. 2011 January 1, 2011;39(1):38-47.
  93. Scott A, Ashe MC. Common tendinopathies in the upper and lower extremities. Curr Sports Med Rep. 2006 Sep;5(5):233-41.
  94. Sharma P, Maffulli N. Basic biology of tendon injury and healing. Surgeon. 2005 Oct;3(5):309-16.
  95. Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. J Bone Joint Surg Am. 2005 Jan;87(1):187-202.
  96. Silva A, Sampaio R. Anatomic ACL reconstruction: does the platelet-rich plasma accelerate tendon healing? Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2009;17(6):676-82.
  97. Tashjian RZ, Deloach J, Green A, Porucznik CA, Powell AP. Minimal clinically important differences in ASES and simple shoulder test scores after nonoperative treatment of rotator cuff disease. J Bone Joint Surg Am. 2010 Feb;92(2):296-303.
  98. Tayapongsak P, O'Brien DA, Monteiro CB, Arceo-Diaz LY. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 1994;52(2):161-5.
  99. Thanasas C, Papadimitriou G, Charalambidis C, Paraskevopoulos I,

- Papanikolaou A. Platelet-rich plasma versus autologous whole blood for the treatment of chronic lateral elbow epicondylitis: a randomized controlled clinical trial. *American Journal of Sports Medicine*. 2011;39(10):2130-4.
100. Tricco AC, Tetzlaff J, Moher D. The art and science of knowledge synthesis. *J Clin Epidemiol*. 2011 Jan;64(1):11-20.
101. Vadalà A, Iorio R, De Carli A, Ferretti M, Paravani D, Caperna L, et al. Platelet-rich plasma: does it help reduce tunnel widening after ACL reconstruction? *Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy*. 2013;21(4):824-9.
102. Valentí Nín JR, Gasque GM, Azcárate AV, Beola JD, Gonzalez MH. Has platelet-rich plasma any role in anterior cruciate ligament allograft healing? *Arthroscopy*. 2009;25(11):1206-13.
103. Valenti nin JR, Mora Gasque G, Valenti, Azcrate A, Aquerreta Beola JD, Hernandez Gonzalez M. Has Platelet-Rich Plasma Any Role in Anterior Cruciate Ligament Allograft Healing? *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2009;25(11):1206-13.
104. Vogrin M, Rupreht 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. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2010;122(Suppl 2):91-5.
105. Vogrin M, Rupreht M, Dinevski D, Häüpl M, Kuhta M, Jevsek M, et al. Effects of a Platelet Gel on Early Graft Revascularization after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Clinical Trial. *European Surgical Research*. 2010;45(2):77-85.
106. Wasterlain A, Dragoo J. Platelet-rich plasma as a treatment for

patellar tendinopathy: a double-blind randomized controlled trial.  
Individual patient data (as supplied June 2013).

107. Wasterlain AS, Braun HJ, Harris AH, Kim HJ, Drago JL. The systemic effects of platelet-rich plasma injection. *Am J Sports Med.* 2013 Jan;41(1):186-93.

### **Normas adotadas**

Ferreira LM, Goldenberg S, Nahas FX, Barbosa MV, Ely PB. Orientação normativa para elaboração e apresentação de teses: guia prático. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora; 2008.

International Committee of Medical Journals Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. Writing and editing for biomedical publication (Internet). Vancouver (CA); 2007 Oct (cited 2015 Jul 12). Available from <http://www.icmje.org/>

Terminologia Anatômica. Terminologia Anatômica Internacional. São Paulo: Manole; 2001.

Consulta ao DeCS – Descritores em Ciências da Saúde. [http://decs.bvs.br/-terminologia em saúde](http://decs.bvs.br/-terminologia-em-saude).

## Abstract

**Introduction:** Platelet-rich therapies are being used increasingly in the treatment of musculoskeletal soft tissue injuries such as ligament, muscle and tendon tears and tendinopathies. These therapies can be used as the principal treatment or as an augmentation procedure (application after surgical repair or reconstruction). Platelet-rich therapies are produced by centrifuging a quantity of the patient's own blood and extracting the active, platelet-rich, fraction. The platelet-rich fraction is applied to the injured tissue; for example, by injection. Platelets have the ability to produce several growth factors, so these therapies should enhance tissue healing. There is a need to assess whether this translates into clinical benefit. This thesis aims to assess the effects (benefits and harms) of platelet-rich therapies for treating musculoskeletal soft tissue injuries.

**Methods:** Study selection derived from a dedicated search strategy (may 2013) We also searched trial registers and conference abstracts. No language or publication restrictions were applied. We included randomised and quasi-randomised controlled trials that compared platelet-rich therapy with either placebo, autologous whole blood, dry needling or no platelet-rich therapy for people with acute or chronic musculoskeletal soft tissue injuries. Primary outcomes were functional status, pain and adverse effects. Treatment effects were assessed using risk ratios for dichotomous data and mean differences (MD) or standardised mean differences (SMD) for continuous data, together with 95% confidence intervals. Where appropriate, data were pooled using the fixed-effect model for RR and MD, and the random-effects model for SMD. The quality of the evidence for each outcome was assessed using Risk of Bias Tool. **Results:** We included data from 19 small single centre trials (17 randomised and two quasi-



randomised; 1088 participants) that compared platelet-rich therapy with placebo, autologous whole blood, dry needling or no platelet-rich therapy. Three trials were judged as being at low risk of bias; the other 16 were at high or unclear risk of bias relating to selection, detection, attrition or selective reporting, or combinations of these. Data assessing function in the short term (up to three months) were pooled from four trials that assessed PRT in three clinical conditions and used four different measures. These showed no significant difference between PRT and control (SMD 0.26; 95% confidence interval (CI) -0.19 to 0.71; P value 0.26; I<sup>2</sup> = 51%; 162 participants; positive values favour PRT). Medium-term function data (at six months) were pooled from five trials that assessed PRT in five clinical conditions and used five different measures. These also showed no difference between groups (SMD -0.09, 95% CI -0.56 to 0.39; P value 0.72; I<sup>2</sup> = 50%; 151 participants). Long-term function data (at one year) were pooled from 10 trials that assessed PRT in five clinical conditions and used six different measures. These also showed no difference between groups (SMD 0.25, 95% CI -0.07 to 0.57; P value 0.12; I<sup>2</sup> = 66%; 484 participants). Although the 95% confidence intervals indicate the possibility of a poorer outcome in the PRT group up to a moderate difference in favour of PRT at short- and long-term follow-up, these do not translate into clinically relevant differences. Data pooled from four trials that assessed PRT in three clinical conditions showed a small reduction in short-term pain in favour of PRT on a 10-point scale (MD -0.95, 95% CI -1.41 to -0.48; I<sup>2</sup> = 0%; 175 participants). The clinical significance of this result is marginal. Four trials reported adverse events; another seven trials reported an absence of adverse events. There was no difference between treatment groups in the numbers of participants with adverse effects (7/241 versus 5/245; RR 1.31, 95% CI 0.48 to 3.59; I<sup>2</sup> = 0%; 486 participants. The

available evidence is insufficient to indicate whether the effects of PRT will differ importantly in individual clinical conditions.

**Conclusions:** TRP are not more effective than placebo in the functional assessment. There is a significant, clinical irrelevant benefit of PRT in pain improvement in the short term when compared to placebo. Adverse effects were similar between groups. Dedicated analysis did not show any clinically relevant benefits regarding to PRTs.

## Glossário

Termos correlatos ao método das revisões sistemáticas

Termo	Definição
Alocação	É ação de distribuir participante para grupo de intervenção
Análise <i>a priori</i>	Refere-se a ação de pesquisa planejada previamente (protocolo). Previne o estudo de incorrer em análises manipuladas (tortura de dados).
Colaboração Cochrane	Organização de alcance mundial composta de metodologistas, médicos e gestores de políticas públicas em saúde. Realizam ações voltadas a síntese de informações científicas (revisões sistemáticas) para todos os públicos (leigos e não leigos). No Brasil é representada pelo Centro Cochrane do Brasil.
Conflito de interesse	Ocorre quando o interventor ( pesquisador) tem interesses (econômicos, acadêmicos, políticos) que possam alterar o curso natural de um produto de pesquisa.
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> . Documento que explica e normatiza a forma de se divulgar estudos clínicos randomizados.

Coorte	É um conjunto de indivíduos que apresentam características em comum
Diferença entre as médias	É o produto da subtração da média entre dois grupos quais há interesse de compará-los
Diferença padronizada das medias	É um método de se comparar quantidades baseado nas medidas de dispersão (desvio padrão). Uso normatizado quando diante de dados numéricos de diferentes magnitudes
Efeito adverso	Ocorrência de condição não desejável (prevista ou não prevista) durante o andamento do estudo. Nas revisões sistemáticas, os efeitos adversos frequentemente englobam as complicações nas meta-análises
Efeito da intervenção	É a medida que resume a diferença entre os grupos de comparação (diferença entre as médias, risco relativo)
Efeito, ausência de	É a constatação de os grupos são semelhantes para determinada medida. No gráfico floresta, consiste quando a medida resumo toca a linha da ausência de efeito
Efeito, direção do	Consiste “para onde” o efeito de direciona: favorecendo um dos grupos de comparação ou permanecendo junto da linha de ausência

	de efeito
Efeito, magnitude do	Determina o tamanho do efeito (benéfico ou maléfico) na comparação
Ensaio clínico randomizado	É um estudo clínico prospectivo que utiliza como método de controle a randomização das intervenções (tratamento ou diagnóstico)
Erro tipo I	Erro alfa. Consiste em rejeitar a hipótese da nulidade erroneamente. Frequentemente relacionado a estudos com poucos pacientes (ou poucos eventos de interesse) e análises de subgrupos não planejadas (tortura de dados.
Erro tipo II	Erro Beta. Consiste em não rejeição da hipótese da nulidade, quando ela é falsa. frequentemente relacionada a estudos com amostras insuficientes para detectar diferenças (ausência de cálculo amostral)
Gráfico floresta	É a representação gráfica de uma meta-análise
Heterogeneidade	Consiste na verificação de diferenças (nas características da população ou intervenções) que geram não-compatibilidade. Dificuldade freqüente nas meta-análises
Hipótese da nulidade	Assertiva que pressupõe, previamente, não haver diferença entre dois grupos

Hipótese alternativa	Ocorre quando se refuta a hipótese de nulidade, desta forma há diferença entre os grupos
Intervalo de confiança	Intervalo de valores nas quais teremos um determinado universo de valores (geralmente 95%) para uma medida.
Mascaramento	É a ferramenta que esconde do avaliador ou do participante da pesquisa a intervenção alocada (geralmente alocada por método randomizado)
Meta-Análise	É a soma estatística de dados provenientes de estudos distintos.
Número necessário para causar dano	É o numero necessário de tratamentos para que um paciente apresente o dano previsto
Número necessário para tratar	É o numero necessário de tratamentos para que um paciente apresente o benefício previsto
Placebo	Tratamento inerte
Poder (estatístico)	Probabilidade de negar a hipótese da nulidade quando ela é falsa
Princípio de intenção de tratar	Consiste na consideração (e análise final) do participante de pesquisa no grupo inicial de alocação, a despeito das intercorrências (ex.

	troca de tratamentos)
Protocolo	Descrição metodológica completa, por escrito, de todos os aspectos de um estudo
<i>quasi</i> randomizado	Consiste método falho de geração de sequência de alocação
Relato seletivo de desfecho	Omissão de desfecho relevante por conveniência ou falha metodológica sem explicação prevista
Risco Relativo (Razão de risco)	É a proporção entre dois riscos (risco em um grupo A/risco em um grupo B). É medida que fornece o quanto um risco é maior ou menor na comparação entre os grupos
Sigilo de alocação	Método utilizado para evitar que o interventor ou o paciente descubram para que tratamento foi alocado
Validade	É termo que se utilizar quando o resultado se aproxima da verdade
Validade externa	É a aproximação da verdade para populações irrestritas (resultado generalizável)
Validade interna	É a aproximação da verdade pela presença de método científico robusto
Viés	Erro sistemático. São condições identificadas que afastam da verdade o resultado do estudo.

A presença de viés diminui a validade do estudo

Viés de Atrito

Viés relacionado a perda de seguimento (perdas desproporcionais entre os grupos)

Viés de Performance

Relaciona-se às diferenças entre o manejo dos pacientes em intervenções complementares (Ex. reabilitação, medicações, período de seguimento)

Viés de Publicação

Trata-se de situação nas quais pesquisa clínica não foi divulgada: resultados desfavoráveis aos interesses dos pesquisadores, resultados não significativos, estudo de menor tamanho.

Viés de Seleção

É a distorção da escolha de participantes nos grupos a serem comparados.



**APÊNDICES**

## Apêndice 1: Comitê de Ética



Universidade Federal de São Paulo  
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital São Paulo

São Paulo, 8 de fevereiro de 2013

CEP Nº: **0414/12HE**

Ilmo(a) Sr(a)

Pesquisador(a): Vinicius Ynoe de Moraes

Departamento: Ortopedia e Traumatologia

Pesquisadores associados: João Carlos Belloti; Dr. Marcel Jun Tamaoki; Dr. Flávio Faloppa; Dr. Mário Lenza

### **Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo**

**TÍTULO DO ESTUDO:** Plasma Rico em Plaquetas para tratamento de lesões musculares e tendíneas: meta-análise de Ensaio Clínico Randomizado (metodologia Cochrane)

**Fundamentação e racional:** As lesões musculotendíneas (LMT) são originadas de trauma agudo ou são resultado de agravo crônico. Elas incluem todas as lesões musculoesqueléticas, exceto as quais cursam com envolvimento ósseo, a exemplo das lesões tendíneas, ligamentares, cartilagueas (incluindo lesões meniscais e labrais) e fásquio-musculares. O tratamento das LMT varia de abordagem conservadora até cirurgia. Estudos relatam taxas variadas de efetividade do tratamento, e, em alguns casos reportam desfechos ruins. O plasma rico em plaquetas pode ser utilizado como tratamento isolado ou principal, quando a lesão está sendo tratada de forma conservadora. É também previsto sua utilização de forma complementar, adjuvante ao tratamento cirúrgico. A utilização do PRP de forma adjuvante ao tratamento conservador consiste na identificação da área de lesão, que ocorre com base no exame físico e em algumas situações com o auxílio de exames de imagem.

**Metodologia:** Revisão de literatura, analisando ensaios clínicos randomizados e quasi-randomizados comparando a intervenção Plasma Rico em plaquetas com o placebo ou não tratamento. Serão analisados estudos com indivíduos com lesões musculotendíneas (agudas e crônicas), tratados de forma cirúrgica (Ex. Técnicas de reparo ou reconstrução) ou conservadora. Serão realizadas buscas nas bases de dados: Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group Specialised Register (até o presente), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library current issue), MEDLINE (1948 to até presente, EMBASE (1974 até o presente), and LILACS (1982 até o presente). Não haverá restrições no que diz respeito ao idioma de publicações. Nós também pesquisaremos na Current Controlled Trials e na WHO International Clinical Trials Registry Platform para identificação de estudos em andamento ou estudo recém-terminados. Para as buscas na Medline (Ovid & Medline), a estratégia otimizada por Lefebvre 2011 será combinada com a busca de termos específicos ao tema.

**Objetivo do estudo:** Esta Revisão Sistemática da Literatura tem como objetivo comparar (benefícios e malefícios) do PRP - plasma rico em plaquetas VS. Plasma não rico em plaquetas ou similares (Ex. Injeção de sangue autólogo) ou placebo. Intervenções envolvendo injeção de salina, agulagem seca podem ser consideradas como placebo

**Risco e Benefícios:** Sem risco, sem contato com paciente - Revisão de literatura

**Comentários:** Não há impedimento ético para condução do estudo. PROJETO APROVADO

#### **#Tipo!**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU e APROVOU o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

## Apêndice 2: Fomento internacional



**National Institute for  
Health Research**

**NIHR  
Cochrane Review Incentive Scheme 2013**

**Offer of award**

Amount of award: **£5,000 (UK pounds)**

Award Reference Number: **12/183/05**

Name of Cochrane CRG: **Bone, Joint & Muscle Trauma Group**

Name of Co-ordinating Editor: **Dr Helen Handoll**

E-mail address of Co-ordinating Editor: **h.handoll@ed.ac.uk**

E-mail address for correspondence (if different):

Title of Cochrane Review: **Platelet rich therapies for musculoskeletal soft-tissue  
Injuries**

Lead author: **Vinicius de Moraes**

Date by which review or review update is to be ready for submission for publication in  
The Cochrane Library: **24<sup>th</sup> December 2013**

**(By this date, the review (or updated review) is expected to have completed all stages of production, peer review, and editorial review, and to be ready for submission to the next issue of The Cochrane Library. A pre-publication version of the review, in a single pdf file, must be made available at this time, to inform any relevant health policy work. Such pre-publication versions will not be circulated or published separately, and will be cited appropriately. Please note that extensions to this deadline generally cannot be considered.)**

The NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre (NETSCC) is based at the University of Southampton.

Alpha House, University of Southampton Science Park,  
Southampton SO16 7NS

tel: +44(0)23 8059 5586  
fax: +44(0)23 8059 5639

email: [info@netscc.ac.uk](mailto:info@netscc.ac.uk)  
web: [www.netscc.ac.uk](http://www.netscc.ac.uk)

**Apêndice 3: Estratégia de Busca****The Cochrane Library**

#1 MeSH descriptor Platelet-Rich Plasma explode all trees

#2 MeSH descriptor Blood Transfusion, Autologous explode all trees

#3 (platelet rich NEAR/3 (plasma or therap\* or fibrin)):ti,ab,kw

#4 PRP:ti,ab,kw

#5 (platelet NEAR/3 (gel or concentrate)):ti,ab,kw

#6 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)

#7 MeSH descriptor Athletic Injuries, this term only with qualifier: TH

#8 MeSH descriptor Tendon Injuries, this term only with qualifier: TH

#9 MeSH descriptor Soft Tissue Injuries, this term only with qualifier: TH

#10 (soft NEAR/1 tissue NEAR/3 (injur\* or wound\*)):ti,ab,kw

#11 (#7 OR #8 OR #9 OR #10)

#12 (#6 AND #11)

**MEDLINE (via Ovid )**

- 1 exp Platelet-Rich Plasma/
- 2 exp Blood Transfusion, Autologous/
- 3 (platelet rich adj3 (plasma or therap\* or fibrin)).tw.
- 4 PRP.tw.
- 5 (platelet adj3 (gel or concentrate)).tw.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 Athletic Injuries/th [Therapy]
- 8 Tendon Injuries/th [Therapy]
- 9 Soft Tissue Injuries/th [Therapy]
- 10 (soft adj tissue adj3 (injur\* or wound\*)).tw.
- 11 7 or 8 or 9 OR 10
- 12 6 and 11
- 13 randomized controlled trial.pt.
- 14 controlled clinical trial.pt.
- 15 randomized.ab.
- 16 placebo.ab.
- 17 drug therapy.fs.
- 18 randomly.ab.
- 19 trial.ab.
- 20 groups.ab.
- 21 or/13-20
- 22 exp animals/ not humans.sh.
- 23 21 not 22
- 24 12 and 23

## Embase

### EMBASE (Ovid Online)

- 1 Thrombocyte Rich Plasma/ (3901)
- 2 Blood Autotransfusion/ (7695)
- 3 (platelet rich adj3 (plasma or therap\* or fibrin)).tw. (6506)
- 4 (PRP or PRF).tw. (13501)
- 5 ((platelet adj3 (gel or concentrate)) or buffy layer).tw. (1299)
- 6 or/1-5 (26378)
- 7 Soft Tissue Injury/ (5234)
- 8 Sport Injury/ (22890)
- 9 exp Tendon Injury/ (15120)
- 10 Muscle Injury/ (6922)
- 11 injury/ (235475)
- 12 Contusion/ (4904)
- 13 (injur\* or trauma\* or lesion\* or damage\* or wound\* or destruction\* or oedema\* or edema\* or haematoma or hematoma or contusion\* or bruise\* or concus\* or commotion\* or pressur\* or soreness or sprain\* or strain\* or tear\*).ti,ab. (3106246)
- 14 or/7-13 (3196492)
- 15 exp Skeletal Muscle/ or exp Tendon/ or exp Ligament/ or Cartilage/ (278183)
- 16 (soft tissue or muscul\* or muscul\* or ligament\* or tendon\* or tendin\* or cartilage or fasci\* or sport\* or athlete\*).tw. (970606)
- 17 or/15-16 (1035966)
- 18 and/14,17 (276922)
- 19 and/6,18 (641)
- 20 Randomized Controlled Trial/ (339220)
- 21 Clinical Trial/ (876390)
- 22 Controlled Clinical Trial/ (395071)
- 23 Randomization/ (61054)
- 24 Single Blind Procedure/ (17145)
- 25 Double Blind Procedure/ (113723)
- 26 Crossover Procedure/ (36496)
- 27 Placebo/ (215018)
- 28 Prospective Study/ (228504)
- 29 ((clinical or controlled or comparative or placebo or prospective\* or randomi#ed) adj3 (trial or study)).tw. (678344)
- 30 (random\* adj7 (allocat\* or allot\* or assign\* or basis\* or divid\* or order\*)).tw. (165154)
- 31 ((singl\* or doubl\* or trebl\* or tripl\*) adj7 (blind\* or mask\*)).tw. (152220)
- 32 (cross:over\* or (cross adj1 over\*)).tw. (65061)
- 33 ((allocat\* or allot\* or assign\* or divid\*) adj3 (condition\* or experiment\* or intervention\* or treatment\* or therap\* or control\* or group\*)).tw. (209062)
- 34 RCT.tw. (11133)
- 35 or/20-34 (1777377)
- 36 Case Study/ or Abstract Report/ or Letter/ (881007)
- 37 35 not 36 (1740801)
- 38 and/19,37 (140)

## LILACS

### LILACS (BIREME IAEx interface)

(MH:"Platelet-Rich Plasma" OR MH:"Blood Transfusion, Autologous" OR platelet-rich or "platelet rich" OR PRP OR PRF OR (platelet AND (gel OR concentrate)) OR "buffy layer") AND ((MH:"Soft Tissue Injuries" OR MH:"Athletic Injuries" OR MH:C26.874\$ OR MH:"Sprains and Strains" OR MH:"Contusions" OR injur\$ OR trauma\$ OR lesion\$ OR damage\$ OR wound\$ OR destruction\$ OR oedema\$ OR edema\$ OR haematoma OR hematoma OR contusion\$ OR bruise\$ OR concus\$ OR commotion\$ OR pressur\$ OR soreness OR sprain\$ OR strain\$ OR tear\$) AND (MH:A02.633.567\$ OR MH:A02.880\$ OR MH:A02.835.583.512\$ OR MH:Cartilage OR "soft tissue" OR soft-tissue OR muscul\$ OR muscul\$ OR ligament\$ OR tendon\$ OR fasci\$ OR tendin\$ OR cartil\$ OR sport\$ OR athlete\$))

Limits: Humans - 7

**Apêndice 4:** Estudo 1 (Protocolo)

**Apêndice 5: Estudo 2 (Acta Ortopédica Brasileira)**



**Apendice 6:** Estudo 3 ( Revisão Cochrane)