



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

RENATO LUIZ BEVILACQUA DE CASTRO

CICATRIZAÇÃO DA ROTURA PARCIAL DO TENDÃO SUPRAESPINHAL COM A
TÉCNICA DE BARBOTAGEM ASSOCIADA AO PLASMA RICO EM
PLAQUETAS. ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO, CONTROLADO E DUPLO
CEGO

CAMPINAS

2023

RENATO LUIZ BEVILACQUA DE CASTRO

CICATRIZAÇÃO DA ROTURA PARCIAL DO TENDÃO SUPRAESPINHAL COM A
TÉCNICA DE BARBOTAGEM ASSOCIADA AO PLASMA RICO EM PLAQUETAS.
ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO, CONTROLADO E DUPLO CEGO

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção
do título de Mestre em Ciências.

ORIENTADORA: PROFA. DRA. JOYCE MARIA ANNICHINO BIZZACCHI

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO RENATO LUIZ BEVILACQUA DE CASTRO,
E ORIENTADA PELA PROFA. DRA. JOYCE MARIA
ANNICHINO BIZZACCHI

CAMPINAS

2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

C279c Castro, Renato Luiz Bevilacqua de, 1963-
Cicatrização da rotura parcial do tendão supraespinhal com a técnica de barbotagem associada ao plasma rico em plaquetas : estudo clínico randomizado, controlado e duplo cego / Renato Luiz Bevilacqua de Castro. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Joyce Maria Annichino-Bizzacchi.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Plasma rico em plaquetas. 2. Barbotagem. 3. Cicatrização. 4. Tendões. 5. Agulhamento seco. I. Annichino-Bizzacchi, Joyce Maria, 1957-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Healing of partial tear of the supraspinal tendon with barbotage technique associated with platelet rich plasma : randomized, controlled and double blind clinical study

Palavras-chave em inglês:

Platelet rich plasma

Barbotage

Healing

Tendons

Dry needling

Área de concentração: Fisiopatologia Médica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Joyce Maria Anichino Bizzacchi

Alex Guedes

Hésojy Gley Pereira Vital da Silva

Data de defesa: 08-11-2023

Programa de Pós-Graduação: Fisiopatologia Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-8979-9108>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5003556022264361>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

RENATO LUIZ BEVILACQUA DE CASTRO

ORIENTADORA: PROFA. DRA. JOYCE MARIA ANNICHINO BIZZACCHI.

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROFA. DRA. JOYCE MARIA ANNICHINO BIZZACCHI**
- 2. PROF. DR. ALEX GUEDES**
- 3. PROF. DR. HÉSOJY GLEY PEREIRA VITAL DA SILVA**

Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 08/11/2023

DEDICATÓRIA

Em primeiro lugar, gostaria de dedicar este trabalho ao meu pai, Carlos, cuja fortaleza de caráter sempre serviu como um farol para me orientar. Suas lições moldaram a pessoa que sou hoje.

À minha mãe, Neusa, que me criou com o amor e o carinho característicos de uma mãe italiana, meu eterno obrigado. Seu afeto tem sido o alicerce da minha vida, e sua força, uma inspiração constante.

Ao meu irmão mais velho, Júnior, expresso minha profunda gratidão. Seu apoio inabalável e a lição valiosa de que o conhecimento não é apenas uma ferramenta preciosa, mas também um presente a ser generosamente compartilhado

À minha esposa, Fernanda, a companheira para todas as horas e dona do meu coração, merece uma menção especial. Seu amor incondicional e sua presença constante são meu porto seguro.

Ao meu filho Gustavo, que segue meus passos e me enche de orgulho. Você é uma lembrança diária de que devo permanecer humilde e dedicado à minha jornada na arte da cura.

Não posso deixar de homenagear um anjo que passou em minha vida e se foi para o céu aos 25 anos. Durante o desespero em sentir sua falta, percebi que todo o carinho e atenção que ele cuidadosamente teve comigo, através dos nossos papos francos, onde me aconselhava bons caminhos, foi, na verdade, uma entrega de uma missão. Uma missão médica que prometo cumprir.

Esta tese é dedicada a todas essas pessoas incríveis que fizeram parte da minha trajetória. Cada um de vocês contribuiu para que este sonho se tornasse realidade

AGRADECIMENTOS

Ao encerrar esta etapa significativa de minha jornada acadêmica, é imperativo que eu dedique momentos de reflexão e gratidão àqueles que tornaram possível a realização deste trabalho. Em primeiro lugar, sou profundamente grato à Profa. Dra. Joyce Maria Annichino-Bizzacchi, cuja orientação perspicaz e dedicação incansável moldaram a essência desta tese de mestrado. A você, minha eterna gratidão por ser uma bússola em tempos de incerteza e uma fonte de inspiração ao longo desta empreitada.

Quero expressar minha sincera gratidão ao Dr. Breno Pazinato Antonio, que com sua habilidade e meticulosidade, auxiliou-me na formatação deste trabalho, assegurando que ele alcançasse os mais altos padrões acadêmicos.

Além disso, minha gratidão ao Dr. Gustavo Atra Giovannetti é imensurável. A realização das ultrassonografias iniciais e de controle para o estudo cego foi fundamental para a confiabilidade e autenticidade dos dados apresentados. Sua expertise e profissionalismo foram elementos-chave nesta pesquisa.

A todos vocês, minha mais sincera gratidão. Esta tese não seria o que é sem a contribuição de cada um de vocês.

RESUMO

A ocorrência de Rupturas Parciais do Manguito Rotador (RPMR) na população em geral é notável, com taxas entre 15% e 32%. Como tal, esta doença sobrecarrega significativamente as infra-estruturas de saúde. A cicatrização espontânea de RPMR não ocorre, e procedimentos não anatômicos como a acromioplastia demonstraram ser ineficazes na promoção da cicatrização ou na prevenção da progressão da ruptura.

Foi realizado um estudo no Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas, com base em um único centro, sendo um ensaio clínico randomizado, prospectivo, duplo-cego e controlado. De 30 de novembro de 2016 a março de 2021, 61 pacientes (32 mulheres e 29 homens) foram tratados após randomização em dois grupos: um recebendo barbotage e placebo (solução salina a 0,9%) e o outro recebendo barbotage e plasma rico em plaquetas (PRP). Durante o período do estudo, 24 pacientes descontinuaram o acompanhamento antes da sexta semana, sendo 16 do grupo placebo e 8 do grupo PRP. As razões para o abandono incluíram a pandemia de COVID-19 (21 pacientes), fratura do ombro devido a um acidente (1 paciente), falta de transporte (1 paciente) e razões pessoais (1 paciente). Um total de 37 pacientes (21 mulheres e 16 homens) completaram o estudo, com idades entre 29 e 80 anos (mediana - 52 anos). Destes indivíduos, 8 receberam injeções em ambos os ombros. Especificamente, 5 receberam PRP em um ombro e placebo no outro, 2 receberam PRP em ambos os ombros e 1 recebeu placebos em ambos. Um total de 45 articulações tratadas foram avaliadas por ultrassom para medir a extensão da ruptura parcial do tendão supraespinhoso, e o questionário Western Ontario Rotator Cuff Index (WORC) foi usado para avaliar os desfechos dos pacientes antes do tratamento, em 6 semanas e em 6 meses após o tratamento.

No grupo placebo, foi observada uma diferença significativa na melhora do escore WORC entre T0-T6s (6 semanas) e T0-T6m (6 meses), mas não foi encontrada diferença entre T6s-T6m. No grupo PRP, foi observada uma diferença positiva significativa entre T0-T6s e T0-T6m, mas não foi encontrada diferença entre T6s-T6m. Ao comparar ambos os grupos, não foi encontrada diferença significativa no escore WORC no T0, mas no T6m, o grupo PRP apresentou um desfecho significativamente melhor. Utilizando a ferramenta Aw para comparar os resultados entre os grupos, foi observado um efeito tamanho de 0,53 no T0, 0,63 no T6s (favorecendo o PRP) e 0,72 no T6m (fortemente favorecendo o PRP).

No grupo PRP, foi observada uma redução significativa no tamanho da ruptura do tendão entre T0-T6s, T0-T6m e T6s-T6m. No grupo placebo, uma diferença significativa foi observada apenas entre T0-T6m, sem diferença significativa entre T0-T6s e T6s-T6m. Ao comparar ambos os grupos, não foi encontrada diferença estatística no T0, mas foram observadas diferenças significativas no T6s e T6m, favorecendo o grupo PRP. Em geral, o grupo PRP demonstrou uma redução de 53,5% no tamanho da ruptura no T0-T6s e 87,3% no T0-T6m, enquanto o grupo placebo mostrou uma redução de 6,9% no T0-T6s e 32,5% no T0-T6m. Usando a ferramenta Aw, os tamanhos do efeito para a redução do tamanho da ruptura foram 0,31 no T0 (efeito mínimo), 0,68 no T6s (efeito moderado, favorecendo o PRP) e 0,80 no T6m (grande efeito, fortemente favorecendo o PRP). Para Aw, os valores de referência são os seguintes: pequenos variam de 0,56 a 0,63, médio está entre 0,64 e 0,70 e grande varia de 0,71 a 1,0.

O estudo concluiu que a barbotage guiada por ultrassom, em combinação com PRP ou solução salina a 0,9%, é um tratamento eficaz para melhorar os desfechos clínicos e reduzir o tamanho da RPMR. Em comparação com a marca de 6 semanas, o tratamento com PRP exibiu maior progresso clínico aos 6 meses. Além disso, a combinação de barbotage com PRP foi mais eficaz na redução do tamanho da ruptura do tendão em ambas as 6 semanas e 6 meses, alcançando a cicatrização completa em 79,3% dos casos após 6 meses.

Ambos os tratamentos foram considerados seguros, sem complicações ou efeitos colaterais relatados.

Palavras-chave: Supraespinhal; Tendão; Cicatrização; PRP

ABSTRACT

The occurrence of Partial Rotator Cuff Tears (PRCT) in the broader population is notable, with rates between 15% and 32%. As such, this ailment significantly strains healthcare infrastructures. Spontaneous healing of PRCT does not occur, and nonanatomic procedures like acromioplasty have shown to be ineffective in promoting healing or preventing tear progression.

A study was carried out at the Hemocenter of the State University of Campinas, based in a single center, it was a randomized, prospective, double-blind, and controlled clinical trial. From November 30, 2016, to March 2021, 61 patients (32 females and 29 males) were treated after randomization into two groups: one receiving barbotage and placebo (0.9% saline solution) and the other receiving barbotage and platelet-rich plasma (PRP). During the study period, 24 patients discontinued follow-up before the sixth week, with 16 from the placebo group and 8 from the PRP group. Reasons for dropout included the COVID-19 pandemic (21 patients), shoulder fracture due to an accident (1 patient), lack of transportation (1 patient), and personal reasons (1 patient). A total of 37 patients (21 females and 16 males) completed the study, with ages ranging from 29 to 80 years (median - 52 years). Of these individuals, 8 were administered injections in both shoulders. Specifically, 5 were given PRP in one shoulder and a placebo in the other, 2 had PRP in both shoulders, and 1 had placebos in both. A total of 45 treated joints were evaluated using ultrasound to measure the extent of partial supraspinatus tendon rupture, and the Western Ontario Rotator Cuff Index (WORC) questionnaire was used to assess patient outcomes before treatment, at 6 weeks, and at 6 months after treatment.

In the placebo group, a significant difference in WORC score improvement was observed between T0-T6w (6 weeks) and T0-T6m (6 months), but no difference was found between T6w-T6m. In the PRP group, a significant positive difference was observed between T0-T6w and T0-T6m, but no difference was found between T6w-T6m. When comparing both groups, no significant difference in WORC score was found at T0, but at T6m, the PRP group showed a significantly better outcome. Utilizing the Aw tool for comparing results between the groups, an effect size of 0.53 was observed at T0, 0.63 at T6w (favoring PRP), and 0.72 at T6m (strongly favoring PRP).

In the PRP group, a significant reduction in tendon rupture size was observed between T0-T6w, T0-T6m, and T6w-T6m. In the placebo group, a significant difference was only observed between T0-T6m, with no significant difference between T0-T6w and T6w-T6m. When comparing both groups, no statistical difference was found at T0, but significant differences were observed at T6w and T6m, favoring the PRP group. Overall, the PRP group demonstrated a reduction of 53.5% in rupture size at T0-T6w and 87.3% at T0-T6m, while the placebo group showed a reduction of 6.9% at T0-T6w and 32.5% at T0-T6m. Using the Aw tool, the effect sizes for rupture size reduction were 0.31 at T0 (minimal effect), 0.68 at T6w (moderate effect, favoring PRP), and 0.80 at T6m (large effect, strongly favoring PRP). For Aw, the benchmark values are as follows: small ranges from 0.56 to 0.63, medium is between 0.64 and 0.70, and large spans from 0.71 to 1.0.

The study concluded that barbotage guided by ultrasound, in combination with either PRP or 0.9% saline solution, is an effective treatment for improving clinical outcomes and reducing the size of PRCT. Compared to the 6-week mark, the PRP treatment exhibited greater clinical progress at 6 months. Additionally, the PRP barbotage combination was more effective in reducing the size of tendon rupture at both 6 weeks and 6 months, achieving complete healing in 79.3% of cases after 6 months.

Both treatments were found to be safe, with no complications or side effects reported.

Keywords: Supraspinatus; Tendon; Healing; PRP.

SUMÁRIO

Introdução	13
Justificativa.....	16
Objetivos	16
Objetivos específicos	17
Hipótese	17
Entendendo a tendinopatia do tendão supraespinhal, seus métodos de diagnóstico e tratamento	18
Prevalência e impacto social	18
Fisiopatologia da tendinopatia.....	18
A partenogênese da rotura do TS e a relevância da sua anatomia	25
Impacto das alterações da matriz extracelular nas propriedades mecânicas dos TS.....	31
Método de avaliação por imagem da lesão do MR	32
Ultrassonografia na medicina regenerativa	34
Estudo do plasma rico em plaquetas no tecido musculoesquelético	36
Tratamento cirúrgico das tendinopatias do TS	42
Custo efetividade do PRP associado ao tratamento cirúrgico do reparo do MR.....	44
Agulhamento	46
História natural da cicatrização do TS	49
Material e métodos	51
Casuística	51
Orientações sobre a participação no estudo	52
Sistemática.....	52
Avaliação por US	53
Avaliação pré e pós-tratamento com questionário The Western Ontario Rotator Cuf Index	53
Preparação do PRP e cegamento.....	54
Fisioterapia.....	55
Reabilitação	55
Técnica do procedimento de aplicação do PRP e seguimento	56

Análise estatística	57
Tamanho amostral	57
Programa de análise	58
Resultados	59
Pacientes incluídos e articulações tratadas	59
Questionário WORC	63
Porcentagem simples de melhora do questionário WORC	65
Melhora clínica significativa	65
Comparação do escore WORC entre grupos	65
Tamanho de efeito	66
Medida do tamanho da rotura do TS pelo US	67
Avaliação da medida da rotura por US em cada grupo nos tempos	67
Porcentagem simples da diferença do tamanho da rotura nos grupos	69
Comparação do tamanho da rotura entre os grupos durante o tratamento.....	70
Tamanho de efeito	70
Cicatrização completa da rotura do TS	71
Complicações e efeitos colaterais	72
Discussão	73
Discussão dos resultados e comparação com a literatura prévia	73
Limitações do estudo	82
Conclusão	83
Declaração de conflito de interesse e financiamento	84
Referências	85

1. INTRODUÇÃO

O manguito rotador (MR) é um conjunto de 4 músculos e seus respectivos tendões que se inserem na cabeça do úmero. Estes músculos exercem importante função na movimentação e estabilidade do ombro, e são denominados supraespinhal (TS), infraespinhal (TI), subescapular (SC) e redondo menor (RM).

Inúmeros estudos têm demonstrado o papel essencial do tendão supraespinhal como um importante estabilizador dinâmico da articulação glenoumeral (1-6) (Figura 1).



Figura 1 – Manguito Rotador, visão posterior evidenciando o Tendão Infraespinhal e Supraespinhal. Ilustração de Claudia Campos Madureira Raffi.

A evolução tecnológica intensificou nosso entendimento da fisiopatologia das lesões do MR, aprofundando os insights inicialmente propostos por Codman (7) e Neer (8,9). Eles pontuaram como uma tendinopatia nascente, identificada pelo edema, pode desenvolver-se ao longo do tempo. Análises de cadáveres e o entendimento da evolução natural da patologia indicam que a prevalência da doença do MR tende a aumentar com a idade (10-14).

Na população em geral, constata-se que a prevalência de ruptura parcial do MR (RPMR) é expressivamente alta, situando-se entre 15% e 32%. Contudo, no ombro dominante de atletas profissionais especializados em movimentos acima da cabeça (overhead), esse número pode atingir até 40% (15,16). A maioria dessas rupturas parece ser localizada no tendão supraespinhal (TS) (17). Uma investigação com 306 ombros de cadáveres (13) evidenciou uma incidência de 32% de roturas de espessura parcial e 19% de roturas de espessura total. Em uma pesquisa conduzida por Yamanaka e Fukuda (18), com 249 amostras cadavéricas, relataram taxas de incidência de roturas parciais do TS e lesões de espessura total em 13% e 7%, respectivamente. Não houve relação entre o tamanho da rotura e a incidência de progressão, mas a progressão mostra a importância do diagnóstico precoce, preferencialmente nos estágios iniciais, pois os tratamentos atualmente não apresentam evidências robustas quanto ao sucesso e podem levar a indicação cirúrgica ou mesmo evoluir para a rotura total do TS, com consequências catastróficas para o ombro como a dor crônica, a diminuição da função e a artrose (20).

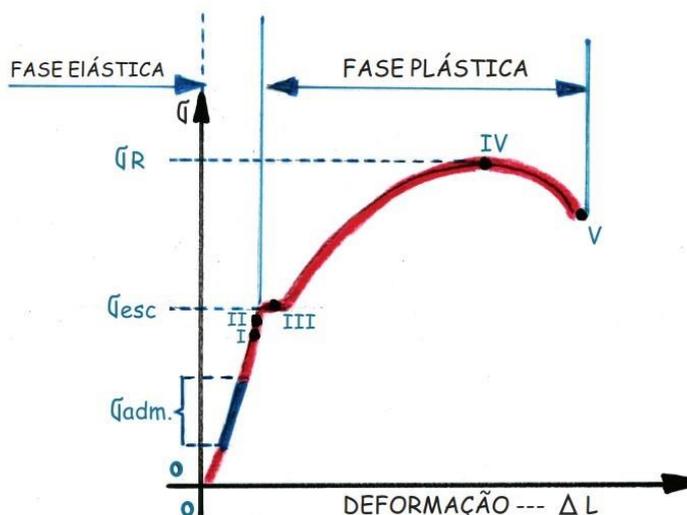
Análises imagéticas e histológicas têm mostrado que a recuperação espontânea da RPMR é rara, mesmo com a adoção de intervenções não anatômicas. Foi constatado que a acromioplastia, seja ela aberta ou artroscópica, não demonstrou efetividade em prevenir a evolução da lesão (21,22). Diante disso, os métodos de tratamento para RPMR tendem a ser conservadores (23). Injeções subacromiais com anestésicos ou corticosteroides são comumente indicadas para aqueles que ainda manifestam sintomas mesmo após sessões de reabilitação e consumo de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (24). Embora AINEs e injeções de corticosteroides possam minimizar a inflamação e a dor, a administração prolongada de AINEs orais pode levar a complicações gastrointestinais significativas (25). E, ainda que proporcionem alívio sintomático, as injeções de corticosteroides não promovem a

cura efetiva e podem até acelerar o enfraquecimento tendíneo, exacerbando a patologia subjacente (26). A causa subjacente da RPMR ainda é tema de debate e investigação, assim como esforços para fortalecer a qualidade tendínea e prevenir uma ruptura completa. Em 2004, Matsen propôs que a curetagem da RPMR, usando uma cureta 000 na região da grande tuberosidade do úmero, poderia ser uma abordagem terapêutica para lesões menores que ainda possuem integridade mecânica (27).

Assim, novas abordagens são necessárias para melhor prognóstico da RPMR.

Rha (28), demonstrou que a técnica de barbotagem guiado por ultrassonografia, quando associado ao plasma rico em plaquetas (PRP), diminuiu ou cicatrizou a RPMR. Porém, o objetivo deste artigo foi avaliar a melhora clínica em tendinopatia, sem o foco principal na cicatrização das lesões do tendão.

A evidência científica atual sugere aperfeiçoamento clínico e imagético das tendinopatias do tendão supraespinhal (TS) após injeções de PRP. Inclusive com nível 1 de evidência, (29-31), mas ainda não conhecemos as taxas de cicatrização e a influência da injeção de PRP nas RPMR, quando associadas à barbotagem.



PONTO I - LIMITE DE PROPORCIONALIDADE (lei de HOOKE) - as deformações são proporcionais as tensões
PONTO II - LIMITE DE ELASTICIDADE - elasticidade é a propriedade do material de o corpo retornar ao seu tamanho inicial assim que a força deixa de agir por si mesma
PONTO III - LIMITE DE ESCOAMENTO - caracteriza a perda da propriedade elástica do material
PONTO IV - LIMITE DE RESISTÊNCIA ou TENSÃO DE RUPTURA - maior tensão que o corpo suporta
PONTO V - Instante que o corpo se rompe

Gráfico 1 - Gráfico de estresse e fadiga, mostrando que na fase de rotura as forças podem ser menores que na fase de deformação plástica. Ilustração de Claudia Campos Madureira Raffi.

1.1 Justificativa

A tendinopatia do TS e a RPMR é frequente e associada ao comprometimento da qualidade de vida, estando associada ao envelhecimento e degeneração.

O tratamento dessa doença é limitado e há resultados discrepantes em relação ao uso do PRP como adjuvante no tratamento da rotura parcial ou total do MR.

Há apenas um estudo que comparou a associação do PRP e a técnica de barbotagem, com a inclusão de um pequeno número de pacientes.

1.2 Objetivos

O objetivo deste estudo é analisar e comparar a evolução da rotura parcial do TS após a realização de barbotagem guiado por ultrassom (US), associado ou não ao PRP, em estudo clínico randomizado cego.

1.3 Objetivos específicos

- Avaliar a evolução anatômica da rotura parcial do TS através de exame de imagem ultrassonográfica, por avaliador cego.
- Avaliar a evolução clínica e funcional da rotura parcial do TS através de aplicação de questionário WORC.

1.4 Hipótese

A barbotagem em associação ao PRP poderá levar à cicatrização total da rotura parcial do TS, pelo estímulo mecânico e biológico.

2. ENTENDENDO A TENDINOPATIA DO TENDÃO SUPRAESPINHAL, SEUS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

2.1 Prevalência e impacto social

O termo tendinopatia já apresenta alguma dificuldade de compreensão, pois se entende que as doenças do tendão podem compreender desde uma simples inflamação autolimitada em um jovem desportista, um processo degenerativo crônico que provoca dor e evolui para uma rotura progressiva, e as roturas espontâneas tão comumente assintomáticas antes da sua ocorrência, e as traumáticas.

Independentemente de classificações, as tendinopatias são atualmente uma grande fonte de sofrimento pessoal para os seus portadores, além de causar um enorme impacto socioeconômico para os estados, empresas e sistemas de saúde. Para fins de comparação e exercício de raciocínio, estima-se que 41% dos trabalhadores manuais apresentem alguma tendinopatia com reflexo socioeconômico, enquanto as cifras da doença em atletas veteranos chegam a 48% (32). Assim, o absenteísmo anual na população trabalhadora de 25 a 64 anos, devido à epicondilite lateral, por exemplo, apenas no Reino Unido gera um prejuízo estimado em 27 milhões de libras, usando estatísticas populacionais globais de 2012 e a média dos salários (33). Os gastos se elevam quando a doença é mais grave e necessita de tratamento cirúrgico, como por exemplo nas roturas do MR, e mesmo para os procedimentos mais simples, como a artroscopia para a tendinite calcária do TS, onde o retorno ao trabalho não é recomendado antes de seis semanas (34). Os custos com medicamentos para o tratamento da tendinopatia também não são pequenos, e os gastos com corticoides e outros meios paliativos, alcançam os mesmos valores do tratamento para artrose e osteoporose (32).

2.2 Fisiopatologia da tendinopatia

O tratamento mais comumente utilizado nas tendinopatias, ainda é o uso do anti-inflamatório, que além de seu alto custo, apresenta uma miríade de efeitos colaterais. Os corticoides têm pouco ou nenhum efeito supressivo nas funções das prostaglandinas (35), e as drogas inibidoras COX-2, não obstante, não são seletivas na supressão dos efeitos PGE-1 e PGE-2 (36). O extenso leque de efeitos adversos

dos AINEs pode ser explicado por diversos fatores. Estes incluem a redução na produção de muco que protege o trato gastrointestinal, alterações que afetam a regulação normal do fluxo sanguíneo renal e a reabsorção de água, riscos ampliados de hemorragia devido à menor adesão plaquetária e uma possível redução na capacidade inata de autorregeneração local (37-39). O aprimoramento das drogas como as chamadas inibitórias seletivas para o COX-2, não diminuíram as suas complicações e de certa forma até apresentaram piores efeitos colaterais (40).

Para entendermos melhor a patologia, primeiro devemos conhecer a estrutura dos tendões. Os tendões são formações fibrosas e de tecido mole que unem os músculos aos ossos. Eles desempenham o papel crucial de transmitir a força produzida pelos músculos ao esqueleto, permitindo o movimento articulado. Por natureza, os tendões são entidades passivas e robustas, pouco elásticas, preparadas para suportar forças intensas. A sua composição primária é de colágeno, que se alinha paralelamente ao eixo longitudinal do tendão, conferindo-lhe resistência significativa à tração. Embora em menor quantidade, o tendão também abriga uma variedade de proteínas não colágenas, que, apesar de menos abundantes, desempenham funções essenciais (Figura 2).

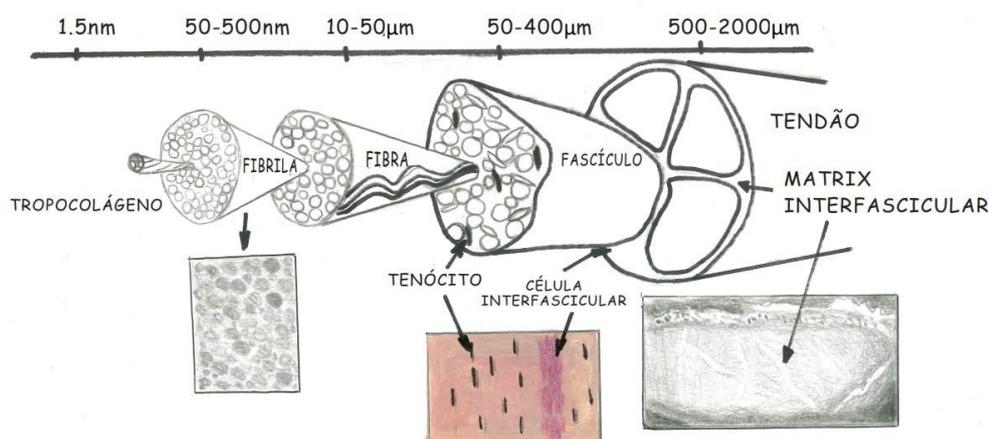


Figura 2 – Organização das fibras colágenas no tendão. Ilustração de Claudia Campos Madureira Raffi.

A matriz extracelular tendínea é produzida e sustentada por células residentes. Dentro do tendão, há duas populações celulares distintas; os tenócitos,

que ficam entre as fibras colágenas nos fascículos, e as células interfasciculares, situadas entre os próprios fascículos. Com uma forma alongada, os tenócitos exibem uma intrincada rede de prolongamentos citoplasmáticos que conectam as células próximas por intermédio de junções. Por outro lado, as células interfasciculares são mais numerosas, apresentando forma mais arredondada. O espaço interfascicular provavelmente abriga uma variedade de fibroblastos, células progenitoras e células vasculares (Figura 3). Ainda há dificuldade na definição do tipo celular que compõe o tendão, especificamente tenócito ou fibroblasto. A estrutura do tendão é formada por colágeno do tipo 1 (30%), elastina (2%) e água (68%), e poucos tenócitos. A substância intercelular do tendão é formada principalmente por proteoglicanos e glicoproteínas, que embora sejam apenas 1 % do total, estão localizadas em volta das fibras colágenas e dão ao tendão a propriedade hidrofílica, totalizando 80% de água do tendão. Outra função fundamental para a regeneração do tendão, é a presença de fibronectina e ácido hialurônico na substância intercelular, que são o andaime para a migração e adesão celular. O tenócito é aderido ao meio extracelular através das integrinas, que além de sustentação mecânica à célula, também reagem a forças de compressão e tensão mecânica, gerando sinalizações nucleares e promovendo respostas celulares como modulação inflamatória, migração, proliferação e diferenciação. Os tenócitos estão expostos a um balanço contínuo por estímulos mecânicos, interleucinas, prostaglandinas e fatores de crescimento (FC). Essas reações iniciam-se no retículo endoplasmático, com a produção de proteoglicanos e colágeno, e terminam no Complexo de Golgi, sendo um processo relativamente rápido, com um período de 2 a 10 dias (Figura 4) (41).

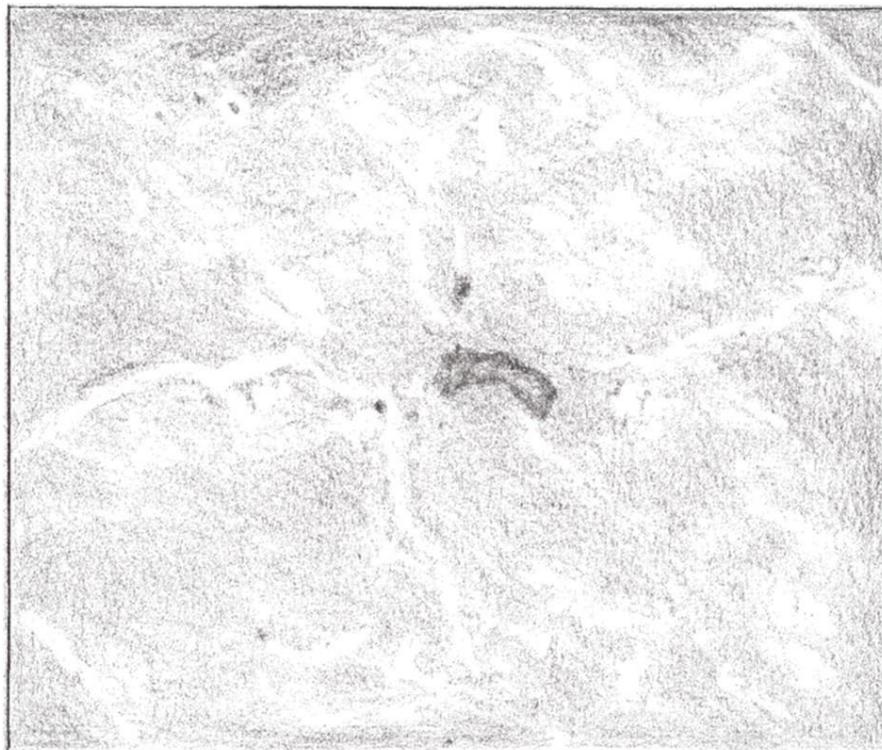


Figura 3 – Tenócito. Ilustração de Claudia Campos Madureira Raffi.

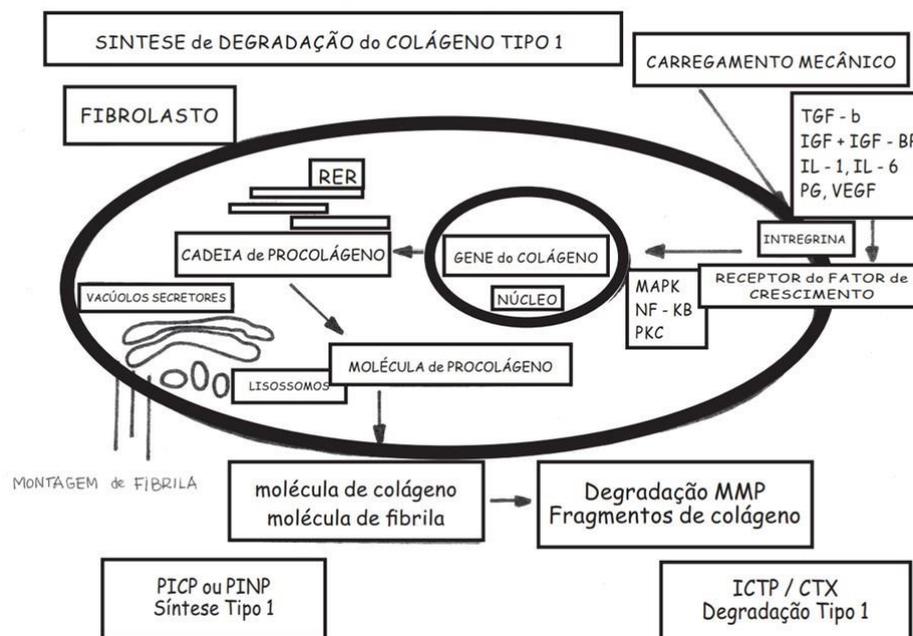


Figura 4 – Mecanismo de síntese e degradação do colágeno no tenócitos. Ilustração de Claudia Campos Madureira Raffi.

A ligação do tendão ao osso é mediada por uma interface específica denominada entese. Esta interface complexa serve como ponto de união entre o tendão flexível e o osso, que tem uma rigidez cerca de 100 vezes superior à do tendão. Dependendo de sua composição, as enteses podem ser categorizadas como fibrosas ou fibrocartilaginosas (41). O processo de envelhecimento faz parte da evolução normal do ser humano e é considerado não patológico. A taxa de envelhecimento é muito individual e depende de muitos fatores, incluindo genética, estilo de vida e processos de doenças anteriores. A evolução patológica do tendão ocorre geralmente por tendinose ou degeneração do colágeno. De acordo com Kannus et al. (42), é mais comum que atletas mais velhos sofram lesões por sobrecarga do que por traumas agudos, e essas lesões frequentemente possuem origem degenerativa. Alterações degenerativas relacionadas à idade podem começar a se manifestar já na terceira

década de vida, com a evidência de declínio na atividade celular em diversos tecidos. À medida que envelhecemos, diferentes funções corporais declinam progressivamente. Os tendões não são exceção, mostrando sinais precoces de degeneração. Tanto o colágeno quanto outros componentes não colágenos dos tendões exibem alterações qualitativas e quantitativas com o passar do tempo. Concomitantemente, o tendão sofre variações celulares e vasculares à medida que envelhece. Entretanto, pesquisas com adultos não identificaram uma relação direta entre características visíveis dos tendões, como espessura e superfície, e o avanço da idade. Como consequência de todas estas variações fisiológicas, um tendão mais velho tende a ser menos resistente do que quando jovem, tornando-se mais suscetível a rupturas. Isso se torna ainda mais evidente se o tendão já exibir sinais patológicos de degeneração (42). Um dos exemplos mais fidedignos é o da degeneração do TS do ombro, cuja demanda diária é de aproximadamente 200 Newtons. Um estudo de resistência com espécimes de 60 a 70 anos mostrou que o tendão pode romper a 600 Newtons, ou seja, com uma margem de segurança pequena para um movimento mais intempestivo na rotina cotidiana (43). Não é só o envelhecimento que deixa o tendão mais frágil, o uso de corticóide, principalmente se injetado no tendão, diminui consideravelmente a resistência do tecido (44), (gráfico1).

A degeneração do tendão ocorre inicialmente por alterações celulares, quando os núcleos têm alterações e se tornam picnóticos, e histologicamente percebe-se a perda do paralelismo das fibras, com algumas áreas do tendão se tornando edemaciadas, gelatinosas e com perda de fibras colágenas. A degeneração evolui conforme a Lei de Hooke, onde inicialmente apenas no começo do estresse existe um alongamento linear elástico, sem dano estrutural para o tecido; na segunda fase já se instala uma deformidade plástica com dano estrutural; e, finalmente o ponto de rotura. Vale a pena lembrar que nas roturas parciais do tendão, uma porção já chegou ao ponto de rotura, e o restante geralmente já está na fase de deformação plástica, com alterações estruturais importantes (45), (gráfico 1).

Pouco se sabe sobre a fisiopatologia da tendinopatia, mas macroscopicamente a estrutura se torna frágil e dolorosa, enquanto que microscopicamente percebe-se uma diminuição da concentração de ácido hialurônico no líquido sinovial peritendinoso, microroturas, degeneração do colágeno, fibrose, calcificações, degeneração gordurosa, e neovascularização com neoinervação

anormal. Esta última é a responsável pela dor na fase crônica da doença. Outro achado microscópico curioso na fase crônica da tendinopatia é a ausência de inflamação.

Dividimos a tendinopatia basicamente em duas fases. A primeira fase ou inicial, é caracterizada por um processo inflamatório hiper celular, já com início de degeneração e neovascularização anormal. O tendão hígido é pobremente innervado e o afluxo inicial de FC vascular e neural, criam uma nova rede neural no tendão que é a principal causa de dor da patologia. O final da fase inicial é marcada pela diminuição da celularidade, que dá início a fase crônica. Devido a hipocelularidade, o processo de remodelação e regeneração são prejudicados, com a formação de cicatriz, e finalmente a falência mecânica leva à rotura (46).

A senescência do tendão será regida por dois fatores: o genético, que por enquanto pouco ou nada podemos alterar, e o ambiental e epigenético, que devem ser analisados sempre como fator de influência na tendinopatia, ou visto com atenção para a prevenção. Algumas patologias comumente causam ou pioram as tendinopatias, como o hipotireoidismo, o uso de corticoides, o diabetes, a gota, a pseudogota, as alterações metabólicas, e as deficiências de hormônios sexuais e nutricionais.

Estudos recentes sugerem que mudanças no microambiente do tendão após uma lesão ou mesmo no turnover normal podem induzir a uma diferenciação errada da célula tronco, causar ossificação, degeneração gordurosa ou falha na cicatrização no tendão patológico. Isto se deve a um erro de sinalização, onde alterações mecânicas, em fatores biológicos ou mudanças na matriz extracelular, podem direcionar outras células para o alvo da lesão, como células não tenócitos, ou ainda sinalizar as células tronco de tenócito a se expressar de forma anormal. As alterações do microambiente também levam a outras alterações celulares e moleculares como aumento da celularidade, da senescência celular, redução da proliferação, e aumento da deposição de proteoglicanos e glicosaminoglicanos. Isto acarretará alterações histológicas importantes, como aumento da angiogenese e degeneração da matriz, degeneração mucoide, ossificação ou infiltração gordurosa, distúrbios na montagem das fibras colágenas, com fragilidade mecânica, diminuição do pool de células regenerativas e falência da regeneração. Clinicamente encontramos estes fenômenos expressos em calcificações no RX, ou áreas

hipoecóides no ultrassom (US), e tendões edemaciados com predisposição à rotura (47).

Como já relatado, os tendões são pobremente innervados, e a maior parte das fibras nervosas estão localizadas nas bainhas do tendão. Porém no mecanismo normal de cicatrização, os nervos invadem a área danificada em associação a novos vasos sanguíneos. Estas novas fibras nervosas podem trabalhar para regular o fluxo sanguíneo, coletar informações sensoriais, inclusive a dor, e retransmitir informações ao sistema nervoso central. Esta invasão nervosa no tendão danificado, faz parte da fisiopatologia normal da regeneração, e auxilia o processo, inclusive com estímulo a células tronco residentes, e presença de tecido de granulação. Este fenômeno é bem conhecido nas enteses que são aneurais e estão mais associadas a lesões. Porém deve haver uma plasticidade na neoinervação, e após o reparo do tendão as fibras nervosas devem recrudescer e o tendão deve voltar ao estado de hipoinervação normal. Quando esta etapa não acontece, se dá o início da dor crônica neurogênica tendinosa (48,49).

2.3 A partenogênese da rotura do TS e a relevância da sua anatomia

Os tendões do MR formam uma confluência com a cápsula articular e o ligamento coracoumeral, e inserem-se na tuberosidade umeral. O SC é o maior e mais forte músculo do manguito e responde por 60% da inserção tendinosa superior e 40% das inferiores, com foot print variando de 24 a 40 mm no aspecto superoinferior, e 16 a 20 mm nas direções médio-lateral. Os TS, IE e Rm estão inseridos sobre as facetas superior, média e inferior na tuberosidade maior com um comprimento ântero-posterior médio de 37,8 mm, e distância medial lateral média de 14,7 mm, e área de 6,2 cm² (50). O músculo Supraespinal é composto por duas porções: a anterior e a posterior. O ventre anterior tem uma área transversal fisiológica maior (140 ± 43 mm²) e uma área transversal menor do tendão ($26,4 \pm 11,3$ mm²) em comparação com o ventre posterior, que tem uma área da seção transversal menor (62 ± 25 mm²), mas uma área de seção transversal do tendão maior ($31,2 \pm 10,1$ mm²). A porção anterior do músculo Supraespinal apresenta um tendão de formato fusiforme intramuscular, ao passo que a porção posterior se assemelha a uma faixa, sem possuir tendão intramuscular. Devido à sua anatomia distinta, com um ventre mais volumoso, formato fusiforme e a presença de um tendão intramuscular, a parte anterior do músculo tem

maior capacidade de gerar força contrátil. O músculo Supraespinhal desempenha um papel crucial na abdução do braço e na depressão da cabeça do úmero (51). Também pode ajudar a explicar o porquê que muitos pacientes têm rotura do TS com tendão anterior intacto no foot print, e mantém a sua capacidade de flexão anterior e abdução do braço. Portanto, a incorporação do tendão anterior no reparo do tendão do MR é um aspecto importante para permitir transmissão da maior parte das cargas contráteis, que posteriormente melhoram o resultado funcional (50,51). Por outro lado, o TS está exposto a uma tensão mais forte entre as fibras anterior e médio posterior. Esta particularidade pode ser a razão pela qual mais de 90% das rupturas de natureza degenerativa se originam e se expandem a partir dessa conexão. Em uma análise histológica, identificam-se cinco camadas distintas que interligam os tendões TS e IE (52,53).

As camadas de colágeno se interpõem, e a resistência mecânica do lado bursal é maior e mais resistente à tração mecânica, enquanto a resistência do lado articular é metade da do lado bursal (54,55) (Figura 5).

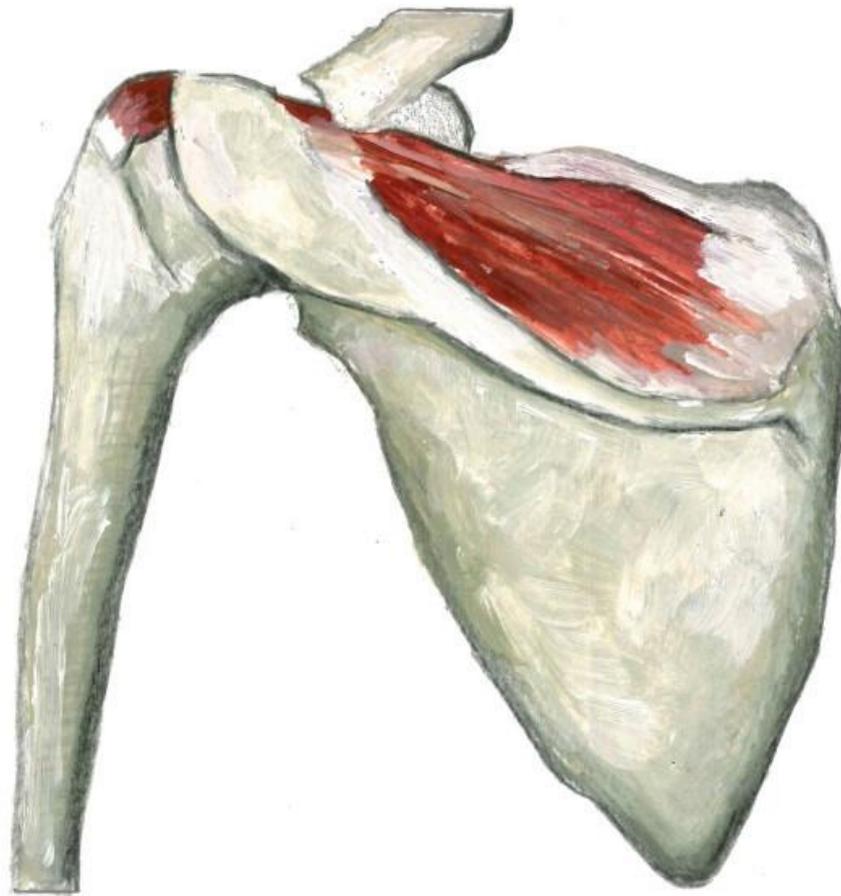


Figura 5 - Tendão Supraespinhal. Ilustração de Claudia Campos Madureira Raffi.

A principal função do MR é manter a cabeça do úmero comprimida e centralizada na fossa glenóide permitindo um único centro de rotação, para melhorar a eficiência da abdução ou elevação anterior do braço (56,57).

A estabilização na glenóide pelo manguito rotador é alcançada ao equilibrar forças distribuídas ao redor da articulação glenoumeral. Uma força balanceada refere-se a um conjunto de forças que causa rotação em um objeto. A articulação do ombro é influenciada por dois desses conjuntos: forças coronais e transversais.

A força coronal, primeiro destacada na literatura por Inman (58), é o equilíbrio dos momentos gerados pelo deltoide em contraposição ao manguito rotador inferior (SC, IE, TS e Rm). Essa força é considerada balanceada quando a direção da força do manguito rotador fica abaixo do centro de rotação da cabeça do úmero, contrapondo-se ao momento gerado pelo deltoide. Em outras palavras, a força coronal

é balanceada quando consegue manter o ponto ideal de rotação para o movimento da articulação glenoumeral.

A força transversal, descrita por Burkhart (59), equilibra o momento entre o músculo supraespinhal anterior e os músculos infraespinhal e redondo menor posteriores. Mais tarde, Burkhart (60) destacou a importância dessas forças transversais balanceadas, observando que elas se tornam desequilibradas em uma grande ruptura do manguito rotador. Grandes lesões no TS podem, eventualmente, afetar o IE, comprometendo o manguito rotador posterior. Esse desequilíbrio entre as forças transversais e a força coronal pode levar à migração da cabeça do úmero na direção póstero-superior, resultando na incapacidade de manter um movimento articulado estável (Figura 6).

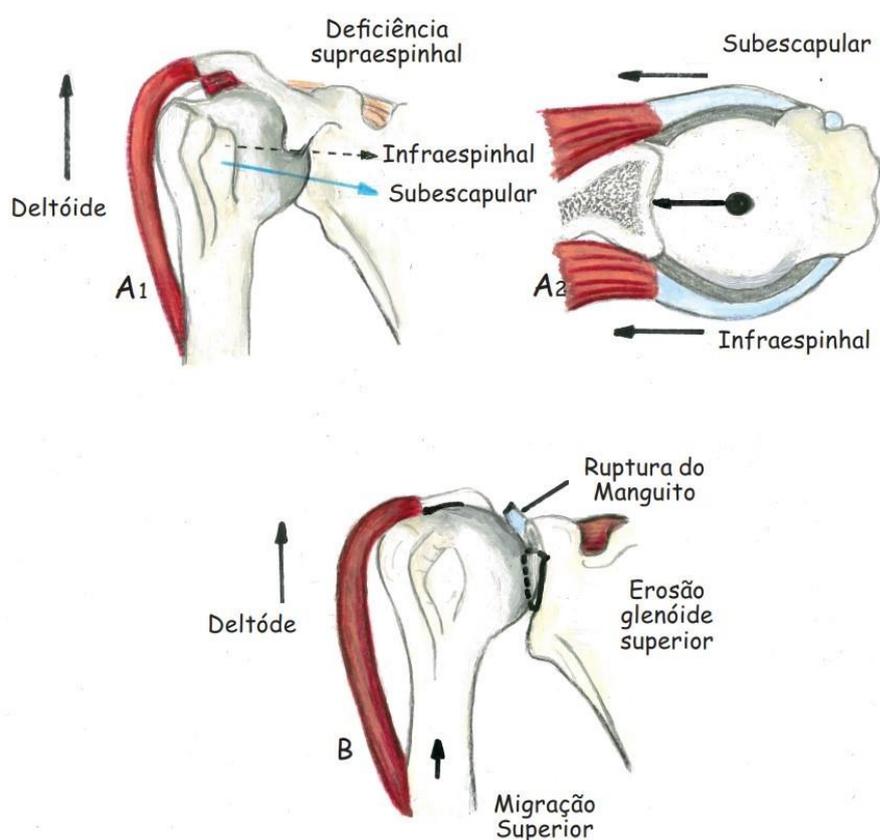


Figura 6 – A: Forças de compressão transversais e longitudinais com glenóide intacta. B: Desequilíbrio de forças, com migração superior da cabeça umeral.

Quanto à etiologia, a RPMR pode apresentar causas extrínsecas, intrínsecas ou uma combinação de ambas. Dentre as causas extrínsecas temos

impacto subacromial ou impingement interno, por alterações anatômicas ou biomecânicas (ex: acrômio curvo e discinesia escapular). Como causas intrínsecas temos degeneração senil do tendão, vascularização deficiente, biologia alterada e propriedades mecânicas diminuídas, que resultam em danos por cargas tensionais e de cisalhamento. Componentes genéticos também têm sido identificados. A tendinopatia não é caracterizada por resposta inflamatória, mas sim por infiltração de fibroblastos e vasos, gerando um ciclo crônico de degeneração e reparo que leva ao enfraquecimento do tendão (61,62).

Seitz (62), em uma revisão sobre os mecanismos de tendinopatia do MR intitulada “Mecanismos de tendinopatia do Manguito Rotador: intrínseca, extrínseca ou ambos?”, define os mecanismos extrínsecos da tendinopatia do MR como um mecanismo de choque interno entre os tendões e o arco acromial. Pacientes com impacto interno tendem a apresentar dor localizada nas regiões posterior e superior do ombro, normalmente enquanto o braço está em abdução e rotação externa na fase final do movimento de arremesso (63). Nesta posição específica, os tendões do manguito rotador (MR) enfrentam um choque mecânico, ficando presos entre a borda posterior superior da glenóide e a cabeça do úmero. Este efeito colisivo se intensifica com uma maior angulação do úmero em relação à glenóide, especialmente em situações de instabilidade anterior glenoumeral (64). Além disso, teoricamente, pode ser exacerbado com uma diminuição da retração escapular e um aumento na inclinação posterior (65). De fato, alterações na dinâmica escapular foram identificadas em um grupo de jogadores de beisebol com impacto interno, diagnosticado via artroscopia, mostrando uma maior inclinação posterior da escápula em comparação com colegas saudáveis da mesma faixa etária (66). Em contrapartida, uma redução na inclinação posterior escapular é comumente vista em pacientes com tendinopatia do MR (67). Contudo, é relevante considerar que essas variações na dinâmica escapular podem não ser meramente reações compensatórias às tendinopatias do MR, como anteriormente postulado (68), mas talvez sejam reflexos de diferenças nos mecanismos intrínsecos subjacentes.

Fatores intrínsecos da tendinopatia do MR resultam na degradação do tendão devido ao processo natural de envelhecimento (69), vascularização pobre (70), biologia alterada (71), e inferioridade das propriedades mecânicas, resultando em danos com cargas de tração ou cisalhamento (72). Um componente genético para

o desenvolvimento da patologia do MR também foi identificado (73), e relacionado a polimorfismos de genes de colágeno, como os encontrados na tendinopatia do tendão de Aquiles (74); no entanto, nenhum genótipo específico foi identificado como um fator de risco para o desenvolvimento da patologia do MR (75).

Os tendões do MR cruzam as suas fibras principalmente nas áreas de inserção, especificamente o TS consiste em cinco camadas no plano axial do lado bursal para o articular (52), sendo a zona crítica onde a patologia é mais prevalente (7). As roturas parciais podem acometer camadas distintas do tendão.

A idade está diretamente relacionada com as mudanças degenerativas dos tendões, Codman e Akerson (76) propuseram pela primeira vez um processo degenerativo do tendão que precede a tendinopatia supraespinal e as roturas. Neer (77), descreveu a tendinopatia do MR como um processo degenerativo contínuo com 3 estágios de acordo com a idade: estágio I - menos de 25 anos estágio II - entre 25 e 40 anos, e estágio III - maior de 40 anos. Com o aumento da idade principalmente após a quarta década, é mais comum a RPMR (69).

Evidências de estudos biomecânicos sugerem que no foot print em uma curva de tensão e deformação, a elasticidade e a resistência à tração diminuem com a idade (78).

O estudo histológico dos tendões do MR mostrou calcificações e alterações degenerativas com proliferação fibrovascular em idosos assintomáticos, que não estavam presentes nos jovens estudados no mesmo seguimento (71). Uma redução geral do conteúdo de colágeno e um aumento da proporção do colágeno tipo III, mais fraco, e irregularidades da disposição das fibras, foi relacionado ao envelhecimento (71). Embora existam indícios variados sugerindo que as modificações no TS não estejam ligadas diretamente à idade, mas sim a uma fraca capacidade de regeneração após pequenas lesões no tendão (79). Ainda não há um acordo sobre se as alterações no tendão ocorrem principalmente pelo processo de envelhecimento ou se são um efeito colateral da diminuição das características mecânicas, tornando o tendão mais propenso a danos por ações repetidas. Seja como for, as transformações no tendão devido à idade parecem desempenhar um papel crucial na patologia interna da tendinopatia do TS.

Quanto à vascularização do TS como mecanismo na patogênese da tendinopatia do MR, Codman (7) descreveu a zona crítica, como uma área do TS a

aproximadamente 1 cm da inserção no tubérculo maior, com vascularização diminuída e o local mais comum para lesão do tendão. Além disso, a hipovascularização na zona crítica, diminui a capacidade de cicatrização e predispõe à tendinopatia do MR (70). No entanto, este conceito foi contestado com estudos in vivo que não encontraram nenhuma região aparente de avascularidade na zona crítica (80).

2.4 Impacto das alterações da matriz extracelular nas propriedades mecânicas do TS

Lake et al. quantificaram o grau de alinhamento das fibras colágenas em diferentes seções longitudinais do TS, e demonstraram que o tendão é um tecido altamente heterogêneo, com um grau de alinhamento das fibras na região próxima à inserção óssea (81). Além disso, a desorganização maior no lado articular em relação ao bursal, pode enfraquecer o tendão e preceder a rotura completa (82).

Estudos que examinaram alterações na matriz do TS não encontraram diferenças na concentração de GAG e no conteúdo de PG (72), mas uma redução no conteúdo de colágeno e uma proporção aumentada de colágeno tipo III, considerado de pior qualidade, nas fibras tendíneas (83) em pacientes com tendinopatia crônica do TS, em comparação com amostras de cadáveres com tendões normais (84). Essas alterações da matriz ocorrem de forma simultânea com as da morfologia, caracterizada por um contorno irregular e redução da espessura do tendão (85). Por outro lado, foi observado um aumento de GAGs e uma falta de ordem nas fibras de colágeno, que teoricamente levam ao engrossamento do tendão na tendinopatia do TS, em experimentos com ratos 12 semanas após uma lesão inicial (85). O TS parece apresentar uma velocidade mais alta de renovação da matriz colagenosa se comparado a outros tendões, e essa velocidade aumenta quando há patologia associada ao TS (79). Uma teoria adicional sobre a origem da tendinopatia do TS diz respeito à maneira como os tendões reagem à tensão aplicada, ou às mudanças nas características mecânicas do TS (86).

Diminuição da resistência à tensão (86) e maior rigidez do tecido (55) nas cargas longitudinais foram encontradas no lado articular perto da inserção do TS em comparação com o lado bursal (81). Além disso, as forças tensionais mudam de acordo com o movimento do braço, principalmente a diferença das tensões entre o

lado articular e bursal do TS. Uma maior tensão foi demonstrada no lado articular do TS com o braço posicionado no início da elevação (ângulos de abdução de 30° e abdução a 62° do braço) (86), e Reilly et al. encontraram um aumento progressivo na tensão do lado articular com a elevação (ângulos 0 à abdução de 120°) (87).

A degeneração intra-substancial no TS inicia a rotura do tendão na substância intermediária e se propaga para uma rutura do tendão do lado articular antes da falha completa do tendão (88). Espessamento do tendão associado a uma cicatrização aguda em resposta às lesões podem criar uma área maior para a distribuição das forças; no entanto, o adelgaçamento do tendão associado a doenças degenerativas ou tendinopatias crônicas reduziria a área de superfície para a mesma carga. Sendo assim, esses fatores podem prolongar os danos e, em pacientes com tendinopatia do MR, observou-se que a redução na espessura do tendão está vinculada a um decréscimo no rendimento muscular (90).

2.5 Método de avaliação por imagem da lesão do MR

O US tornou-se uma excelente ferramenta para avaliação do MR, pelo seu baixo custo e capacidade de avaliar os movimentos dinâmicos do ombro. Vlychou et al, em 2009, avaliaram 56 pacientes (17 homens, 39 mulheres; idade média de 53,7 anos) com síndrome do impacto sintomático do ombro sem resposta ao tratamento conservador, que foram submetidos à artroscopia ou cirurgia aberta, demonstrando 53 casos com rotura parcial do MR e 3 com tendinopatia extensa. Todos os indivíduos submeteram-se a ultrassonografias (US) e exames de ressonância magnética (RM) antes dos procedimentos. Os autores sugeriram que o US pode ser quase equiparado à RM em valor diagnóstico, antes da cirurgia, em casos sintomáticos com rotura de espessura parcial do MR. Também consideraram que a RM poderia ser reservada para casos duvidosos, e em pacientes com problemas complexos que podem envolver múltiplas estruturas anatômicas adjacentes ao MR (91) (Figura 7).

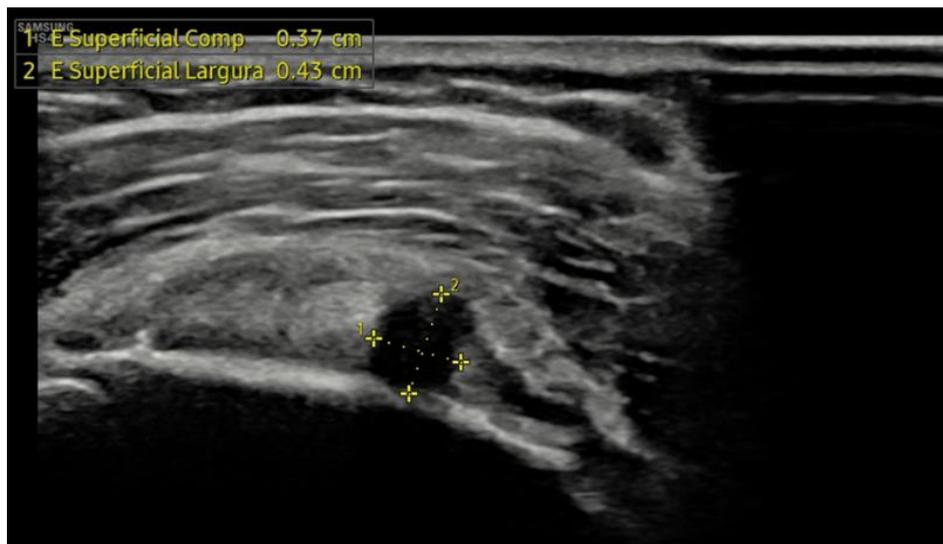


Figura 7 - Ultrasonografia de uma rotura do Manguito Rotador. Arquivo do autor e consentimento expresso do paciente.

Um artigo de revisão de 2013 comparou RM, RM com artrografia e US para o diagnóstico de roturas do MR, em relação aos achados da cirurgia aberta ou artroscópica em roturas de espessura parcial. Tanto a RM quanto o US tiveram um bom desempenho. Todas as três modalidades de imagem foram capazes de descartar uma lesão de espessura total. Para as lesões de espessura parcial e total, nenhuma diferença significativa foi mostrada nas modalidades de imagem para demonstrar uma lesão (92).

Em 2020, Aminzadeh et. al, em um trabalho com nível 1 de evidência, avaliaram a especificidade e a sensibilidade do exame de US, examinando 48 pacientes com uma idade média de $51,6 \pm 8,3$ anos, e suspeita de tendinopatia do MR. Com base nos achados de RM, alterações do MR foram detectados em 43 pacientes (89,5%). A maioria das alterações comumente observadas foram a rotura do MR de espessura parcial ($n = 17, 35,4\%$), rotura do MR de espessura total ($n = 16, 33,3\%$) e tendinopatia ($n = 10, 20,8\%$). Entre as alterações do MR, a maior sensibilidade do US foi observada na detecção de rotura de espessura total (93,7%) e tendinopatia do MR (90%). A maior especificidade foi encontrada na detecção de rotura do MR de espessura total (100%), e rotura do MR de espessura parcial (96,7%). Com base nestes achados, o autor concluiu que a ultrassonografia pode ser considerada uma ferramenta diagnóstica de alta qualidade para descartar as roturas de espessura total e as patologias do MR (93).

Jesus et. al, realizaram uma meta-análise para comparar a acurácia da RM, a RM com artrografia e o US para a detecção de roturas do MR, e concluíram que a RM com artrografia é mais precisa do que a RM e o US no diagnóstico de roturas do MR. O US foi tão preciso quanto RM para roturas de espessura total e roturas de espessura parcial. Esses resultados, combinados com o custo mais baixo do US, indicam a ultrassonografia como método de imagem mais econômico para a triagem de roturas do MR. Por ser um método operador dependente é primordial que o examinador tenha sido devidamente treinado na execução, e para aqueles sem experiência, a RM deve ser usada. A artrografia na RM pode ser realizada em casos em que o US e a RM não foram elucidativos, principalmente porque a artrografia é invasiva, exige utilização de fármacos (94), e pode causar desconforto ao paciente. Além disso há o risco de complicações, que embora pouco frequentes podem ocorrer, como infecção, anafilaxia, complicações vasculares, dor, reações vasovagal e urticária (95). Quanto ao fármaco usado como contraste na RM com artrografia, existem relatos de complicações com o uso do Gadolinium, que podem ocorrer por erro de diluição (96). Além disso, a RM pode apresentar erros do método, dependendo do posicionamento do paciente, apresentando hipersinal e falsos positivos, principalmente nas roturas parciais do TS (97).

2.6 Ultrassonografia na medicina regenerativa

A orientação por imagem para realizar injeções e infiltrações articulares por muito tempo foi realizada através da tomografia computadorizada e fluoroscopia. Porém, esses métodos mostram desvantagens importantes. Primeiro, a exposição tanto do paciente quanto do operador à radiação ionizante. Além disso, o uso de material de contraste iodado, que é necessário para confirmação da localização da droga intrarticular injetada, causa a diluição do fármaco alterando a concentração necessária para a ação terapêutica. Adicionalmente, a orientação fluoroscópica não permite a visualização de estruturas não ósseas (nervos, tendões), e a posição da agulha (por exemplo: região peritendão). Esta metodologia avalia adequadamente os componentes ósseos e não os tecidos moles, como a cápsula articular e o tendão. Finalmente, os exames de fluoroscopia e tomografia computadorizada envolvem custos relativamente altos. Vale a pena recordar a diretiva Euratom, segundo a qual as técnicas que não envolvem a radiação ionizante devem ser preferidas quando há igual eficácia (98). Por esse motivo, nos últimos anos, o progressivo avanço tecnológico do US aumentou o potencial terapêutico. Injeções articulares, musculares ou peritendinosas e bloqueios anestésicos guiados por US têm sido utilizadas por vários segmentos médicos, com as suas indicações já bem sedimentadas na literatura. Na ortopedia esta ferramenta terapêutica ainda é relativamente recente. As injeções guiadas por um ponto de referência anatômico ou às cegas, e com o uso de fluoroscopia já são realizadas há muitas décadas, mas com taxas de inacurácia bastante elevadas em alguns segmentos. O joelho tem sido a articulação mais frequentemente tratada, tanto pela alta incidência de patologias, como pela facilidade de acesso. Outras articulações também são tratadas com injeções intra-articulares com frequência, mas as dificuldades técnicas sem o uso do US podem ser maiores, e até oferecer alguns riscos aos pacientes como as lesões de partes moles, infecções e até gangrena. O emprego da técnica correta e com maior nível de tecnologia parece ser crucial para evitar essas complicações e melhorar os resultados (99). Além disso, o índice de inacurácia para acessar o alvo desejado nas articulações como o quadril, sacroilíaca, e facetas articulares da coluna vertebral é muito elevado, chegando em alguns casos, a mais de 40% de erro (100). Nas lesões tendinosas, as dificuldades são ainda maiores, pois a injeção intralesional diminui a resistência mecânica do tendão podendo levar a complicações, e até mesmo à rotura total. As técnicas para injeções peritendinosas são muito específicas e dependem de treinamento adequado,

pois o alvo terapêutico é muitas vezes próximo a 1 mm. A necessidade da injeção peritendinosa é habitual, pois a tendinopatia é uma fonte comum de dor e comprometimento funcional, representando 30-50% das lesões por uso excessivo relacionadas ao esporte, e afetando um elevado número de trabalhadores que realizam movimentos repetitivos (101).

O uso do US para intervenções é diferente do uso no diagnóstico, pois existem dificuldades técnicas de acordo com cada região a ser tratada, necessitando de especialização específica para cada tipo de procedimento. O US tem sido utilizado frequentemente para guiar procedimentos nos centros de excelência em Ortopedia, Reumatologia, Clínica de Dor e Medicina Regenerativa. Atualmente, a terapia com ortobiológicos (PRP, concentrado de medula óssea e fração vascular estromal) tem se mostrado promissora como terapia eficaz para tendinopatia crônica, artrose e dor lombar, com estudos na literatura demonstrando bom nível de evidência. Embora em alguns casos os exames de imagem não consigam demonstrar reparo das lesões, os pacientes demonstram visível melhora clínica e funcional (102,103).

Lembramos que, independentemente do agente de tratamento na cavidade articular, tendões, meniscos e ligamentos, o uso do US mostra-se essencial, e diretamente relacionado ao sucesso terapêutico. Cada vez mais o desenvolvimento de habilidades na intervenção ortopédica ecoguiada tem se tornado um requisito básico na formação dos novos profissionais.

Nosso grupo, em um tratado sobre dor musculoesquelética da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT), refere que a prática da Medicina Regenerativa para o manejo da dor musculoesquelética pode ser considerada um campo em evolução, e está baseada na avaliação integral do paciente (o efeito da terapia depende da capacidade de resposta do indivíduo), e no uso de ortobiológicos através da realização de procedimentos intervencionistas, preferencialmente guiados por US. A realização de estudos randomizados multicêntricos poderá nos fornecer mais respostas sobre as melhores técnicas de preparo e indicações mais precisas quanto ao tipo e grau de lesão, estruturas alvo e frequência de aplicações (104).

2.7 Estudo do Plasma Rico em Plaquetas (PRP) no tecido musculoesquelético

O relato de Ferrari (105) sobre o uso de um gel feito à base de plaquetas como adjuvante em cirurgias cardíacas, deu início à utilização do PRP na medicina.

Uma maior compreensão da função das plaquetas no processo cicatricial, através da liberação de centenas de proteínas e FC, estimulou seu uso na ortopedia, e atualmente é o principal ortobiológico utilizado mundialmente (106). Por definição o PRP é um produto biológico, obtido a partir do sangue total, com número de plaquetas superior ao observado na circulação sanguínea (107). Embora alguns autores considerem que deva existir uma contagem mínima de 2 a 5 vezes o valor basal, ainda não há padronização ou consenso sobre a contagem mínima e máxima, para que haja o efeito regenerativo e reparador no tecido alvo.

A separação das plaquetas no sangue é obtida através da centrifugação que proporciona 3 camadas: uma mais pesada, composta principalmente pelas hemácias, outra mais leve, o plasma, e entre estas, a região onde se concentram as plaquetas e as células da série branca (buffy-coat).

As plaquetas se originam na medula óssea. São fragmentos celulares anucleados, derivados dos megacariócitos. Seu interior é repleto de FC, citocinas e interleucinas (IL), contidos principalmente nos α -grânulos.

Dentre os FC podemos citar o FC derivado das plaquetas (PDGF), FC transformador β (TGF- β 1 e TGF- β 2), FC endotelial vascular (VEGF), FC fibroblástico (bFGF), FC epidérmico (EGF), FC insulín-like (IGF-1, IGF-2 e IGF-3), FC do hepatócito (HGF), entre outros (108) (Figura 8). Estes FC são responsáveis pela angiogênese, cicatrização, inflamação, diferenciação celular, imunomodulação e síntese de proteínas da matriz extracelular (MEC), principalmente colágeno e proteoglicanos (109). Altas concentrações de FC e citocinas com seus efeitos terapêuticos são obtidos através da liberação do conteúdo dos α -grânulos, grânulos densos e exossomos (110).

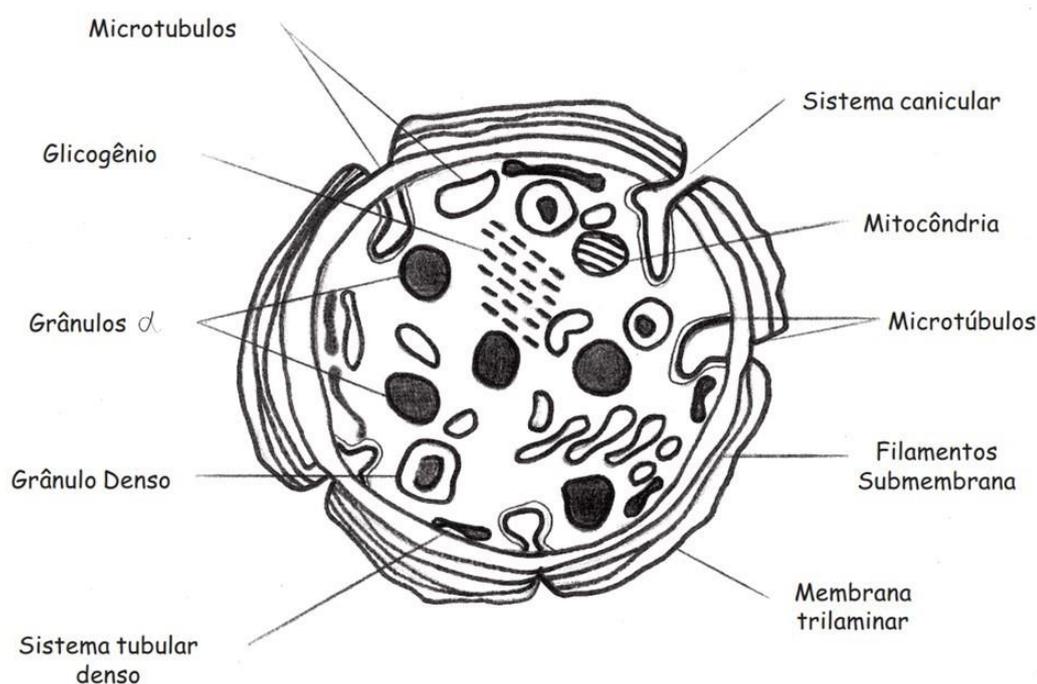


Figura 8 - Plaqueta e os α -grânulos, grânulos densos ou corpos densos, abertura do sistema canicular, sistema tubular denso, mitocôndrias e microtúbulos. Ilustração de Claudia Campos Madureira Raffi.

Estudos proteômicos demonstraram que as plaquetas contêm mais de 1.500 fatores bioativos, dentre eles, hormônios peptídicos e quimiotáticos para macrófagos, neutrófilos, células-tronco, e ainda várias centenas de outras proteínas, como fibrinogênio e fibrina. Para que ocorra a liberação destes fatores, a plaqueta deve passar por um processo de ativação.

A ativação plaquetária pode ocorrer através do contato com moléculas de cálcio, trombina, ADP, colágeno ou magnésio. Uma vez ativadas, a morfologia é alterada ocorrendo a liberação dos FC plaquetários e citocinas anti-inflamatórias, concentrando de 3 a 5 vezes em comparação à liberação fisiológica basal.

O PRP é um potencial candidato para induzir a condrogênese e sustentar o fenótipo de condrócitos *in vitro* e *in vivo*. A liberação de TGF- β resulta no aumento da produção de matriz, proliferação celular, e diferenciação osteocondrogênica. Ele é considerado um promotor do anabolismo de condrócitos *in vitro*, e ajuda a aumentar a formação óssea *in vivo* (111). A expressão do gene do colágeno tipo I (col-I) é reduzida, o que simultaneamente aumenta a expressão gênica do colágeno tipo II (col-II) e agrecano. O TGF- β contribui com o bFGF na indução da migração e

suplementação de células do estroma da medula óssea (BMSCs), estimula o homing celular, a proliferação e a diferenciação condrogênica. A liberação contínua de TGF β é essencial durante todo o ciclo de proliferação e transformação da cartilagem. Assim, os elementos do PRP são capazes de replicar os processos orgânicos de lesão dos tecidos mais delicados, atuando como um catalisador na geração de fibrocartilagem. Alguns FC liberados no PRP podem influenciar o fenótipo ou diferenciação dos condrócitos. O TGF- β é um preservador de condrócitos regulando inicialmente a sulfatação dos GAGs, associado ao aumento da massa óssea. Devido à hipertrofia dos condrócitos articulares no processo de proliferação desencadeado pelo TGF- β , os níveis de proteínas marcadoras de cartilagem agregano e col-II desaparecem gradualmente (112). Estudos do uso do PRP in vivo relataram, através de análise histológica, um aumento significativo na qualidade do reparo da cartilagem (113). Certos critérios utilizados para determinar a eficácia do reparo da cartilagem abrangeram a espessura condral, a integração do tecido, a estrutura celular e a uniformidade da superfície. Em conjunto, esses resultados apontam que o PRP oferece vantagens no desenvolvimento e na diferenciação geral dos condrócitos. Além de potencializar a multiplicação dos condrócitos, o PRP tem se mostrado eficaz em estimular a diferenciação condrogênica e a formação da matriz. Alguns estudos demonstraram que esse reparo mantém a característica fenotípica hialina e aumenta as propriedades mecânicas compressivas gerais do tecido; outros estudos não observaram que o PRP induziu a formação de cartilagem hialina, mas ainda foi capaz de induzir uma resposta reparativa (114-117). O PRP mostrou ter efeito anti-inflamatório, e essa ação foi demonstrada em estudos com modelos animais de osteoartrose (118). Também se relata melhora da cicatrização tecidual, além da presença de micropartículas plaquetárias com propriedades imunomoduladoras, e capazes de polarizar monócitos M1 em M2 (119) (Figura 9). O impacto positivo do PRP nas patologias discais foi evidenciado por Wang e equipe em experimentos de degeneração discal com coelhos (120). Akeda e outros examinaram o impacto do PRP no metabolismo celular discal de porcos e constataram seu papel na promoção da atividade celular e aumento da produção de colágeno e proteoglicanos (121). Gui e colaboradores (122), usando coelhos, demonstraram que o PRP pode retardar a lesão discal. O estudo foi bem estruturado e utilizou RX, RM e análises histológicas. Determinou-se que o PRP auxiliou notavelmente na recuperação da altura e qualidade

discal, assim como na manifestação de proteoglicanos e colágeno tipo II. Em 2013, Baksh e equipe divulgaram uma análise de 31 trabalhos, tanto in vitro quanto in vivo, sobre a ação do PRP em modelos tendíneos. Concluíram que, em laboratório, o PRP pode impactar variadamente os modelos de tendão em relação a um grupo controle. Uma dessas ações é o reforço da expressão de fatores de crescimento, como PDGF e TGF, essenciais na cicatrização. Adicionalmente, o PRP aumentou a presença de células como macrófagos na região lesionada. O PRP contém VEGF, um fator angiogênico, e os estudos que analisaram o PRP na angiogênese observaram um reforço na vascularização no grupo tratado. Além disso, foi constatado que o PRP estimulou a multiplicação de tenócitos e influenciou a manifestação genética destes. No entanto, ainda não se sabe se essa proliferação é benéfica ou não.

Relativamente à síntese de colágeno, a proporção entre COL3 e COL1 é crucial no reparo tendíneo. Dos estudos que investigaram essa proporção, a maioria evidenciou um aumento na síntese de colágeno com o PRP. Alguns relataram uma proporção mais equilibrada de COL3-COL1, sugerindo melhorias na estrutura tendínea. Vários estudos demonstraram que animais tratados com PRP apresentavam tendões de qualidade superior e um processo de cicatrização mais eficaz. A resistência tendínea também foi aprimorada com PRP. Todavia, são necessários mais estudos bem estruturados para validar esses achados (111).

A quantidade e a qualidade dos estudos com PRP em ortopedia têm crescido a cada ano. De 2009 a 2022 foram publicados milhares de artigos, dentre eles ensaios clínicos de boa qualidade. Algumas revisões sistemáticas e metaanálises já estão disponíveis, e demonstram, com bom nível de evidência, a eficácia do PRP no controle de sintomas dos pacientes com artrose do joelho, tendinopatias e dor lombar. Uma revisão feita por Le e colegas, comprova que há abundante evidência científica de alta qualidade para suportar o uso de injeção de PRP para epicondilite lateral, tendinopatia do MR e para a osteoartrite do joelho (123). Estudo como revisões sistemáticas de trabalhos nível 1 de evidência, também mostram a superioridade do PRP para a melhora da dor e da função nos pacientes com artrose de joelho, quando comparados ao ácido hialurônico, e que o efeito é melhor com o PRP pobre em leucócitos (124). Dentre as doenças degenerativas ortopédicas, a degeneração da coluna vertebral é a que apresenta maior morbidade e maior impacto econômico. As atuais opções cirúrgicas, além do alto custo, estão associadas a elevado índice de

complicações e de reintervenções. A proposta de uma terapia regenerativa, de baixo custo, com técnicas pouco invasivas e menor índice de complicações, tem levado a diversos estudos com o uso dos ortobiológicos.

Levi et al., em um estudo prospectivo onde pacientes com dor lombar foram submetidos a injeção intradiscal de PRP, demonstraram melhora da dor na Escala Visual Analógica e no Índice de Incapacidade de Oswestry, em seis meses de seguimento (125). Um estudo prospectivo com pacientes com dor lombar discogênica e atrofia muscular do músculo Multifidus demonstrou melhora clínica e de imagem após injeções seriadas de PRP intramuscular, com 12 e 24 meses de seguimento. Um ensaio clínico com o uso do PRP na dor de origem facetária demonstrou bons resultados e superioridade em relação ao corticoide (127). Os diversos estudos foram analisados em uma revisão sistemática que concluiu que os biológicos têm efeito benéfico no controle da dor lombar (128). Baseada nesta literatura, a Associação Americana de Médicos Intervencionistas da Dor (ASIPP) elaborou um guideline sobre o uso seguro e efetivo dos biológicos na dor lombar (129).

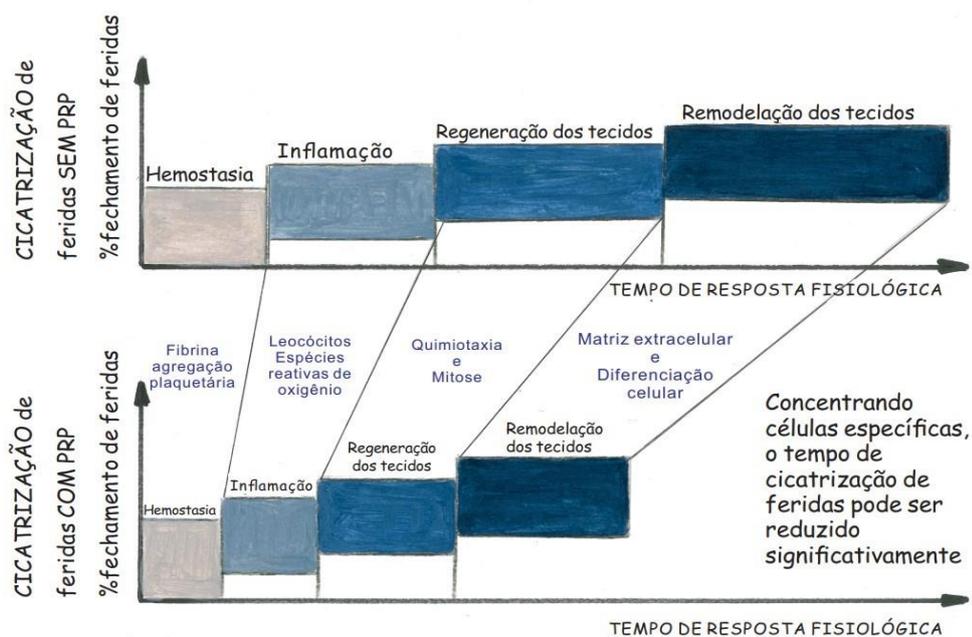


Figura 9 - Processos regenerativos, e diminuição de resposta fisiológica com o uso de PRP.

2.8 Tratamento cirúrgico das tendinopatias do TS

Andres et al. (130) abordaram a complexidade e ambiguidade dos resultados das intervenções cirúrgicas para a tendinopatia do manguito rotador (MR). O problema geral da tendinopatia do tendão supraespinhal (TS) é frequentemente atribuído à compressão desse tendão pelo arco acromial, o que justifica a utilização da acromioplastia como tratamento padrão quando tratamentos não invasivos falham.

Porém, a eficácia da acromioplastia em relação a outros métodos de tratamento, como exercícios supervisionados, é ainda discutível. Em um estudo randomizado controlado que comparou acromioplastia, exercícios e laser, não foi identificada diferença significativa entre a cirurgia e o grupo de exercícios, sugerindo que a cirurgia nem sempre é a opção mais eficaz. Quando o MR está parcialmente rompido, a evidência disponível apoia a reparação do tendão ao invés da simples acromioplastia. Desbridamento cirúrgico de calcificações também é uma alternativa em casos de tendinopatia calcificante que não respondem a tratamentos não cirúrgicos.

No entanto, como em todos os procedimentos cirúrgicos, existem riscos associados. As taxas de falha para esses tratamentos podem chegar a 20-30%. Como resultado, a cirurgia geralmente é considerada uma última opção.

As técnicas artroscópicas têm ganhado popularidade ao longo das últimas décadas devido às suas vantagens percebidas em relação à cirurgia aberta. No entanto, não estão isentas de complicações, incluindo instabilidade recorrente, lesões em tecidos moles e problemas neurológicos. Além disso, enquanto a infecção após a cirurgia artroscópica do ombro é rara, o ombro é suscetível à infecção por *Propionibacterium acnes*, uma bactéria que pode ser difícil de diagnosticar devido à sua natureza pouco virulenta.

Brislin et al. (145) forneceram uma perspectiva sobre as complicações pós-operatórias do reparo artroscópico do MR. Eles encontraram uma taxa de complicação de 10,6% em sua coorte, que incluiu problemas como rigidez do ombro, falha na cicatrização, e até mesmo eventos adversos graves, como trombose venosa profunda e morte. Ainda mais preocupante é a ocorrência de re-ruptura após a cirurgia de reparo do MR, com taxas variando amplamente entre estudos.

No geral, enquanto a cirurgia pode fornecer alívio e restauração da função em muitos casos de tendinopatia do MR, os riscos associados enfatizam a necessidade de uma abordagem cuidadosa, consideração criteriosa dos pacientes e uma avaliação contínua das técnicas e resultados cirúrgicos.

Além disso, a ocorrência de uma nova rotura após a cirurgia para reparo da rotura do MR foi relatada em algumas séries entre 13% e 94%, apesar dos excelentes resultados clínicos (147) (Figura 10).



Figura 10 – Nova rotura do tendão supraespinhal. após o tratamento cirúrgico.

Karjalainen e sua equipe divulgaram uma análise na Cochrane Database of Systematic Reviews sobre os embasamentos científicos relacionados às intervenções cirúrgicas para lesões do MR. Foram considerados estudos randomizados que incluíam pacientes adultos com lesões completas do MR e comparavam o procedimento cirúrgico a um grupo sem tratamento ou a outras terapias. Dado que não existiam pesquisas comparando a cirurgia a uma cirurgia fictícia, o foco foi na comparação entre a intervenção no MR com ou sem descompressão subacromial em relação a tratamentos não invasivos, como fisioterapia com ou sem aplicação de glicocorticoides. Também foram analisadas

outras abordagens, como a combinação do procedimento no MR e acromioplastia em contraste com a intervenção exclusiva no MR, e a combinação do procedimento no MR com descompressão subacromial comparada à mera descompressão subacromial. As principais métricas avaliadas foram dor, funcionalidade do ombro, qualidade de vida, avaliação geral de eficácia e ocorrências adversas. Os pesquisadores concluíram que, baseando-se nos dados até 2019, é incerto se a intervenção cirúrgica no MR traz vantagens clínicas significativas para pacientes com lesões no MR. A cirurgia pode ter benefícios mínimos ou inexistentes quanto a dor, funcionalidade, qualidade de vida e sucesso terapêutico, especialmente quando posta em paralelo a tratamentos não invasivos. Há dúvidas sobre se a cirurgia realmente alivia a dor ou melhora a funcionalidade quando comparada a tratamentos fisioterápicos, com ou sem administração de glicocorticoides. Os estudos analisados apresentam possíveis falhas em sua metodologia, e nenhum deles teve um grupo de controle com cirurgia fictícia, em grande parte devido a preocupações éticas. A maioria dos participantes tinha lesões degenerativas menores no MR, portanto, as descobertas podem não ser relevantes para lesões traumáticas, lesões maiores ou para pacientes mais jovens. Os estudos também não exploraram se a cirurgia pode prevenir a artrite em longo prazo. Mesmo reconhecendo a necessidade de pesquisas mais robustas neste campo, que poderiam ter um grupo controle com cirurgia fictícia e um período de acompanhamento estendido, esta abordagem seria questionável do ponto de vista ético (148).

2.9 Custo efetividade do PRP associado ao tratamento cirúrgico do reparo do MR

Nos EUA, 75.000 cirurgias para alterações do MR são realizadas anualmente (149,150). As taxas de nova rutura após as cirurgias são significativas, variando de 11% a 94% (149-153), e investigações para tentar melhorar a taxa de cicatrização do MR após o reparo, em grande parte, tem focado a maximização da fixação biomecânica do MR. Apesar desses avanços, no entanto, a taxa de defeitos recorrentes após o reparo permanece um problema significativo (149,153,154).

O custo efetividade do uso do PRP nas cirurgias do MR não se mostraram promissores, e há ainda controvérsias sobre a efetividade do emprego do PRP nessa situação.

Samuelson et al., em 2016, publicaram na prestigiosa revista *Arthroscopy*, uma revisão sobre o custo e efetividade do PRP como adjuvante na cirurgia do MR, e demonstraram uma baixa efetividade em comparação apenas à cirurgia. Apenas 3 trabalhos de 11 indicaram nível de significância quanto à diminuição da recorrência da rutura. Contudo, o custo do PRP foi calculado em 750 dólares, e o custo não compensou o benefício, em cirurgias para a rotura total do MR, principalmente quando a lesão é grande. Mas, não se afasta que para pequenas e médias lesões os benefícios podem ser maiores com o uso do derivado plaquetário (155).

Esta discussão parece conter alguns vieses, senão vejamos:

- Como citado anteriormente, quanto às evidências científicas da cirurgia para o reparo do MR, Karjalainen et al., em uma recente revisão sistemática da literatura, publicada na *Cochrane Database of Systematic Reviews*, sobre as cirurgias para roturas do MR, levantaram dúvidas sobre as evidências científicas para a indicação da cirurgia (148).
- A patogênese da rotura total do TS é tanto do ponto de vista degenerativo, quanto mecânico, um estado de doença muito mais avançado que a rotura parcial ou a tendinopatia do MR. Nestes casos o uso do PRP mostrou evidências consistentes quanto à melhora (28,156,157), e não se pode generalizar dados.
- O custo apresentado no trabalho de revisão gira em torno de 750 dólares, que é o custo dos kits americanos, que sabidamente não atendem à realidade brasileira, onde é possível fabricar um produto de boa qualidade in house (158), ou mesmo no futuro termos kits com custos inferiores aos importados.
- A discussão sobre uso do PRP como adjuvante na cirurgia do reparo do MR não pode ser confundida com as outras indicações da mesma técnica, para tendinopatias ou roturas parciais. Se como indicado pela revisão da *Cochrane*, nem mesmo a cirurgia apresenta evidência científica suficientes para afirmar a sua indicação, extrapolar os benefícios de técnicas associadas ou usar os dados já existentes, não parece fazer sentido quando discutimos opções não operatórias das RPMR.

2.10 Agulhamento

Agulhamento ou barbotagem, é uma modalidade de tratamento relativamente nova (159). Ela classicamente se refere ao agulhamento no tendão (tenotomia percutânea com agulha), que envolve repetidas fenestrações do tendão afetado, com a intenção de interromper o processo degenerativo crônico e ocasionar sangramento localizado e proliferação fibroblástica. O agulhamento seco é assim nomeado porque não se injeta nenhuma substância durante o procedimento, focando no efeito da própria agulha no tendão. Assim, o benefício não é decorrente de substâncias como as usadas na proloterapia ou sangue autólogo. Jacobson e Chiavaras destacam a relevância da ultrassonografia (US) para orientar esse processo de fenestração. Embora haja limitações na literatura sobre este tema, os dados até agora sugerem que a fenestração do tendão com auxílio de US pode ao menos proporcionar alívio sintomático aos pacientes.

Rha et al., analisaram os impactos da agulha no tendão em 30 indivíduos com tendinopatia do MR em uma pesquisa clínica aleatória (RCT) prospectiva e duplo-cega. A pesquisa avaliou o agulhamento do tendão com e sem a injeção de PRP. A principal métrica foi o Índice de Dor no Ombro e Incapacidade (SPADI). Todos os participantes foram submetidos a exames de ultrassom antes e 6 meses após a intervenção. O método de agulhamento adotado assemelha-se ao usado por Stenhouse, com a agulha perfurando o tendão entre 40 e 50 vezes, sob supervisão de US. O PRP e o agulhamento foram aplicados duas vezes, com uma pausa de 4 semanas entre as sessões. Ambas as abordagens mostraram melhoras clínicas, mas o uso de PRP resultou em alívio mais expressivo e progressos funcionais em comparação ao agulhamento isolado após 6 meses. Não houve diferenças significativas na mobilidade do ombro entre os dois grupos. Além disso, não ocorreram complicações graves relacionadas aos procedimentos (160,161).

Embora a técnica advogue um potencial benefício para o tendão degenerado, reforçada por uma revisão recente para a eficácia do agulhamento para o tratamento da tendinopatia, por se tratar de um procedimento minimamente invasivo, seguro e de baixo custo, com baixo risco e com evidências iniciais sobre a melhora da dor após o tratamento de várias articulações, ainda desconhecemos a capacidade do agulhamento na cicatrização de RPMR (162).

Krey et al., em 2015, realizaram uma revisão da literatura sobre a associação de agulhamento com PRP ou sangue autólogo no tratamento das tendinopatias, e concluíram que as evidências sugerem que o agulhamento melhora os desfechos relatados pelo paciente. Há uma tendência que mostra que a adição de hemoderivados autólogos pode melhorar ainda mais estes resultados (163). De fato, os autores analisaram 4 trabalhos, todos RCT, em que 2 abordaram a epicondilite lateral do cotovelo, 1 a tendinopatia do tendão de Aquiles e 1 a tendinopatia do MR. Nenhum dos trabalhos estudou de maneira significativa a capacidade do agulhamento na cicatrização de roturas parciais dos tendões (28,161,164,165).

O provável mecanismo pelo qual o agulhamento proporciona alívio da dor se baseia na analgesia por hiperestimulação (166), atuando através do sistema de inibição descendente da dor. A teoria de controle da dor de Melzack foca na regulação dos impulsos neurais por meios inibitórios no cérebro (166). Por exemplo, uma pressão intensa sobre áreas doloridas pode enviar impulsos potentes para as células na medula espinhal, interrompendo ciclos contínuos de dor (167,168). O método rápido de movimentação da agulha proposto por Hong (169) pode oferecer tal pressão, inativando gatilhos de dor miofascial (170,171). A analgesia imediata pós-acupuntura ou agulhamento se dá por uma rota neural (171,172).

Shah (173) recentemente elucidou uma base bioquímica para sensibilização na dor miofascial crônica. Evidenciou-se que em gatilhos miofasciais ocorrem processos bioquímicos relacionados à dor e inflamação. Examinando a região de um gatilho miofascial antes, durante e após um tratamento, notou-se mudanças em substâncias bioativas relacionadas à dor miofascial. Tais condições dentro do músculo podem intensificar a percepção central da dor (174).

Em relação ao agulhamento em tendinopatias, seu uso foi mais investigado em tendinopatias do tendão calcâneo. Procedimentos menos invasivos, como tenotomias guiadas por US com lâmina (175), mostraram resultados promissores em termos de dor e função (175,176). Supõe-se que agulhamento seco pode incitar processos de cura. A agulha repetidamente perfurando poderia causar trauma que resultaria em sangramento e liberação de fatores de crescimento, promovendo cura (177). Outra suposição é que o agulhamento poderia reverter lesões tendinosas crônicas para um estado inflamatório agudo, resultando na formação de tecidos mais

resistentes. Posteriormente ao agulhamento, diversos genes envolvidos na inflamação e angiogênese foram regulados (178), corroborando essa hipótese.

Dois estudos abordaram a eficácia do agulhamento em tendinopatia do tendão de Aquiles (180,181). Não foram relatados problemas após os procedimentos. Apesar dos potenciais efeitos vasculares do agulhamento, ultrassonografias não mostraram alterações significativas em termos de vascularização. Em comparação com injeções de PRP em tendinopatia do tendão de Aquiles, ambas as técnicas tiveram efeitos similares em termos de dor e função, mas o agulhamento, quando associado ao PRP, maximizou benefícios (183).

Apesar do agulhamento emergir como uma técnica potencial para tendinopatias, mais pesquisas são necessárias. Os estudos atuais são majoritariamente observacionais, e futuras pesquisas clínicas com grupos de controle são essenciais (184). (Figura 11).



Figura 11 – Barbotagem guiado por US. Arquivo do autor e consentimento expresso do paciente.

2.11 História natural da cicatrização do TS

A história natural da recuperação autônoma das rupturas parciais do manguito rotador (TS) ainda é um território amplamente desconhecido (185). Contrariamente à afirmação de Codman (7), que sugere que a cicatrização ocorre, estudos histológicos não confirmam essa ideia. Em uma análise de 35 cortes histológicos de espécimes cirúrgicos de rupturas parciais do TS, Fukuda e equipe (15,137,186,187) não encontraram sinais de reparo ativo. Ao contrário, muitos casos apontaram para lesões que poderiam evoluir para rupturas completas, indicadas por conexões tênues de tecido.

Investigando a capacidade de cicatrização autônoma dos TS rompidos, Hamada et al. (188) utilizaram hibridização in situ. Ao analisar amostras de 13 pacientes com rupturas parciais e 19 com lesões completas, concluíram que, embora haja um potencial de reparo, a capacidade de recuperação completa parece ausente ou ao menos questionável.

Clinicamente e histologicamente, mesmo considerando os dados moleculares, a cicatrização de rupturas parciais parece rara (185).

Em um estudo de acompanhamento de dois anos de Yamanaka e Matsumoto (189) com 40 ombros que não foram submetidos à cirurgia, 10% das lesões diminuíram e 10% desapareceram, enquanto 80% se agravaram. Esse estudo utilizou um método de artrografia obsoleto, com radiografia, limitado em sua precisão diagnóstica. Na presença de uma ruptura parcial, a bursa não é visível na artrografia. Lesões mais profundas são desafiadoras de serem identificadas, mesmo usando artrografia com ressonância magnética (190).

Exames modernos, como ultrassonografia (US), também mostram que a capacidade autônoma de cicatrização do manguito rotador é limitada. Em um estudo com 54 ombros, Keener e colegas observaram que a maioria das lesões não se regenerou completamente ao longo de 2,8 anos (191).

Por fim, após a limpeza artroscópica em ombros com ruptura parcial do TS, também não foi observada cicatrização em verificações subsequentes (192,194).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Casuística

O trabalho foi realizado em um único centro, localizado no Hemocentro da UNICAMP. Foi um estudo clínico randomizado, prospectivo, duplo cego e controlado.

A convocação dos pacientes foi realizada por demanda espontânea no ambulatório de Medicina Regenerativa da UNICAMP, e anúncio em rádio local, para contatar o pesquisador por telefone e presencialmente, e o fizeram de forma espontânea. O anúncio informava sobre a seleção de pacientes com RPMR sintomáticos. Nos contatos telefônico e presencial os pacientes foram informados sobre os detalhes do estudo e sobre os critérios de inclusão e exclusão. De acordo com isso os pacientes que poderiam participar foram encaminhados ao ambulatório. Somente após essas condutas e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp (CAAE: 58323716.1.0000.5404) é que qualquer procedimento foi conduzido.

Todos os pacientes foram submetidos à realização de um US do ombro para avaliação da medida longitudinal da RPMR. Todos os pacientes realizaram o US do ombro, executado por um único ultrassonografista cego.

Os critérios de inclusão foram: Pacientes de ambos os sexos, idade superior a 25 anos, com RPMR menor ou igual a 1 cm no eixo longitudinal avaliado pelo US.

Os critérios de exclusão foram: Pacientes que realizaram qualquer procedimento de agulhamento guiado por US no tendão afetado, uso de infiltração com corticoide no ombro afetado nos últimos 6 meses, presença de outra patologia do ombro a ser tratado (fratura ou artrite de origem reumática), radiculopatia da coluna cervical, gestação, neoplasia, hepatopatia ou nefropatia graves, doenças autoimunes, inflamatórias ou infecciosas, agudas ou crônicas, hipersensibilidade à lidocaína, uso de anti-inflamatório ou corticoide sob qualquer via antes de 6 semanas da aplicação de PRP.

A lista de exames utilizados para a triagem foram: perfil lipídico (HDL, LDL, colesterol total, triglicerídeos), creatinina, glicemia de jejum, ácido úrico, marcadores tumorais (CA- 19.9 e CA-125, α -fetoproteína, CEA), TGO (Transaminase Oxalacética), TGP (Transaminase Pirúvica), creatinofosfoquinase (CPK), ureia, hemograma

completo, hemossedimentação (VHS), proteína C reativa, TSH, sorologia para sífilis, hepatite A, B, C, HIV 1 e HIV 2.

Os pacientes que foram selecionados, mas não puderam ser incluídos, foram encaminhados a outros ambulatórios de referência.

As articulações dos pacientes incluídos foram randomizadas pelo método de sorteio de envelopes opacos e lacrados, em grupos A e B. O Grupo A foi formado por articulações submetidas ao tratamento para RPMR pela técnica de agulhamento associado à injeção perilesional e subacromial de 6 ml de Soro Fisiológico 0,9 %, guiado por US. O Grupo B foi constituído por articulações submetidas ao tratamento para RPMR pela técnica de agulhamento associado à injeção perilesional e subacromial de 6 ml de PRP, guiado por US.

3.2 Orientações sobre a participação no estudo

Todos os pacientes foram orientados quanto ao protocolo do estudo, quanto a se tratar de um estudo para o tratamento da RPMR, utilizando a técnica de agulhamento associado ao PRP, ou ao placebo, e que o sorteio quanto ao produto utilizado seria conduzido de forma cega tanto para o aplicador, para o executor do US, quanto para o paciente. Os pacientes foram orientados que as avaliações e aplicações seriam realizadas no ambulatório de medicina regenerativa do Hemocentro da UNICAMP, e que seriam aplicados questionários, e realizado o exame físico e o US no tempo 0 (inicial), T6s (6 semanas) e T6m (6 meses). Foram realizadas orientações quanto à patologia e aos cuidados no pós-procedimento, como repouso de 48 horas após a aplicação, uso de crioterapia por 15 minutos, quatro vezes ao dia por 48 horas, e exercícios para a reabilitação com alongamento anterior do ombro, e fortalecimento dos abaixadores da cabeça do úmero.

Foi disponibilizado o contato telefônico do ambulatório e dos pesquisadores para relato de sintomas ou possíveis queixas dos pacientes durante todo o estudo, além de retornos livres para avaliação dos dados e de queixas relacionadas à patologia ou à aplicação.

3.3 Sistemática

Durante o período de seleção do estudo, de 30 de novembro de 2016 a março de 2021, 61 pacientes procuraram o ambulatório de Medicina Regenerativa do Hemocentro da Unicamp, sendo 32 mulheres e 29 homens, sendo que 24 pacientes abandonaram o acompanhamento antes da sexta semana, sendo 16 do grupo placebo e 8 do grupo PRP. A desistência ocorreu devido à pandemia de COVID19 (21 indivíduos), um acidente que resultou em fratura do ombro (1 indivíduo), falta de meio de transporte (1 indivíduo) e razões pessoais (1 indivíduo). Dos 37 participantes que concluíram a pesquisa, 21 eram do sexo feminino e 16 do masculino, com idades variando entre 29 e 80 anos (idade mediana de 52 anos). Entre esses 37, oito tiveram ambas as articulações dos ombros tratadas: cinco deles com PRP em um ombro e solução placebo no oposto, dois com PRP em ambos os ombros, e um com solução placebo em ambos. Isso totalizou 45 articulações submetidas a tratamento.

3.3.1 Avaliação por US

Os pacientes selecionados de acordo com os critérios de inclusão do estudo foram encaminhados à uma análise ultrassonográfica para confirmação do diagnóstico e verificar que não tinham nenhum critério de exclusão. Aqueles que não tinham nenhum critério de exclusão e com US confirmatório foram incluídos no estudo.

O primeiro exame de US foi considerado como tempo T0, antes da aplicação. Posteriormente ao T0, foram planejados exames de US após 6 semanas (T6s), e 6 meses (T6m) da aplicação.

Os pacientes foram examinados sentados, em rotação interna do ombro. A avaliação considerou a maior medida longitudinal da rotura e os resultados foram expressos em milímetros (28,195). Foi utilizado um aparelho General Electric Logic 5 (Healthcare, Milwaukee, USA), com transdutor linear de 4-12 MHz. O exame foi realizado por um único médico ultrassonografista, cego em relação ao tipo de tratamento realizado.

3.3.2 Avaliação pré e pós-tratamento com o questionário The Western Ontario Rotator Cuff Index (WORC)

Para avaliação clínica foi utilizado o questionário Western Ontario Rotator Cuff (WORC). O questionário foi aplicado 03 vezes: no início do tratamento (T0), 6 semanas (T6s) e 6 meses (T6m) após o tratamento.

O WORC é um questionário validado, que foi desenvolvido especificamente para ajudar a compreender os sinais, sintomas e limitações funcionais associados especificamente à tendinopatia, incluindo a do MR. O questionário auxilia na avaliação dos resultados dos tratamentos, incluindo a qualidade de vida.

Calcula-se um índice que contém 21 itens, explorando 5 domínios diferentes: sintomas, esportes e recreação, trabalho, função social e emoções. Cada questão usa uma escala visual analógica (EVA) que é uma linha reta, representando uma escala de 100 pontos, variando de 0-100. A pontuação máxima é 2100 (piores sintomas possíveis), até zero (0), que representa nenhum sintoma.

Para tornar a pontuação final mais acessível do ponto de vista clínico, através de cálculos matemáticos, é expressa em porcentagem, subtraindo o total de 2100, dividindo por 2100 e multiplicando por 100. Isso resultará em uma porcentagem geral. As pontuações finais totais do WORC podem, portanto, variar de 0% (nível de status funcional mais baixo) a 100% (nível de status funcional mais alto) (196).

3.4 Preparação do PRP e cegamento

Os pacientes realizaram venopunção em sala de coleta apropriada. Após o encaminhamento para a sala de procedimentos médicos, o biomédico responsável pelo estudo, sem a presença do paciente ou do aplicador, sorteou pelo método de envelopes opacos, o descarte do sangue ou a preparação do PRP. Para o médico aplicador foi enviado 6 ml de SF 0.9 % em seringa opaca para aplicação no indivíduo sorteado como placebo ou 6 ml de PRP, também em seringa opaca para os sorteados como PRP.

O PRP foi preparado a partir de amostra de sangue coletado de veia periférica em 6 tubos à vácuo (BD Vacutainer ACD 8,5 ml), contendo anticoagulante ACD. O sangue foi centrifugado a 1000 x g, por 10 minutos, sendo então manipulado dentro de uma cabine estéril de fluxo laminar vertical, onde a porção superior (sobrenadante) foi retirada do topo da camada de plasma e descartada. O restante do plasma, na quantidade de aproximadamente 2 ml, denominado PRP (formato líquido), foi coletado logo acima do topo da camada de hemácias, e transferido para uma

seringa de 10 ml, que foi o utilizado no tratamento. A técnica utilizada produz em média 616000 plaquetas por μL e classificada como PAW - PB β não ativado (197) (198) (199).

Após esse processamento o PRP foi mantido à temperatura ambiente sem exposição à luz. O tempo entre a coleta de sangue e a aplicação foi inferior a 60 minutos, e não se utilizou nenhum processo de ativação.

3.5 Fisioterapia

Todos os pacientes, independente e sem conhecimento do tipo de tratamento, realizaram o mesmo protocolo de exercícios de fisioterapia, incluindo:

- Alongamentos musculares passivos para rotadores internos do ombro, rotadores externos do ombro, adutores da escápula, músculo peitoral maior e músculo trapézio fibras superiores. Foram realizadas duas repetições, com sustentação de 40 segundos, para cada músculo.
- Fortalecimento muscular com exercício isotônico resistido dos músculos rotadores internos do ombro, rotadores externos do ombro, supraespinhal, bíceps braquial, serrátil anterior e trapézio, utilizando faixa elástica de média resistência, realizando 3 séries de 15 repetições para cada exercício.
- Mobilização autoassistida para flexão e abdução, com sistema de polia e escada de dedos, respectivamente, e foram realizadas 30 mobilizações de cada movimento.

3.6 Reabilitação

A reabilitação dos pacientes, independentemente do tipo de tratamento, seguiu a seguinte conduta:

- Dias 0-2- Crioterapia por 15 minutos 4 vezes ao dia, repouso para atividades que utilizassem o ombro, porém mantendo os afazeres diários de rotina.
- Dias 3-45- Calor profundo enquanto houvesse dor, exercícios pendulares de Codman, alongamento da musculatura anterior do ombro, e fortalecimento dos abaixadores da cabeça umeral.

- Dias 45-180- Alongamento da musculatura anterior do ombro, e fortalecimento dos abaixadores da cabeça umeral.

3.7 Técnica do procedimento de aplicação do PRP e seguimento

Os pacientes foram tratados em uma sala própria para procedimentos médicos. Os processos de injeção foram baseados em técnicas estéreis padronizadas. Após a preparação estéril usual com assepsia e antissepsia da pele utilizando gluconato de clorexidina, foi feita anestesia da pele e da bursa subacromial com 2 mL de lidocaína a 1%, utilizando agulha 30 X 0,7 mm, que foi inserida no espaço subacromial sob orientação de US. Em seguida, foi realizado a perfuração da área lesada do tendão por 10 vezes em diferentes planos e injetado por agulha 6 ml do PRP ou SF 0,9 %, contidos em uma seringa estéril opaca, no espaço subacromial, também orientado por US (Figura 12). A seringa opaca manteve o cegamento para o aplicador e paciente, sendo esta informação disponível apenas para um único membro do grupo de pesquisa, e a informação aberta somente após 6 semanas da injeção. Por fim, a área foi desinfetada e um curativo do tipo blood stop foi colocado. A crioterapia conforme descrita anteriormente foi recomendada para evitar desconforto local. O seguimento foi realizado através de avaliação presencial na sexta semana e sexto mês pós procedimento, além de marcação de consultas livres e contato telefônico.

Após o tratamento e durante todo o seguimento, os pacientes foram orientados a relatar por via telefônica ou presencial no ambulatório de Medicina Regenerativa, todos os efeitos colaterais ou complicações relacionadas à injeção.



Figura 12 - Injeção do PRP no espaço subacromial guiado por ultrassom. Arquivo do autor e consentimento expresso do paciente.

3.8 Análise estatística

3.8.1 Tamanho amostral

Considerando o estudo de Kenner e colaboradores em 2015, onde nenhuma rotura parcial do tendão supraespinhal diminuiu de tamanho totalmente, e apenas 1 caso em 54 diminuiu de tamanho parcialmente em dois anos, e no grupo estudado PRP todas as roturas diminuíram de tamanho em 6 meses, seria necessário apenas um caso de diminuição, para um poder estatístico de 99% e nível de significância de 1% (191). Como o cálculo amostral apresentou um N muito pequeno, optamos por referenciar o nosso cálculo amostral pela diferença de resultados entre o grupo PRP e Placebo em um estudo piloto, que indicou o cálculo amostral de 8 casos por grupo (N), com poder de 80% e nível de significância de 5%.

3.8.2 Programa de análises

As análises estatísticas foram avaliadas utilizando o programa GraphPad Prism 9.2. Análises descritivas, comparativas e de correlação foram utilizadas para localizar as diferenças entre grupos. O teste Wilcoxon (200) foi utilizado para a avaliação pré e pós-tratamento separadamente em cada grupo nos tempos estudados. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação da média dos resultados obtidos entre os grupos, adotando o nível de significância de $p < 0,05$, para os tempos estudados. Para a medida do tamanho do efeito dos tratamentos, utilizamos a métrica A_w , com valores de referência; pequeno (0.56 – 0.63), médio (0.64 – 0.70) e grande (0.71 – 1.0).

O tamanho de efeito foi calculado com a fórmula própria, adaptado ao programa Microsoft Excel. Os tamanhos do efeito podem ser apresentados associados aos níveis de significância estatística. Uma vez que os valores de p decorrentes dos resultados dos testes estatísticos não informam sobre a magnitude ou importância de uma diferença, devem então reportar-se os tamanhos do efeito (TDE). De fato, os TDE dão significado aos testes estatísticos, enfatizam o poder dos testes estatísticos, reduzem o risco de uma mera variação amostral ser interpretada como relação real e podem aumentar o relato de resultados não significativos.

Para realizar as medidas de tamanho de efeito em duas amostras independentes com dados não normais e não homogêneos, pode-se utilizar a ferramenta A_w , estimando dados não paramétricos para Linguagem Comum (LC). Pode-se medir a probabilidade de medida do TDE e de superioridade, que é um complemento não paramétrico de LC paramétrica. A_w é um teste robusto quando existe violações de normalidade e homogeneidade, principalmente quando os números (N) são diferentes. Os valores de referência da métrica A_w são; pequeno (0.56 – 0.63), médio (0.64 – 0.70) e grande (0.71 – 1.0) (201) (202).

$$\text{FÓRMULA} = A_w = [\# (p > q) + .5\# (p = q)] / n_p n_q$$

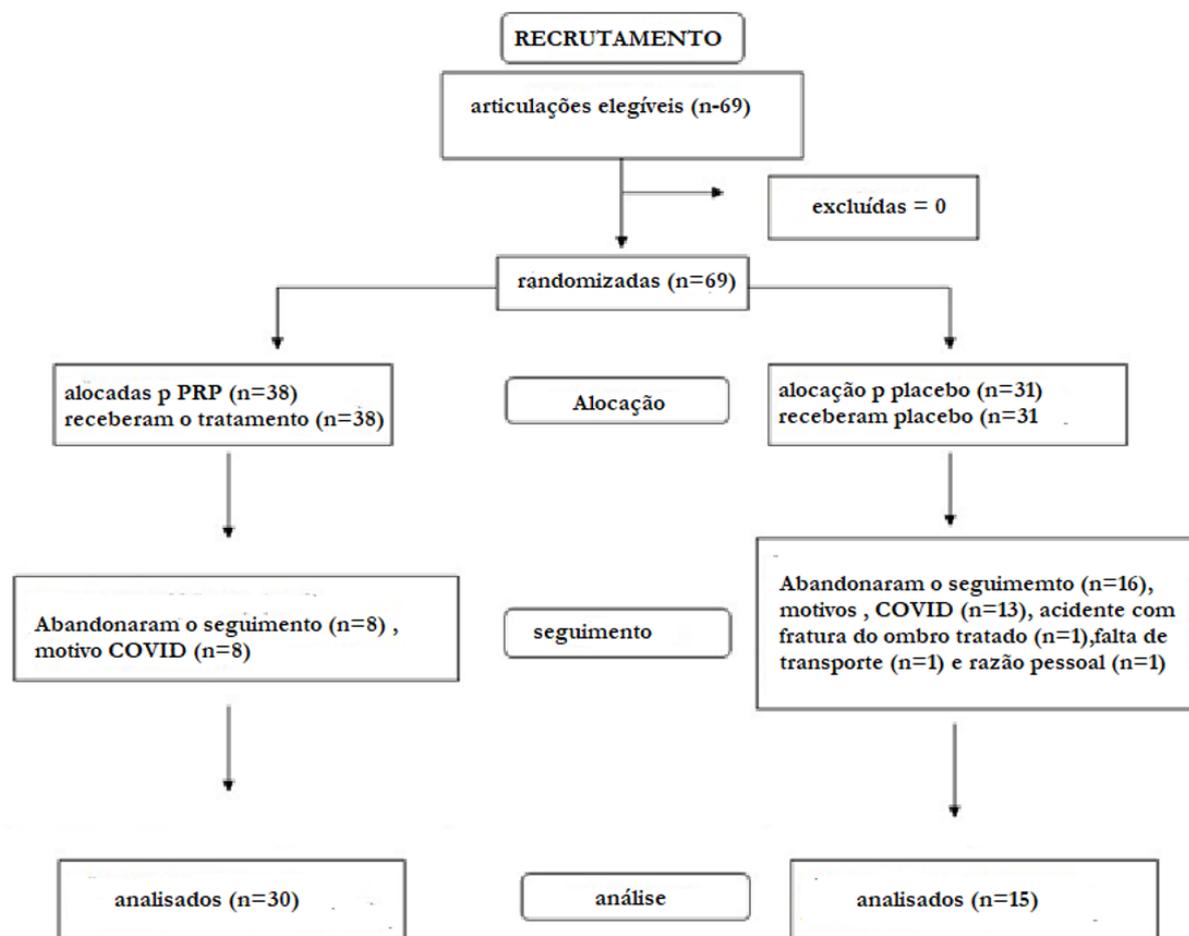
Onde $\#$ é a função de contagem, p e q são vetores de pontuações para as duas amostras, e n é o tamanho da amostra no grupo.

4. RESULTADOS

4.1 Pacientes incluídos e articulações tratadas

Durante o período de seleção do estudo, de 30 de novembro de 2016 a março de 2021, 61 pacientes procuraram o ambulatório de Medicina Regenerativa do Hemocentro da Unicamp, sendo 32 mulheres e 29 homens, sendo que 24 pacientes abandonaram o acompanhamento antes da sexta semana, sendo 16 do grupo placebo e 8 do grupo PRP. O motivo do abandono foi a pandemia de COVID19 (21 pacientes), acidente com fratura do ombro tratado (1 paciente), falta de transporte (1 paciente), e motivo pessoal (1 paciente).

Trinta e sete pacientes finalizaram o estudo, 21 mulheres e 16 homens, com idade de 29 a 80 anos (mediana 52 anos). Destes 37 pacientes, 8 receberam injeções nos dois ombros, sendo 5 de PRP em um lado e placebo no outro, 2 de PRP nos dois ombros, e 1 de placebo nos 2 ombros, resultando em um total de 45 articulações tratadas.



Todos os pacientes que finalizaram o estudo responderam ao questionário WORC ao início, e no acompanhamento. Alguns pacientes, devido à pandemia, não realizaram todos os exames de US no tempo definido: 3 exames de US no tempo T6s (6 semanas) no Grupo B - PRP, 2 exames de US no tempo T6s (6 semanas) no Grupo A-placebo, 1 exame de US não realizados no tempo T6m (6 meses) no Grupo B -PRP, e 1 exame de US não realizados no tempo T6m (6 meses) no Grupo A – placebo. Estas falhas não atrapalharam o cálculo por tempos, de acordo com os testes de significância descritos no trabalho.

A tabela 1 descreve os tratamentos realizados em cada articulação, e a medida do tamanho das lesões em milímetros obtidas pelo US, nos tempos definidos pelo estudo.

Tabela 1 – Tabela contendo tratamento realizado em cada articulação, tamanho das lesões em milímetros (obtido por ultrassom) nos tempos determinados no estudo. Células em vermelho representam o tempo em que o exame não foi realizado.

Tratamento	US T0	US T6s	US T6m
PRP	10,0	10,5	0,0
PRP	5,1	0,0	3,6
PRP	6,8	4,3	0,0
PRP	8,0	5,2	3,5
PRP	5,7	0,0	0,0
PRP	3,1	0,0	0,0
PRP	10,0	0,0	0,0
PRP	8,6	4,2	
PRP	6,2	0,0	0,0
PRP	8,2	0,0	0,0
PRP	8,7	5,2	0,0
PRP	7,6	7,2	0,0
PRP	8,3	3,1	2,5
PRP	7,3	0,0	0,0
PRP	6,9	3,2	0,0
PRP	7,1	0,0	0,0

PRP	8,4	5,0	5,8
PRP	8,9		0,0
PRP	8,1	4,8	7,5
PRP	10,0	9,2	6,3
PRP	9,1	7,2	0,0
PRP	4,9	3,2	0,0
PRP	5,0	0,0	0,0
PRP	4,9	3,8	0,0
PRP	8,9		0,0
PRP	8,3	7,8	0,0
PRP	2,8	3,3	0,0
PRP	4,3	2,1	0,0
PRP	9,6	3,9	0,0
PRP	8,3		0,0
Tratamento	US T0	US T6s	US T6m
Placebo	7,0	3,9	4,0
Placebo	5,0	4,0	3,8
Placebo	7,2	8,1	5,2
Placebo	7,0	5,5	7,0
Placebo	5,4	9,6	0,0

Placebo	6,2		0,0
Placebo	4,2	5,1	2,3
Placebo	7,3	5,2	3,6
Placebo	7,4	6,8	8,9
Placebo	7,0	7,6	7,6
Placebo	5,8	3,0	2,3
Placebo	5,8		0,0
Placebo	9,7	6,9	5,0
Placebo	5,1	3,9	11,0
Placebo	6,1	6,9	

4.2.1 Questionário WORC

Todos os pacientes responderam ao questionário WORC nos tempos T0, T6s (seis semanas) e T6m (6 meses).

No Grupo B (PRP), analisamos a evolução da melhora do escore WORC, e encontramos uma diferença positiva significativa nos tempos T0 - T6s e T0 - T6m, porém não foi possível encontrar diferença entre os tempos T6s - T6m [T0 - T6s: p value < 0.0001 (c/ diferença), T0 - T6m: p value < 0.0001 (c/ diferença), T6s --T6m: p value = 0.6974 (s/ diferença)]. Os dados colhidos demonstram uma melhora significativa no escore nas 6 primeiras semanas após o tratamento, que se manteve em 6 meses.

No Grupo A (Placebo), analisamos a evolução da melhora do escore WORC e encontramos uma diferença significativa nos tempos T0-T6s e T0-T6m, porém não foi possível encontrar diferença entre os tempos T6 s – T6m. [T0 – T6s: p value = 0.0034 (c/ diferença), T0 – T6m: p value = 0.0157 (c/ diferença), T6s – T6m: p value = 0.5336 (s/ diferença)].

Os dados colhidos demonstram uma melhora significativa no escore WORC nas 6 primeiras semanas após o tratamento em ambos os grupos, que se manteve em 6 meses.

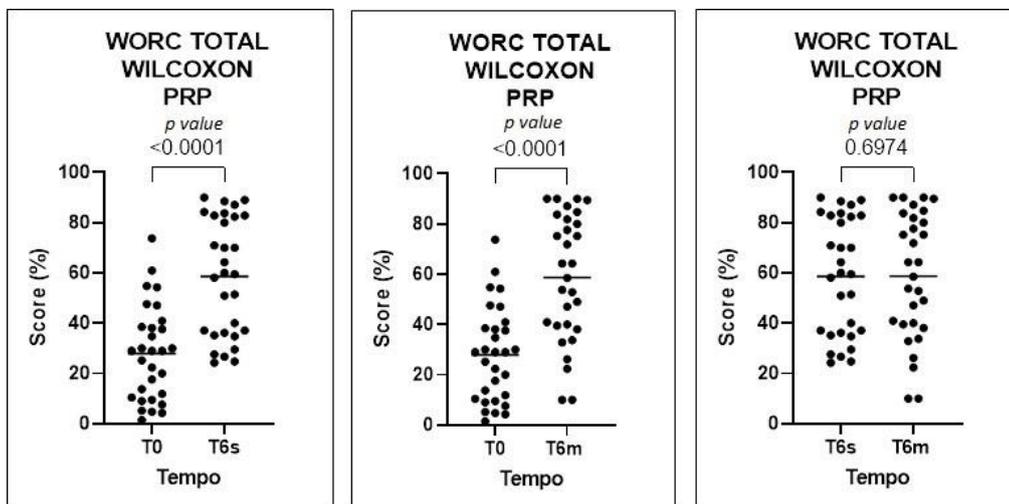


Gráfico 2 – Análise estatística, através do teste de Wilcoxon, dos resultados obtidos dos questionários WORC (Grupo B) nos diferentes tempos do estudo. $p > 0.05$ foi considerado não haver diferença estatística significativa.

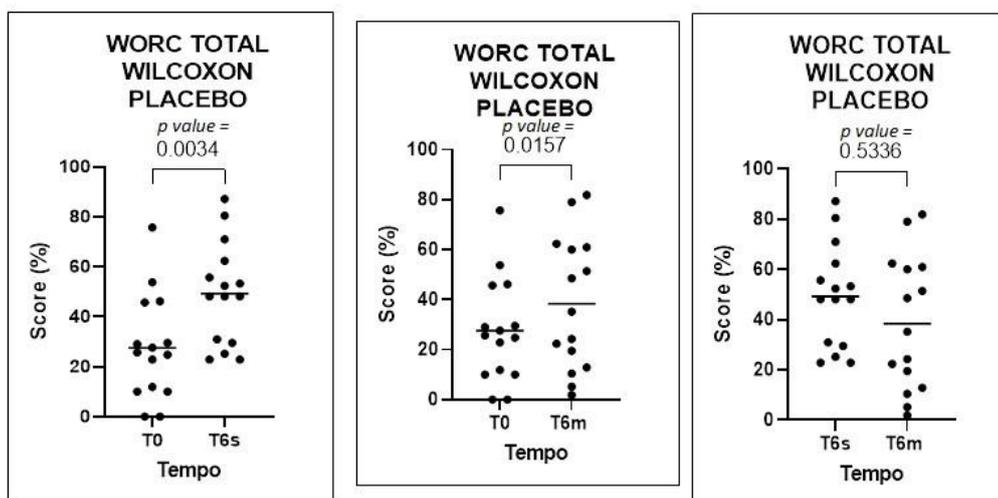


Gráfico 3 - Análise estatística, através do teste de Wilcoxon, dos resultados obtidos dos questionários WORC (Grupo A) nos diferentes tempos do estudo. $p > 0.05$ foi considerado não haver diferença estatística significativa.

4.2.2 Porcentagem simples de melhora do questionário WORC

A porcentagem de melhora do Grupo B foi superior ao Grupo A, com melhora de 30,7 % no tempo T0 – T6s, e 30,7% no tempo T0-T6m no grupo B (PRP); e 21.7 % no tempo T0 – T6s e 10.9 % no tempo T0 – T6m no Grupo A (Placebo).

Os dados demonstraram uma melhora utilizando porcentagem simples do escore WORC, superior no Grupo B, que se manteve em 6 meses, em comparação a uma melhora mais discreta no Grupo A, diminuída quando se compara 6 semanas e 6 meses.

4.2.3 Melhora clínica significativa

Wessel e colaboradores, normatizaram a responsividade do escore WORC para as patologias do MR, e sugerem que a melhora clínica significativa nos tratamentos medidos pelo questionário, precisam ser maiores que 35 pontos (203).

Sob esta ótica, identificamos os resultados, e verificamos que os pacientes que receberam PRP e melhoraram mais que 35 pontos no questionário WORC foram: no tempo T0 – T6s, 12 de 30 articulações (40%); tempo T0 – T6m, 14 de 30 articulações (47%). Nos pacientes que receberam Placebo e melhoraram mais que 35 pontos no WORC tivemos no tempo T0 – T6s, 5 de 15 articulações (33,3%); no tempo T0 – T6m, 2 de 15 articulações (13%). Analisamos os dados também quanto ao tamanho de efeito A_w , e encontramos uma superioridade médio (0,66) favorável ao grupo PRP no tempo T 6s e grande (0,75) no T6m.

Os dados colhidos demonstram uma superioridade no Grupo B (PRP) em relação ao Grupo A (placebo) na melhora clínica significativa no escore WORC. No Grupo B (PRP) nos tempos T6s e T6m, houve uma melhora continua, enquanto no Grupo A (placebo), houve uma melhora no T6s, que diminui no T6m.

4.2.4 Comparação do escore WORC entre os grupos

Quando comparamos os dois grupos (A e B), não encontramos diferença significativa no escore WORC no tempo T0, p value = 0.7796 (s/ diferença), e no tempo T6s, p value = 0.1624 (s/ diferença); porém encontramos uma diferença significativa no tempo T6m favorável ao Grupo B (PRP), p value = 0.0199 (c/ diferença).

Os dados colhidos mostram que o tratamento com PRP apresenta uma superioridade quanto ao escore WORC em 6 meses, mas não em 6 semanas, quando utilizamos o teste de Mann-Whitney.

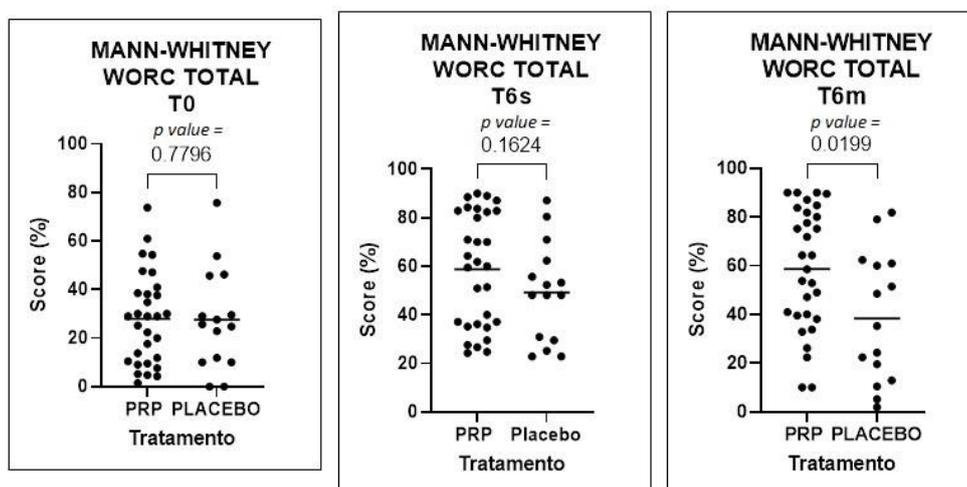


Gráfico 4 - Análise estatística comparando, através do teste de MannWhitney, os resultados obtidos das respostas dos questionários WORC, dos grupos A e B, no mesmo tempo do estudo. $p > 0.05$ foi considerado não haver diferença estatística significativa.

4.2.5 Tamanho de efeito

Na comparação dos resultados do escore WORC entre os Grupos A e B, utilizando a ferramenta Aw, encontramos no tempo T0 um efeito irrisório, igual a 0,53; no tempo T6s um efeito pequeno favorável ao Grupo B (PRP) igual a 0,63; e no tempo T6m um efeito grande favorável ao Grupo B (PRP) igual a 0,72. Lembrando que os valores de referência Aw são; pequeno: 0.56 – 0.63, médio: 0.64 – 0.70 e grande: 0.71 – 1.0.

Os dados colhidos demonstram uma superioridade no tamanho do efeito (Aw) no tratamento do Grupo B (PRP) em relação ao Grupo A (placebo) nos tempos T6s e T6m, graduados em pequeno e grande, respectivamente.

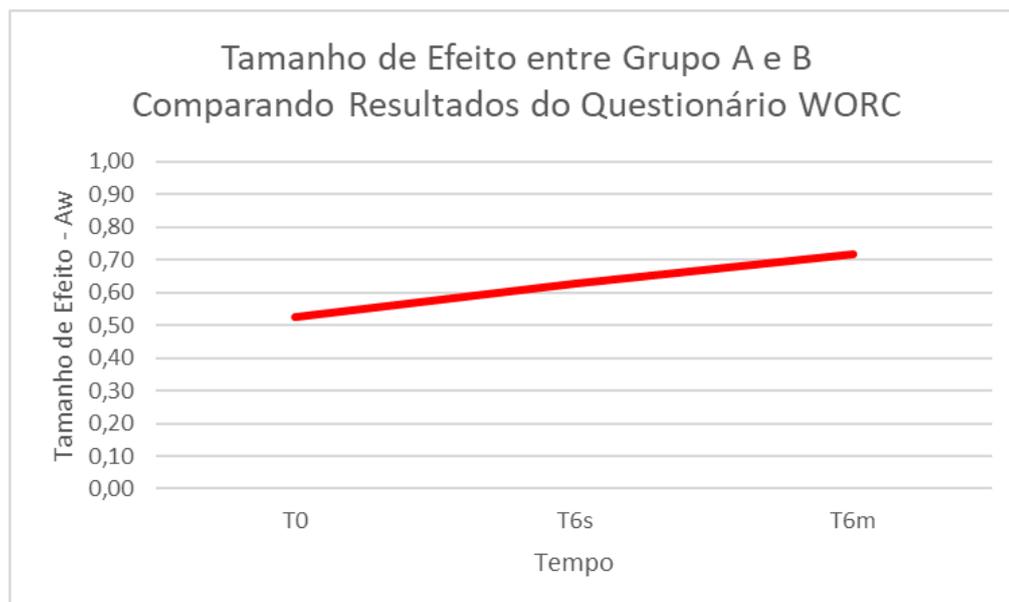


Gráfico 5 – Gráfico indicando o aumento do tamanho de efeito (Aw), comparando os resultados obtidos das respostas dos questionários WORC dos grupos A e B, nos diferentes tempos do estudo. Sendo de 0,56 – 0,63 um tamanho de efeito pequeno, 0,64 – 0,70 um tamanho de efeito médio e 0,71 – 1,00 um tamanho de efeito grande.

4.3 Medida do tamanho da rotura do TS pelo US

4.3.1 Avaliação da medida da rotura por US em cada grupo nos tempos

No Grupo B (PRP), analisamos a evolução do tamanho da rotura do tendão, e encontramos uma diferença positiva significativa, com diminuição da lesão, nos tempos T0-T6s, T0-T6m e T6s-T6m; T0 – T6s: p value < 0.0001 (c/ diferença), T0 – T6m: p value < 0.0001 (c/ diferença) e T6s – T6m: p value = 0.0015 (c/ diferença).

Os dados colhidos demonstram uma diminuição significativa no tamanho das roturas no Grupo B (PRP) nas 6 primeiras semanas após o tratamento, mais relevante após 6 meses.

No Grupo A (Placebo), não demonstramos uma diferença significativa no tamanho da rotura do tendão nos tempos T0-T6s e no T6s-T6m; porém foi possível encontrar diferença significativa entre os tempos T0 – T6m; T0 – T6s: p value = 0.1953 (s/ diferença), T0 – T6m: p value = 0.0398 (c/ diferença) e T6s – T6m: p value = 0.3652 (s/ diferença).

Os dados demonstram que houve uma redução significativa no tamanho da rotura do TS no Grupo B (PRP), e que foi mais expressiva em 6 meses. Por outro lado, não houve uma redução significativa no Grupo A (placebo) nas 6 primeiras semanas após o tratamento, mas houve uma redução significativa em 6 meses. Os valores de p no grupo A (placebo) nas três fases foi superior ao p calculado para o Grupo B (PRP).

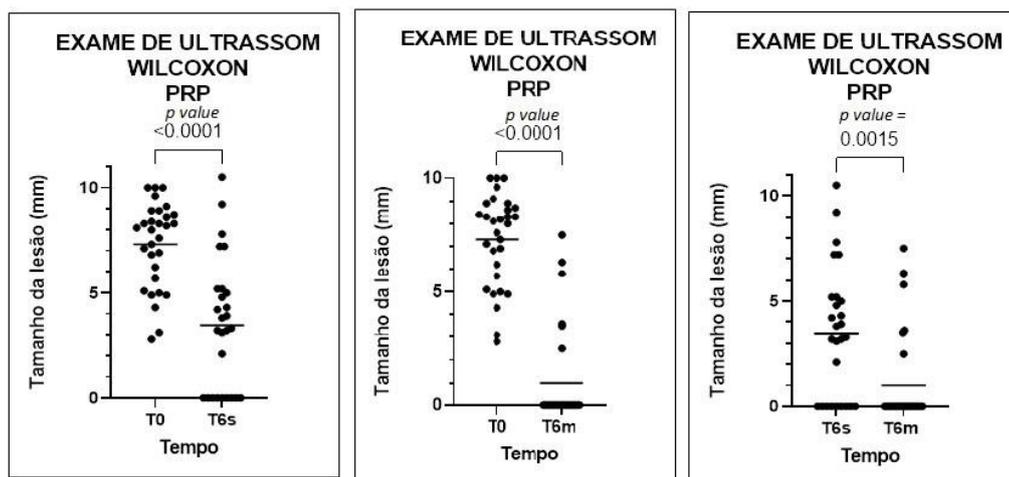


Gráfico 6 – Análise estatística, através do teste de Wilcoxon, dos resultados obtidos dos exames de US (Grupo B) nos diferentes tempos do estudo. $p > 0.05$ foi considerado não haver diferença estatística significativa.

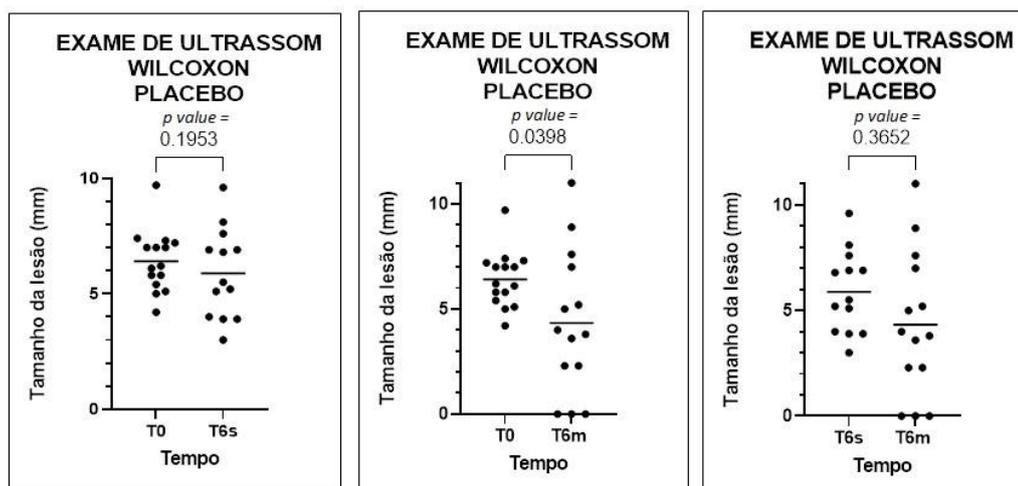


Gráfico 7 - Análise estatística, através do teste de Wilcoxon, dos resultados obtidos dos exames de US (Grupo A) nos diferentes tempos do estudo. $p > 0.05$ foi considerado não haver diferença estatística significativa.

4.3.2 Porcentagem simples da diferença do tamanho da rotura nos grupos

No Grupo B (PRP), demonstramos uma redução geral no tamanho da rotura nos tempos T0 – T6s (53.5 %), e T0 – T6m (87.3%).

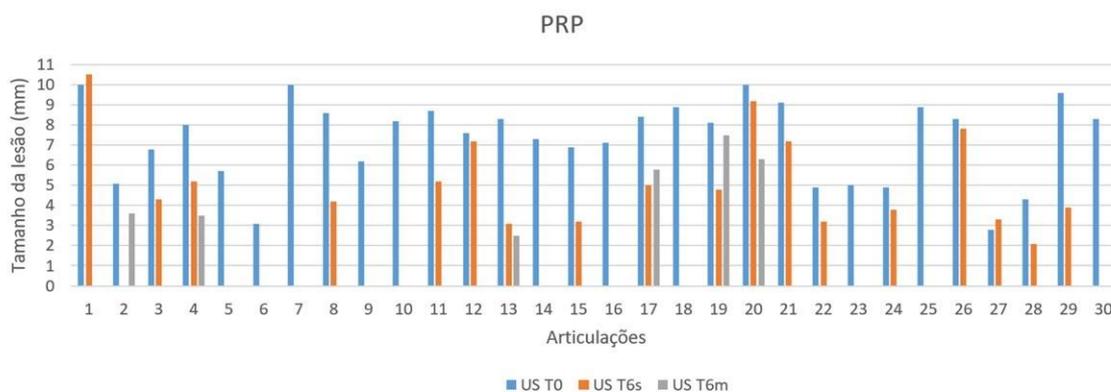


Gráfico 8 - Tamanho da rotura do TS nos tempos T0, T6s e T6m, no Grupo PRP. No Grupo A (placebo) também encontramos uma redução geral no tamanho da rotura nos tempos T0 – T6s (6.9 %) e T0 – T6m (32.5%).

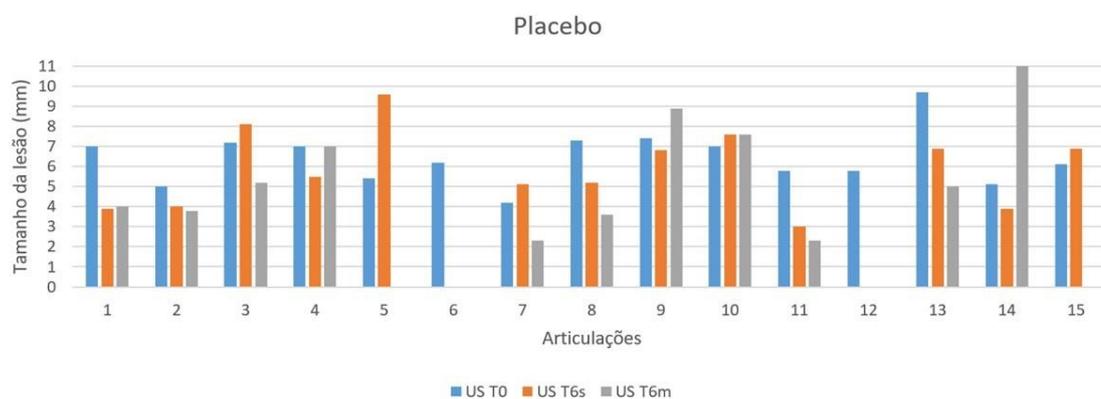


Gráfico 9 - Tamanho da rotura do TS nos tempos T0, T6s e T6m, no Grupo Placebo.

Os dados colhidos demonstram uma maior redução do tamanho da rotura do TS no Grupo B (PRP) em relação ao Grupo A (placebo), embora em ambos os grupos tenha ocorrido uma diminuição.

4.3.3 Comparação do tamanho da rotura entre os grupos durante o tratamento

Quando comparamos os dois grupos (A e B), não encontramos diferença estatística no tempo T0, p value = 0.0754 (s/ diferença); a diferença foi significativa nos tempos; T6s, p value = 0.0119 (c/ diferença) e T6m: p value = 0.0002 (c/ diferença).

Os dados colhidos mostram que o tratamento com PRP apresenta uma superioridade quanto diminuição do tamanho da rotura do TS em 6 semanas e 6 meses.

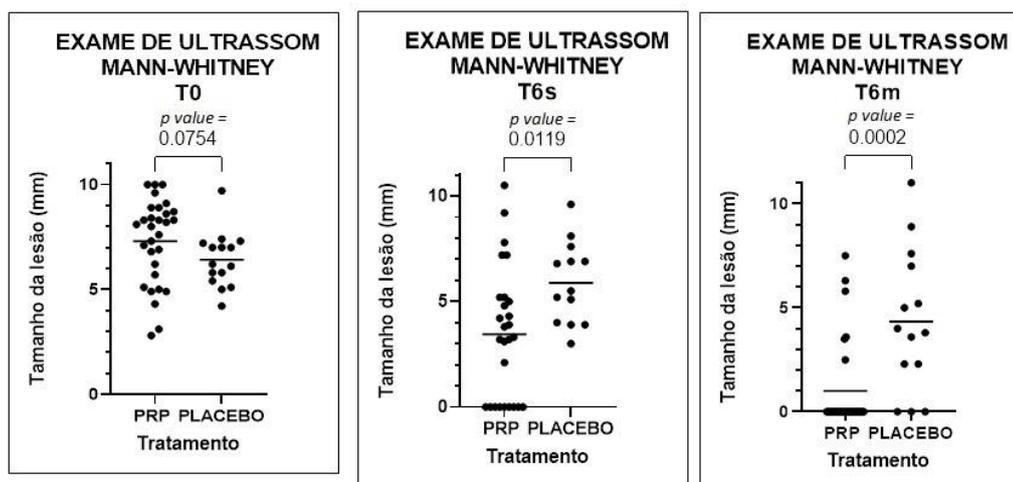


Gráfico 10 - Análise estatística comparando, através do teste de MannWhitney, os resultados obtidos dos exames de US dos grupos A e B, no mesmo tempo do estudo. $p > 0.05$ foi considerado não haver diferença estatística significativa.

4.3.4 Tamanho de efeito

Na comparação dos resultados da diminuição do tamanho da rotura do TS entre os grupos A e B, utilizando a ferramenta Aw, encontramos que nos tempos T0, o efeito foi irrisório (0,31), T6s médio (0,68) e T6m grande (0,80). O efeito foi favorável ao Grupo B (PRP). Lembrando que os valores de referência Aw são; pequeno: 0.56 – 0.63, médio: 0.64 – 0.70 e grande: 0.71 – 1.0.

Os dados colhidos demonstram uma superioridade no tamanho do efeito (Aw) no tratamento do Grupo B (PRP) em relação ao Grupo A (placebo) nos tempos T6s e T6m, graduados em médio e grande, respectivamente, com redução do tamanho da rotura do TS.

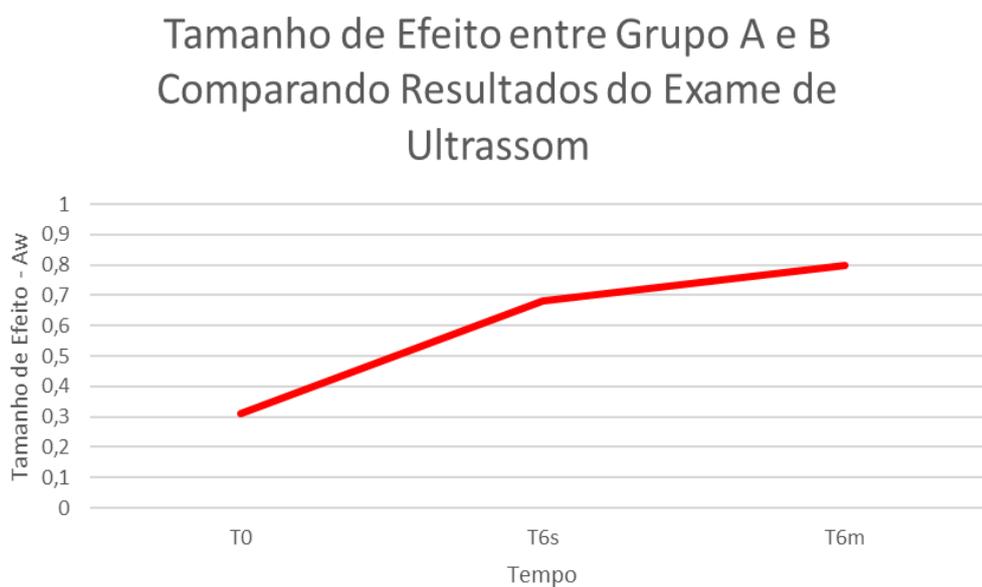


Gráfico 11- Gráfico indicando o aumento do tamanho de efeito (Aw), comparando os resultados obtidos dos exames de US dos grupos A e B, nos diferentes tempos do estudo. Sendo de 0,56 – 0,63 um tamanho de efeito pequeno, 0,64 – 0,70 um tamanho de efeito médio e 0,71 – 1,00 um tamanho de efeito grande.

4.3.5 Cicatrização completa da rotura do TS

Interessantemente, no grupo B (PRP), de 30 articulações tratadas, encontramos 23 cicatrizações totais da rotura no tempo 6 meses, com uma taxa de sucesso para o desaparecimento da lesão de 79,3%. No grupo A (placebo), apesar da cicatrização total ter sido observada, ocorreu apenas em 3 das 15 articulações tratadas, com uma taxa de desaparecimento total da rotura de 21,4 %. Estes dados demonstram que a cicatrização total da rotura parcial do TS, empregando-se as técnicas deste estudo, é superior quando associado o PRP à barbotagem guiado por US (Figura 13). Esta tendência começou a ocorrer já no tempo de 6 semanas no Grupo B (PRP), pois das 27 articulações, 9 (33,3%) cicatrizaram completamente; enquanto,

no grupo A (placebo) no tempo de 6 semanas, nenhuma rotura estava cicatrizada completamente. Quanto ao aumento no tamanho da rotura no período de 6 meses, nenhuma rotura aumentou de tamanho no grupo B (PRP) em 29 articulações estudadas; porém, no grupo A (placebo), para o mesmo tempo de seguimento, de 14 roturas estudadas, 3 (21,4%) aumentaram o tamanho.

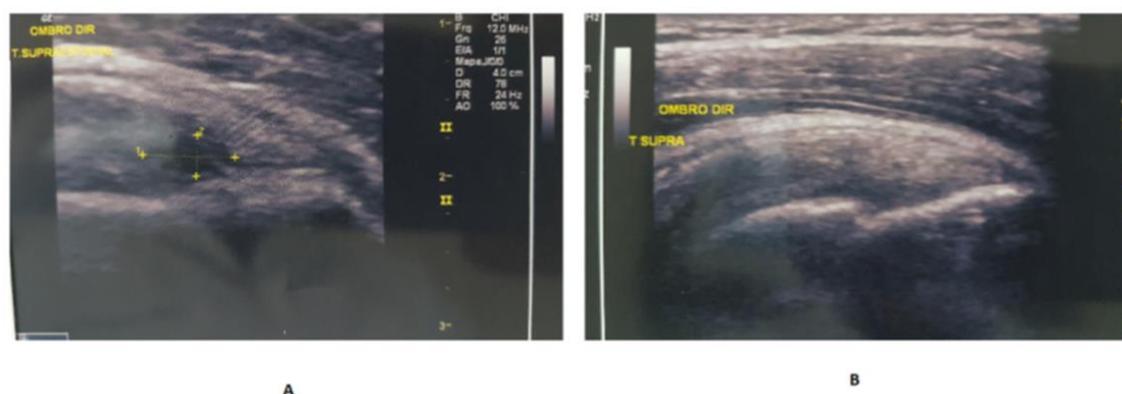


Figura 13 – A: Rotura do tendão supraespinhal. B: Cicatrização completa da rotura (do autor).

4.4 Complicações e efeitos colaterais

Não foi detectado nenhum efeito colateral ou complicações com os procedimentos realizados, além do desconforto considerado leve nas primeiras 48 horas após o tratamento, que cederam com o uso de crioterapia por 48 horas.

5. DISCUSSÃO

Nosso trabalho é o primeiro estudo randomizado, prospectivo, duplo cego e controlado para analisar a técnica de agulhamento associado ou não ao PRP para o tratamento das roturas parciais do TS, além de analisar os efeitos do PRP, quando comparado ao placebo.

Nosso estudo demonstra que ambas as técnicas, agulhamento e PRP, ou agulhamento e placebo, resultam em benefícios clínicos, e na redução do tamanho da rotura do tendão, com superioridade favorável à associação com PRP.

5.1 Discussão dos resultados e comparação com a literatura prévia

Poucos trabalhos publicados até o momento, mostram evidências científicas quanto a redução do tamanho da RPMR, e melhora clínica significativa com o tratamento de PRP.

Em 2018, Kim e colaboradores analisaram 24 indivíduos com RPMR, confrontando a progressão clínica da ruptura do MR quando tratados com exercícios ou com uma injeção intralesional de BMAC combinado com PRP, com o auxílio de ultrassonografia. Metade dos pacientes (12) recebeu a injeção de BMAC-PRP e foi instruída a evitar fisioterapia, enquanto o grupo controle, composto por outros 12 pacientes, foi encaminhado para realizar exercícios para o MR durante um trimestre. Os achados indicaram que a intervenção com BMAC-PRP proporcionou uma melhora na dor e na funcionalidade do ombro para os indivíduos com RPMR. Contudo, não houve redução considerável no tamanho da ruptura ao comparar com o grupo controle após 3 semanas ou 3 meses. O estudo possui algumas restrições, como a falta de randomização, o método de aplicação das injeções e a presença potencialmente nociva de leucócitos tanto no BMAC quanto no PRP usado (195).

Pesquisas em animais sugerem que injeções intratendinosas de corticosteroide podem comprometer as características biomecânicas dos tendões (204,205). É possível que um efeito similar aconteça com injeções intralesionais de PRP. Uma pesquisa realizada por Wilson e sua equipe buscou entender os impactos de injeções intratendíneas de PRP. No primeiro segmento da pesquisa, 18 tendões extensores de cordeiros foram submetidos a injeção de PRP tingido com azul de

metileno, apenas azul de metileno ou apenas uma fenestração. Posteriormente, avaliou-se o volume retido da substância injetada e sua distribuição e morfologia no tendão sob microscopia. Na sequência da pesquisa, 18 tendões flexores de porcos foram classificados em grupos: controle, fenestração ou injeção salina. Para cada tendão, determinou-se o Módulo de Young sob uma tensão de 0-4%. A solução intratendínea permaneceu no tendão, e a variação entre os grupos PRP e PRP/AM não mostrou relevância estatística ($p = 0,78$). A disseminação intratendínea da solução injetável dentro do tendão ocorreu principalmente na direção de proximal para distal, com pouquíssima penetração transversal. As injeções intratendíneas resultaram em interrupção da morfologia microscópica (por exemplo, separação e desorganização dos feixes de colágeno e distribuição celular). Não houve diferenças no Módulo de Young entre os tendões fenestrados e controle, demonstrando que as injeções intratendíneas de PRP são retidas dentro do tendão e se distribuem principalmente longitudinalmente com disseminação transversal mínima, e que as injeções intratendíneas podem alterar a morfologia e a mecânica do tendão, indicando a injeção intralesional como potencial causa de rotura do tendão, enquanto apenas a fenestração não altera as suas propriedades mecânicas (101).

Quanto à necessidade da injeção intralesional para a entrega da droga terapêutica, parece não ter amparo na literatura atual, ou mesmo desde 1980, quando Lundborg et al., estudaram em modelo animal a nutrição do tendão, e concluíram que o principal mecanismo de transporte de soluções para dentro do tendão é a difusão passiva, e não a nutrição arterial, ressaltando a importância da manutenção da membrana sinovial como produtora de nutrientes e a capacidade de entrega de substância solúveis para dentro do tendão a partir do líquido peritendinoso (206).

Um aspecto que pode ter comprometido os resultados positivos no processo de cicatrização das rupturas dos TS na pesquisa de Kim é a presença de leucócitos na substância injetada. A tolerância ao leucócito, para se obter uma maior quantidade de plaquetas no preparado para efeito nas tendinopatias, também não tem guarida na literatura atual. Boswell et al., analisaram diferentes formulações de PRP quanto ao número de plaquetas e leucócitos, e sugerem que a redução de leucócitos para minimizar a sinalização catabólica parece ser mais importante do que o aumento de plaquetas, em um esforço para maximizar a sinalização anabólica. Além disso, foi demonstrado um limiar biológico máximo de benefício em relação ao número de

plaquetas além do qual aumentos adicionais na concentração de plaquetas não resultaram em uma maior regulação anabólica. Por isso, as investigações in vivo que documentam o uso de plaquetas para o tratamento da tendinopatia justificam-se, bem como a caracterização in vitro do produto PRP ideal para o tratamento da tendinopatia e outras aplicações musculoesqueléticas (207).

Cross et al., estudaram a melhor formulação de PRP para o tratamento da tendinopatia do TS, através de culturas de espécimes de biópsia retirados da porção lateral dos TS rompidos cronicamente, após exposição rotineira da articulação glenoumeral de 20 pacientes entre as idades de 60 e 80 anos, que realizaram artroplastia reversa do ombro. Nas culturas adicionaram PRP rico em leucócitos ou PRP pobre em leucócitos. Quantificaram Fator de transformação de crescimento b – 1 (TGFb-1), interleucina-1b (IL-1b), concentrações do antagonista do receptor da interleucina-1 (IL-1Ra), da interleucina-6 (IL-6), da interleucina-8 (IL-8) e da metaloproteinase-9 da matriz (MMP-9). As medidas foram aferidas pelo método de imunoabsorção enzimática após 96 horas de cultura. A expressão de RNA mensageiro no tendão de colágeno tipo I (COL1A1), colágeno tipo III (COL3A1), matriz oligomérica de cartilagem proteína (COMP), MMP-9, MMP-13 e IL-1b foi medida com reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real. O PRP pobre em leucócitos promoveu a síntese normal da matriz de colágeno e diminuiu as citocinas associadas à degradação da matriz e inflamação em maior extensão do que o PRP rico em leucócitos em tendões moderadamente degenerativos; e o PRP pobre em leucócitos pode promover a cicatrização em tendões moderadamente degenerativos do MR (208).

Rha et al., em um estudo randomizado, cego para o paciente e aberto para o aplicador da terapia, avaliou 39 pacientes com tendinose ou rotura parcial do TS menores que 1 cm no eixo longitudinal em ultrassonografia do ombro. Vinte pacientes receberam dois procedimentos com agulhamento guiado por US associado ao PRP intralesional ou não (não foi identificado quais indivíduos receberam o PRP intralesional ou perilesional), com intervalo de 4 semanas.

Dezenove pacientes receberam o mesmo tratamento, porém sem a associação de PRP. O trabalho demonstrou que a técnica de agulhamento associado ao PRP guiado por US diminui ou cicatriza a RPMR. Porém o objetivo do estudo foi a avaliação da melhora da tendinopatia, e apenas em alguns indivíduos (N=15) tratados.

Também foi identificado uma rotura parcial, dos quais 2 que receberam PRP foram diagnosticados por US com cicatrização da rotura, em 6 meses pós-tratamento (28).

A cicatrização da RPMR com o uso de PRP, já foi estudada por Cai et al., em um trabalho randomizado, duplo cego que avaliou a melhora clínica e de imagem em pacientes com idade inferior a 55 anos. O tratamento em 4 grupos de 50 pacientes foi a injeção subacromial de PRP ou Ácido Hialurônico, PRP e Ácido Hialurônico, ou Soro Fisiológico. Os resultados demonstraram que os grupos que receberam PRP ou a associação de PRP e Ácido Hialurônico, obtiveram melhores resultados clínicos em 1 ano, além de diminuição significativa do tamanho das lesões. O estudo foi realizado utilizando a RM de 3 Tesla como parâmetro de imagem (157). A RM é um exame caro e muitas vezes proibitivo na realidade brasileira, e a sua efetividade em relação ao US ainda não é consenso na literatura para a avaliação da rotura do TS. Fotiadou et al. (209) afirmaram que a detecção de roturas de espessura total do TS, foi de 98% e 100% para US e RM, respectivamente; enquanto a precisão na detecção de roturas de espessura parcial bursal ou articular foi de 87% e 90% para US e imagem de RM, respectivamente. Jesus et al. (94), afirmaram que não há diferença estatisticamente significativa entre as sensibilidades e especificidades da RM versus US no diagnóstico das roturas total ou parcial do TS ($p > 0,05$). Além disso, Vlychou et al., avaliaram o desempenho diagnóstico de US e RM com correlação cirúrgica nas roturas parciais sintomáticas do MR, e concluíram que a imagem de US pode ser considerada igualmente eficaz na detecção das roturas parciais do MR em comparação com a RM, particularmente localizadas na área do tendão supraespinhal, onde não foi encontrada diferença significativa entre o desempenho diagnóstico do US e da RM ($p > 0,05$). A RM pode ser reservada para casos duvidosos ou complexos, nos quais o delineamento das estruturas adjacentes é obrigatório antes da intervenção cirúrgica (91). A crítica a ser feita contra a argumentação favorável ao uso de US, poderia ser que a RM utilizada no trabalho de Cai, foi uma máquina de 3 Tesla, mais potente que a maior parte das máquinas avaliadas nos estudos que mostram a similaridade de eficiência dos métodos, citados anteriormente; porém em 2015 Fisher et al., utilizando ferramentas estatísticas específicas para comparação de interpretações, o Kappa de Coehn e o teste de McNemar, avaliaram a precisão do US a RM 3 Tesla para a detecção de patologias do MR e do tendão longo do bíceps antes da artroplastia, e concluíram que a detecção por US da integridade do MR e do tendão do bíceps é

comparável à RM, que deve ser preferido apenas em casos de revisão (210). O uso da RM no trabalho é meritoso, porém a falta de inclusão do US como parâmetro de imagem, impede a comparação de resultados com trabalhos como o nosso, efetuados com imagem por US. Outra característica do estudo que chama a atenção, é o critério de exclusão de pacientes com idade acima de 55 anos, haja visto que a maior prevalência da doença é exatamente acima dos 60 anos (211).

Finalmente no trabalho, as injeções são realizadas no espaço subacromial, sem a perfuração do tendão. Astrom e Rausing em 1995 (212), numa pesquisa de histopatologia em tendinopatia crônicas do tendão de Aquiles, descobriram que roturas parciais estavam sempre rodeadas por um tecido não inflamatório, mas degenerado (tendinose), que seria o gerador da doença, indicando que roturas parciais não são uma entidade independente, mas uma complicação da tendinose. A fenestração do tendão tem sido considerado um tratamento válido para estas condições, e apesar da literatura embasar a indicação, pouco se sabe sobre as associações com a técnica, como o PRP e não se conhecia se esses outros procedimentos percutâneos têm qualquer benefício em relação à fenestração de tendão guiada por US isolada (160), ou se a fenestração tivesse sido realizada, qual seria a sua real contribuição na melhora da patologia.

Em 2020, Giovannetti et al. (213), em uma revisão sistemática da literatura compararam as injeções de corticosteroides a outras drogas no tratamento de roturas parciais do MR, com foco na eficácia desta modalidade terapêutica em termos de dor e funcionalidade do ombro, e concluíram que nenhuma das técnicas prevalece indiscutivelmente das outras. De qualquer forma, o tratamento de RPMR com injeções de PRP parece levar a resultados significativamente melhores em termos de dor e função do ombro no longo prazo de acompanhamento. Importante considerar que no acompanhamento de curto e médio prazo, as injeções de PRP foram superiores apenas em termos da função do ombro. Eles encontraram diferença significativa ($p < 0.05$) apenas no Simple Shoulder Test (SST), e não encontraram no WORC, porém dos 9 trabalhos avaliados, apenas 3 estudaram o PRP, e todos comparando com o corticoide. Em 2 estudos clínicos randomizados controlados, apenas 1 avaliou a escala de WORC, que foi o trabalho Sari et al. (214), comparando as injeções de PRP, corticoide e proloterapia, e concluíram que em pacientes com RPMR, a injeção de corticosteroide fornece alívio de curto prazo para a dor, função e qualidade de vida,

enquanto a injeção de PRP funciona para o bem estar a longo prazo. Por outro lado, Kwong et al. (29), em um trabalho randomizado duplo cego, avaliaram a eficácia dos tratamentos de injeções guiadas por US de PRP pobre em leucócitos ou corticoide, e concluíram que as injeções de PRP produzem um melhor resultado nos escores de WORC e VAS no curto prazo (3 meses), com resultados semelhantes em 1 ano. A cicatrização ou diminuição do tamanho das roturas não foi avaliado, apenas as progressões para a rotura total do tendão, mas com números inexpressivos.

Em 2020, nosso grupo de trabalho publicou uma série de casos, com 27 RPMR, tratados com barbotagem e injeção de PRP pobre em leucócitos perilesionais guiados por ultrassom, e concluíram que o tratamento pode aumentar a taxa de cura da lesão e melhorar a dor e a função do ombro significativamente. A recuperação das lesões foi avaliada através de ultrassonografia em todas as 27 rupturas identificadas. Destas, 21 apresentaram recuperação total, 4 tiveram uma redução no tamanho da lesão, e 1 permaneceu com o mesmo tamanho. Adicionalmente, houve uma melhora notável na avaliação clínica, conforme indicado pelas respostas ao questionário WORC. O estudo não contemplou a comparação com um grupo controle e apenas parte dos indivíduos estudados tiveram seus exames de US para constatar a diminuição da lesão realizada por ultrassonografista independente (215).

Em nossa pesquisa, analisamos de forma prospectiva 45 articulações acometidas por RPMR. Do total, 30 foram submetidas ao tratamento com agulhamento combinado com PRP, enquanto 15 receberam agulhamento acompanhado de Soro Fisiológico 0,9%. A formulação do PRP utilizado foi pobre em leucócitos, e a entrega do líquido para o tratamento foi perilesional, guiado por US. Na análise dos resultados, traçamos um paralelismo entre a melhora da dor e função do ombro medido pelo escore WORC, e a medida por US da diminuição da rotura, ou cicatrização total do TS com o tratamento.

Os resultados demonstraram uma melhora significativa no questionário de WORC. O escore WORC é altamente confiável, e estudos de adaptação transcultural foram realizados, e não apresentaram problemas de conteúdo ou linguagem. O WORC mostrou confiabilidade (coeficiente de correlação intraclasse = 0,96), validade (alta correlação com o escore Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand - DASH) e responsividade (média de resposta padronizada = 1,54). As conclusões do estudo da capacidade psicométrica e funcional do WORC, indicam que ele pode ser usado para

avaliar o comprometimento funcional em pacientes com transtornos do MR (216). Além disso, o escore WORC também tem uma média de resposta padronizada “standardized response mean” (SRM) > 1,3 (216).

Quanto à validação, o escore WORC mostrou estar altamente correlacionado com o questionário DASH ($r = 0,78$), e moderadamente correlacionado com o SF-36 ($r = 0,68$) (216).

A responsividade, ou capacidade de resposta pode ser melhor compreendida como a capacidade de um instrumento de detectar alterações clinicamente importantes (216). Quando comparado a outros questionários de membros superiores (DASH, Upper Extremity Functional Index - UEFI) ou questionários específicos para ombro (Shoulder Pain and Disability Index - SPADI, American Shoulder and Elbow Surgeons Score - ASES, Simple Shoulder Test - SST), o escore WORC sistematicamente demonstrou maior responsividade entre indivíduos com tendinopatia de MR, e tem a capacidade de mostrar uma Diferença Mínima Clinicamente Importante (DMCI) (216-218).

O escore WORC é usado em pesquisas (219) e já foi traduzido para o francês canadense (216), alemão (220), iraniano (221), norueguês (222), português brasileiro (223) e turco (224). Devido à sua adaptabilidade linguística, esta ferramenta é altamente recomendada para pesquisas e análises em um contexto internacional.

No nosso estudo analisamos o questionário de WORC utilizando o teste de Wilcoxon nas 6 primeiras semanas após o tratamento em ambos os grupos e em 6 meses, porém o valor de p nas duas primeiras fases do Grupo A (placebo) foi superior ao p calculado para o Grupo B (PRP). Adicionalmente, evidenciamos uma predominância nos resultados do Grupo B (PRP) que se sustentou por meio ano, contrastando com um avanço mais sutil no Grupo A (placebo), que se atenuou ao longo dos 6 meses. Isso foi avaliado utilizando a percentagem direta do questionário WORC, no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa para $p = 0,05$. Wessel e colaboradores estabeleceram padrões de resposta do questionário WORC para condições relacionadas ao MR e indicam que avanços clínicos relevantes, quando avaliados por este instrumento, devem exceder 35 pontos (203). Nos nossos resultados, verificamos que os pacientes que receberam PRP e melhoraram mais que 35 pontos no questionário WORC foram; no tempo T0 – T6s, 12 de 30 articulações (40%); tempo T0 – T6m, 14 de 30 articulações (47%). Nos pacientes que receberam

Placebo e melhoraram mais que 35 pontos no WORC tivemos no tempo T0 – T6s, 5 de 15 articulações (33,3%); no tempo T0 – T6m, 2 de 15 articulações (13%). Analisamos os dados também quanto ao tamanho de efeito A_w , e encontramos uma superioridade média (0,66) favorável ao grupo PRP no tempo T 6s e grande (0,75) no T6m.

Os dados colhidos demonstram uma superioridade no Grupo B (PRP) em relação ao Grupo A (placebo) na melhora clínica significativa no escore WORC. No Grupo B (PRP), observou-se uma melhora consistente nos períodos T6s e T6m. Por outro lado, o Grupo A (placebo) apresentou um avanço no T6s, que regrediu no T6m. Também analisamos as informações e identificamos que a magnitude do efeito (A_w) para o tratamento no Grupo B (PRP) foi superior quando comparado ao Grupo A (placebo) nos momentos T6s e T6m, sendo categorizados como pequeno e grande, respectivamente.

Estes resultados são muito robustos, uma vez que a ferramenta de métrica do tamanho do efeito A_w , se presta a medir o resultado do tratamento, quando existem violações de normalidade e homogeneidade, principalmente quando os N_s são diferentes. Os valores de referência da métrica A_w são; pequeno (0.56 – 0.63), médio (0.64 – 0.70) e grande (0.71 – 1.0).

Ao contrastar os desfechos entre os grupos PRP e placebo, percebemos que a intervenção com PRP revela uma marcante vantagem no escore WORC após 6 meses, e uma vantagem menor em 6 semanas. Essa análise sugere que, enquanto o agulhamento combinado com SF já oferece uma melhoria na dor e na função, a adição do PRP amplia a duração desse benefício, ao menos durante o período de 6 meses.

Quanto à diminuição do tamanho da RPMR, com o tratamento realizado pelas duas técnicas, os nossos resultados mostraram que houve uma redução significativa no tamanho da rotura do TS no Grupo B (PRP), e que essa redução se acentuou em 6 meses. Por outro lado, não houve uma redução significativa no Grupo A (placebo) nas 6 primeiras semanas após o tratamento, mas houve uma pequena redução em 6 meses, além de que os valores de p nas três fases foi superior ao p calculado para o Grupo B (PRP). Na medida da porcentagem simples de redução do tamanho da rotura, os resultados mostram que o tratamento com PRP apresenta uma

superioridade quanto a diminuição do tamanho da rotura do TS em 6 semanas e 6 meses, quando realizamos o teste de Mann-Whitney.

O tamanho do efeito das duas técnicas também foi analisado pela métrica Aw, e os resultados demonstram uma superioridade no tamanho do efeito (Aw) no tratamento do Grupo B (PRP) em relação ao Grupo A (placebo) nos tempos T6s e T6m, graduados em médio e grande respectivamente, quanto a redução do tamanho da rotura do TS.

Nossa pesquisa indica que há uma correlação entre a melhora da dor e da função, conforme avaliado pelo escore WORC, e a redução do tamanho da lesão no TS. Embora ambas as abordagens terapêuticas proporcionem desfechos positivos, a combinação com PRP oferece uma clara vantagem nos resultados.

Interessantemente, no grupo PRP, de 29 articulações estudadas, O aumento da rotura no grupo Placebo é o esperado, visto que a história natural da RPMR é o de não cicatrizar e progredir até mesmo para a rotura de espessura total, o que chama a atenção é o fato de não ocorrer nenhum aumento do tamanho da rotura no Grupo PRP, o que demonstra que além de um efeito proliferativo incitando a cicatrização, o PRP agiu também como um protetor contra a degeneração.

A relevância do nosso trabalho é o de apresentar um tratamento eficaz, seguro e acessível para uma patologia tão prevalente como a RPMR, cujos tratamentos atualmente não apresentam evidências robustas quanto ao sucesso e podem levar a indicação cirúrgica ou mesmo evoluir para a rotura total do TS, com consequências catastróficas para o ombro como a dor crônica, a diminuição da função e a artrose. Outra vantagem do tratamento que propomos, e que ele apenas estimula os meios naturais de cura, pois as RPMR tratadas apenas com agulhamento e SF como placebo obtiveram boa resposta de melhora da dor, função e cicatrização da rotura, inclusive com desaparecimento total de algumas lesões, o que é muito raro ou mesmo não ocorre espontaneamente. O que talvez explique este efeito é o mecanismo de analgesia por hiperestimulação de Melzack, e a regulação de fatores de transcrição relacionados a proliferação e diferenciação provocado pela fenestração e sangramento local. Os resultados foram muito melhores quando associamos o PRP, que também auxilia as vias naturais de regeneração, e é um potente analgésico nas tendinopatias, com poder regenerativo para estimular a proliferação e a diferenciação celular, através de seus fatores de crescimento em uma quantidade supra fisiológica.

Os resultados foram muito animadores e abrem uma nova janela de oportunidade no tratamento para a RPMR, mas, vale lembrar que a técnica empregada foi apenas a fenestração do tendão, sem a ação deletéria das injeções intralesionais, e este procedimento só pode ser realizado com técnica guiada por ultrassom e por médico com o devido treinamento.

Não foi detectado durante todo o tempo de seguimento do estudo nenhum efeito colateral ou complicações com os procedimentos realizados, além do desconforto considerado leve nas primeiras 48 horas após o tratamento, que cederam com o uso de crioterapia por 48 horas.

5.2 Limitações do estudo

No acompanhamento dos pacientes, por conta da pandemia COVID-19, perdemos alguns dados de exame de US; 3 exames de US não realizados no tempo T6s (6 semanas) no Grupo B - PRP, 2 exames de US não realizados no tempo T6s (6 semanas) no Grupo A-placebo, 1 exame de US não realizados no tempo T6m (6 meses) no Grupo B -PRP, e 1 exame de US não realizados no tempo T6m (6 meses) no Grupo A – placebo, porém este incidente não atrapalhou o cálculo por tempos, de acordo com o tamanho amostral e testes de significância descritos no trabalho.

Nosso estudo apresenta ainda outras limitações quanto aos grupos estudados, pois contamos apenas com dois grupos, um tratado com barbotagem e PRP e outro com barbotagem e SF 0,9 %. O ideal seria termos ainda outros grupos, sem barbotagem, ou sem nenhuma substância líquida injetada, ou sem ambos, uma vez que a melhora e diminuição do tamanho da RPMR pode ser espontânea, mas com taxas muito reduzidas.

6. CONCLUSÃO

Nossas conclusões foram que a técnica de barbotagem guiado por US associado ao PRP ou a SF 0,9% são tratamentos efetivos para a melhora clínica e diminuição do tamanho da RPMR, com superioridade do procedimento com PRP na melhora clínica em 6 meses, mas não em 6 semanas, e a associação de PRP à barbotagem apresenta uma superioridade quanto a redução do tamanho da rotura do MR em 6 semanas e 6 meses, chegando à cicatrização total da rotura em 6 meses, com uma taxa de 79,3%. As intervenções se mostraram seguras, sem registros de complicações ou reações adversas.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE E FINANCIAMENTO

Declaro que não houve conflito de interesses, e que o trabalho não recebeu qualquer financiamento público.

7. REFERÊNCIAS

1. Mueller AM, Rosso C, Entezari V, McKenzie B, Hasebroock A, Cereatti A, et al. The effect of supraspinatus tears on glenohumeral translations in passive pitching motion. *The American journal of sports medicine*. 2014; 42(10): p. 2455–2462.
2. Bassett RW, Browne AO, Morrey BF, An KN. Glenohumeral muscle force and moment mechanics in a position of shoulder instability. *Journal of biomechanics*. 1990; 23(5): p. 405–415.
3. Bigliani LU, Kelkar R, Flatow EL, Pollock RG, Mow VC. Glenohumeral stability. Biomechanical properties of passive and active stabilizers. *Clinical orthopaedics and related research*. 1996; 330: p. 13–30.
4. Blasier RB, Soslowsky LJ, Malicky DM, Palmer ML. Posterior glenohumeral subluxation: active and passive stabilization in a biomechanical model. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. 1997; 79(3): p. 433–440.
5. McMahon PJ, Debski RE, Thompson WO, Warner JJ, Fu FH, Woo SL. Shoulder muscle forces and tendon excursions during glenohumeral abduction in the scapular plane. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 1995; 4(3): p. 199–208.
6. Soslowsky LJ, Malicky DM, Blasier RB. Active and passive factors in inferior glenohumeral stabilization: a biomechanical model. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 1997; 6(4): p. 371–379.
7. Codman EA. *The Shoulder: Rupture of the Supraspinatus Tendon and Other Lesions in or about the Subacromial Bursa*. Thomas Todd Co. 1934.
8. NEER CS. Anterior acromioplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder: a preliminary report. *J Bone Joint Surg Am*. 1972; 54(1): p. 41-50.
9. NEER CS. Impingement lesions. *Clin Orthop Relat Res*. 1983; 173: p. 70-77.
10. DePalma AF. The classic. Recurrent dislocation of the shoulder joint. *Ann Surg*. 1950; 132: p. 1052-1065.

11. Hijioka A, Suzuki K, Nakamura T, Hojo. T. Degenerative change and rotator cuff tears. An anatomical study in 160 shoulders of 80 cadavers. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1993; 112(2): p. 61- 64.
12. Lohr JF, Uhthoff HK. The microvascular pattern of the supraspinatus tendon. *Clin Orthop Relat Res.* 1990 May; 254: p. 35- 38.
13. Lohr JF, Uhthoff HK. The pathogenesis of degenerative rotator cuff tears.. *Orthop Trans..* 1987; 11: p. 237.
14. Sher JS, Uribe JW, Posada A, Murphy BJ, Zlatkin MB. Abnormal findings on magnetic resonance images of asymptomatic shoulders.. *J Bone Joint Surg Am.* 1995; 77: p. 10-15.
15. Fukuda H. Partial-thickness rotator cuff tears: a modern view on Codman's classic. *J Shoulder Elb Surg.* 2000; 9(2): p. 163–168.
16. Connor PM, Banks D, Tyson A, Coumas J, D'Alessandro D. Magnetic resonance imaging of the asymptomatic shoulder of overhead athletes: a 5-year follow-up study. *Am J Sports Med.* 2003; 31(5): p. 724–727.
17. Matava MJ, Purcell DB, Rudzki JR. Partial-Thickness Rotator Cuff Tears. *Am J Sports Med.* 2005; 33(9): p. 1405 - 1417.
18. Yamanaka K, Fukuda H. Pathologic studies of the supraspinatus tendon with reference to incomplete partial thickness tear.. *The Shoulder.* 1987;;: p. 220-224.
19. Kartus J, Kartus C, Rostgard-Christensen L, Sernert N, Read J, Perko M. Longterm clinical and ultrasound evaluation after arthroscopic acromioplasty in patients with partial rotator cuff tears. *Arthroscopy.* 2006; 22(1): p. 44–49.
20. Massoud SN, Levy O, Copeland SA. Subacromial decompression. Treatment for small- and medium-sized tears of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br.* 2002; 84(955–960).
21. Boileau P, Brassart N, Watkinson DJ, Carles M, Hatzidakis AM, Krishnan SG. Arthroscopic repair of full-thickness tears of the supraspinatus: does the tendon really heal? *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87(6): p. 1229-1240.

22. Galatz LM, Ball CM, Teefey SA, Middleton WD. The outcome and repair integrity of completely arthroscopically repaired large and massive rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86: p. 219–224.
23. Andrews JR. Diagnosis and treatment of chronic painful shoulder: review of nonsurgical interventions. *Arthroscopy.* 2005; 21: p. 333–347.
24. Chou WY, Ko JY, FS FSW, Xxx XX. Effect of sodium hyaluronate treatment on rotator cuff lesions without complete tears: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010; 19: p. 557–563.
25. Kurth T, Hennekens CH, Sturmer T, Xxxx X. Analgesic use and risk of subsequent hypertension in apparently healthy men. *Arch Intern Med.* 2005; 165: p. 1903–1909.
26. Scutt N, Rolf CG, Scutt A. Glucocorticoids inhibit tenocyte proliferation and tendon progenitor cell recruitment. *J Orthop Res.* 2006; 24: p. 173–182.
27. Masten FA, Lippitt SP. *Shoulder Surgery, Principles and Procedures.* WB Saunders. 2004;: p. 307.
28. Rha DW, Park GY, Kim YK, Kim MT, Lee SC. Comparison of the therapeutic effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and dry needling in rotator cuff disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2013; 27(2): p. 113-122.
29. Kwong CA, Woodmass JM, Gusnowski EM, Bois AJ, Leblanc J, More KD, et al. Platelet-Rich Plasma in Patients With Partial-Thickness Rotator Cuff Tears or Tendinopathy Leads to Significantly Improved Short-Term Pain Relief and Function Compared With Corticosteroid Injection: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Arthroscopy.* 2021; 37(2): p. 510-517.
30. Zohreh Z, Fateme M, Mohamadreza G, Hamidreza A. Clinical Results of PlateletRich Plasma for Partial Thickness Rotador Cuff Teras: A Case Series. *Arch Bone Jt Surg.* 2017; 5(5): p. 328–331.
31. Scarpone M, Rabago D, Snell E, Demeo P, Ruppert K, Pritchard P. Effectiveness of Platelet-rich Plasma Injection for Rotator Cuff Tendinopathy: A Prospective Open-label Study. *Glob Adv Health Med.* 2013; 2(2): p. 26-31.

32. Hopkins C, Fu S, Chua E, Hu X, Rolf C, Mattila V, et al. Critical review on the socio-economic impact of tendinopathy. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol.* 2016; 22;4: p. 9-20.
33. Walker-Bone K, Palmer KT, Reading I, Coggon D, Cooper C. Occupation and epicondylitis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51(2): p. 305-310.
34. Seil R, Litzemberger H, Kohn D, Rupp S. Arthroscopic treatment of chronically painful calcifying tendinitis of the supraspinatus tendon. *Arthroscopy.* 2006; 22(5): p. 521-527.
35. Goldstein RA, Bowen DL, Fauci AS. *Adrenal corticosteroids.* Second edition ed. New York: Raven Press; 1992.
36. Berger RG. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Making the Right Choices. *J Am Acad Orthop Surg.* 1994; 2(5): p. 255-260.
37. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med.* 1998; 105(1B): p. 31S-38S.
38. MacFarlane LL, Orak DJ, Simpson WM. NSAIDs, antihypertensive agents and loss of blood pressure control. *Am Fam Physician.* 1995; 51(4): p. 849-856.
39. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol.* 1991; 31(7): p. 588-598.
40. FDA. FDA.gov. [Online].; 2015 [cited 2021 09 14. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-andproviders/celebrex-celecoxib-information>.
41. Thorpe CT, Screen HR. Tendon Structure and Composition. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 920: p. 3-10.
42. Kannus P, Paavola M, Józsa L. Aging and Degeneration of Tendons. In Maffulli N, Renström P, Leadbetter WB. *Tendon Injuries.*: Springer; 2005. p. 25-31.

43. Huegel J, Williams AA, Soslowky LJ. Rotator cuff biology and biomechanics: a review of normal and pathological conditions. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17(1): p. 476.
44. Unverferth LJ, Olix ML. The effect of local steroid injections on tendon. *J Sports Med.* 1973; 1(4): p. 31-37.
45. Ranganathan SI, Ostoja-Starzewski M. Universal elastic anisotropy index. *Phys Rev Lett.* 2008.
46. Voleti PB, Buckley MR, Soslowky LJ. Tendon healing: repair and regeneration. *Annu Rev Biomed Eng.* 2012; 14: p. 47-71.
47. Lui PP. Histopathological changes in tendinopathy--potential roles of BMPs? *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52(12): p. 2116-2126.
48. Bring DK, Kreicbergs A, Renstrom PA, Ackermann PW. Physical activity modulates nerve plasticity and stimulates repair after Achilles tendon rupture. *J Orthop Res.* 2007; 25(2): p. 164-172.
49. Ackermann PW, Li J, Finn A, Ahmed M, Kreicbergs A. Autonomic innervation of tendons, ligaments and joint capsules. A morphologic and quantitative study in the rat. *J Orthop Res.* 2001; 19(3): p. 372-378.
50. Pandey V, Willems WJ. Rotator cuff tear: A detailed update. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol.* 2015; 11;2(1): p. 1-14.
51. Roh MS, Wang VM, April EW, Pollock RG, Bigliani LU, Flatow EL. Anterior and posterior musculotendinous anatomy of the supraspinatus. *J Shoulder Elbow Surg.* 2000; 9(5): p. 436-440.
52. Clark JM, Harryman DT. Tendons, ligaments, and capsule of the rotator cuff. Gross and microscopic anatomy. *J Bone Joint Surg Am.* 1992; 74(5): p. 713-725.
53. Sonnabend DH, Yu Y, Howlett CR, Harper GD, Walsh WR. Laminated tears of the human rotator cuff: a histologic and immunochemical study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2001; 10(2): p. 109-115.

54. Lee SB, Nakajima T, Luo ZP, Zobitz ME, Chang YW, An KN. The bursal and articular sides of the supraspinatus tendon have a different compressive stiffness. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2000; 15(4): p. 241-247.
55. Nakajima T, Rokuuma N, Hamada K, Tomatsu T, Fukuda H. Histologic and biomechanical characteristics of the supraspinatus tendon: Reference to rotator cuff tearing. *J Shoulder Elbow Surg.* ; 3(2): p. 79-87.
56. Saha AK. Dynamic stability of the glenohumeral joint. *Acta Orthop Scand*. 1971; 42(6): p. 491-505.
57. BASMAJIAN JV, BAZANT FJ. Factors preventing downward dislocation of the adducted shoulder joint. An electromyographic and morphological study. *J Bone Joint Surg Am*. 1959; 41-A: p. 1182-1186.
58. Inman VT, Saunders JB, Abbott LC. Observations of the function of the shoulder joint. *Clin Orthop Relat Res*. 1996; (330): p. 3-12.
59. Burkhart SS. A stepwise approach to arthroscopic rotator cuff repair based on biomechanical principles. *Arthroscopy*. 2000; 16(1): p. 82-90.
60. Burkhart SS. Partial repair of massive rotator cuff tears: the evolution of a concept. *Orthop Clin North Am*. 1997; 28(1): p. 125-132.
61. Merolla G, Bianchi P, Porcellini G. Ultrasound-guided subacromial injections of sodium hyaluronate for the management of rotator cuff tendinopathy: a prospective comparative study with rehabilitation therapy. *Musculoskelet Surg*. 2013; 1: p. 49-56.
62. Seitz AL, McClure PW, Finucane S, Boardman ND, Michener LA. Mechanisms of rotator cuff tendinopathy: intrinsic, extrinsic, or both? *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2011; 26(1): p. 1-12.
63. Jobe CM. Posterior superior glenoid impingement: expanded spectrum. *Arthroscopy*. 1995; 11(5): p. 530-536.
64. Davidson PA, Elattrache NS, Jobe CM, Jobe FW. Rotator cuff and posteriorsuperior glenoid labrum injury associated with increased glenohumeral

- motion: a new site of impingement. *J Shoulder Elbow Surg.* 1995; 4(5): p. 384-390.
65. Burkhart SS, Morgan CD, Kibler WB. The disabled throwing shoulder: spectrum of pathology Part III: The SICK scapula, scapular dyskinesis, the kinetic chain, and rehabilitation. *Arthroscopy.* 2003; 19(6): p. 641-661.
66. Laudner KG, Myers JB, Pasquale MR, Bradley JP, Lephart SM. acromioclavicular dysfunction in throwers with pathologic internal impingement. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2006; 36(7): p. 485-494.
67. Endo K, Ikata T, Katoh S, Takeda Y. Radiographic assessment of scapular rotational tilt in chronic shoulder impingement syndrome. *J Orthop Sci.* 2001; 6(1): p. 3-10.
68. McClure PW, Michener LA, Karduna AR. Shoulder function and 3-dimensional scapular kinematics in people with and without shoulder impingement syndrome. *Phys Ther.* 2006; 86(8): p. 1075-1090.
69. Tempelhof S, Rupp S, Seil R. Age-related prevalence of rotator cuff tears in asymptomatic shoulders. *J Shoulder Elbow Surg.* 1999; 8(4): p. 296-299.
70. Biberthaler P, Wiedemann E, Nerlich A, Kettler M, Mussack T, Deckelmann S, et al. Microcirculation associated with degenerative rotator cuff lesions. In vivo assessment with orthogonal polarization spectral imaging during arthroscopy of the shoulder. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85(3): p. 475-480.
71. Kumagai J, Sarkar K, Uthoff HK. The collagen types in the attachment zone of rotator cuff tendons in the elderly: an immunohistochemical study. *J Rheumatol.* 1994; 21(11): p. 2096-2100.
72. Riley GP, Harrall RL, Constant CR, Chard MD, Cawston TE, Hazleman BL. Glycosaminoglycans of human rotator cuff tendons: changes with age and in chronic rotator cuff tendinitis. *Ann Rheum Dis.* 1994; 53(6): p. 367-376.
73. Harvie P, Ostlere SJ, Teh J, McNally EG, Clipsham K, Burston BJ, et al. Genetic influences in the aetiology of tears of the rotator cuff. Sibling risk of a fullthickness tear. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86(5): p. 696-700.

74. Mokone GG, Gajjar M, September AV, Schwellnus MP, Greenberg J, Noakes TD, et al. The guanine-thymine dinucleotide repeat polymorphism within the tenascin-C gene is associated with achilles tendon injuries. *Am J Sports Med.* 2005; 33(7): p. 1016-1021.
75. September AV, Schwellnus MP, Collins M. Tendon and ligament injuries: the genetic component. *Br J Sports Med.* 2007; 41(4): p. 241-246.
76. Codman EA, Akerson IB. THE PATHOLOGY ASSOCIATED WITH RUPTURE OF THE SUPRASPINATUS TENDON. *Ann Surg.* 1931; 93(1): p. 348-359.
77. Neer CS. Impingement lesions. *Clin Orthop Relat Res.* 1983; (173): p. 70-77.
78. Woo SL, An KN, Frank CB, Livesay GA, Ma CB, Zeminski J. Anatomy, biology, and biomechanics of tendon and ligament. In Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR. *Orthopaedic basic science : biology and biomechanics of the musculoskeletal system.*: Rosemont, IL : American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2000.
79. Bank RA, TeKoppele JM, Oostingh G, Hazleman BL, Riley GP. Lysylhydroxylation and non-reducible crosslinking of human supraspinatus tendon collagen: changes with age and in chronic rotator cuff tendinitis. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58(1): p. 35-41.
80. Levy O, Relwani J, Zaman T, Even T, Venkateswaran B, Copeland S. Measurement of blood flow in the rotator cuff using laser Doppler flowmetry. *J Bone Joint Surg Br.* 2008; 90(7): p. 893-898.
81. Lake SP, Miller KS, Elliott DM, Soslowky LJ. Effect of fiber distribution and realignment on the nonlinear and inhomogeneous mechanical properties of human supraspinatus tendon under longitudinal tensile loading. *J Orthop Res.* 2009; 27(12): p. 1596-1602.
82. Hashimoto T, Nobuhara K, Hamada T. Pathologic evidence of degeneration as a primary cause of rotator cuff tear. *Clin Orthop Relat Res.* 2003; (415): p. 111120.
83. Riley GP, Harrall RL, Constant CR, Chard MD, Cawston TE, Hazleman BL. Tendon degeneration and chronic shoulder pain: changes in the collagen composition of

- the human rotator cuff tendons in rotator cuff tendinitis. *Ann Rheum Dis.* 1994; 53(6): p. 359-366.
84. Tuoheti Y, Itoi E, Pradhan RL, Wakabayashi I, Takahashi S, Minagawa H, et al. Apoptosis in the supraspinatus tendon with stage II subacromial impingement. *J Shoulder Elbow Surg.* 2005; 14(5): p. 535-541.
 85. Scott A, Cook JL, Hart DA, Walker DC, Duronio V, Khan KM. Tenocyte responses to mechanical loading in vivo: a role for local insulin-like growth factor 1 signaling in early tendinosis in rats. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(3): p. 871-881.
 86. Huang CY, Wang VM, Pawluk RJ, Bucchieri JS, Levine WN, Bigliani LU, et al. Inhomogeneous mechanical behavior of the human supraspinatus tendon under uniaxial loading. *J Orthop Res.* 2005; 23(4): p. 924-930.
 87. Reilly P, Amis AA, Wallace AL, Emery RJ. Mechanical factors in the initiation and propagation of tears of the rotator cuff. Quantification of strains of the supraspinatus tendon in vitro. *J Bone Joint Surg Br.* 2003; 85(4): p. 594-599.
 88. Reilly P, Amis AA, Wallace AL, Emery RJ. Supraspinatus tears: propagation and strain alteration. *J Shoulder Elbow Surg.* 2003; 12(2): p. 134-138.
 89. Cholewinski JJ, Kusz DJ, Wojciechowski P, Cielinski LS, Zoladz MP. Ultrasound measurement of rotator cuff thickness and acromio-humeral distance in the diagnosis of subacromial impingement syndrome of the shoulder. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008; 16(4): p. 408-414.
 90. Joensen J, Coupe C, Bjordal JM. Increased palpation tenderness and muscle strength deficit in the prediction of tendon hypertrophy in symptomatic unilateral shoulder tendinopathy: an ultrasonographic study. *Physiotherapy.* 2009; 95(2): p. 83-93.
 91. Vlychou M, Dailiana Z, Fotiadou A, Papanagiotou M, Fezoulidis IV, Malizos K. Symptomatic partial rotator cuff tears: diagnostic performance of ultrasound and magnetic resonance imaging with surgical correlation. *Acta Radiol.* 2009; 50(1): p. 101-105.

92. O'Kane JW, Toresdahl BG. The evidenced-based shoulder evaluation. *Curr Sports Med Rep.* 2014; 13(5): p. 307-313.
93. Aminzadeh B, Najafi S, Moradi A, Abbasi B, Farrokh D, Emadzadeh M. Evaluation of Diagnostic Precision of Ultrasound for Rotator Cuff Disorders in Patients with Shoulder Pain. *Arch Bone Jt Surg.* 2020; 8(6): p. 689-695.
94. Jesus JOd, Parker L, Frangos AJ, Nazarian LN. Accuracy of MRI, MR arthrography, and ultrasound in the diagnosis of rotator cuff tears: a metaanalysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 192(6): p. 1701-1707.
95. Hugo PC, Newberg AH, Newman JS, Wetzner SM. Complications of Arthrography. *Semin Musculoskelet Radiol.* 1998; 2(4): p. 345-348.
96. Kurra C, Harmon TS, Taylor K, Utz J, Hernandez M, Matteo J, et al. The Dark Side of Gadolinium: A Study of Arthrographic Contrast at Extreme Concentrations. *Cureus.* 2019; 27;11(10).
97. Timins ME, Erickson SJ, Estkowski LD, Carrera GF, Komorowski RA. Increased signal in the normal supraspinatus tendon on MR imaging: diagnostic pitfall caused by the magic-angle effect. *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 165(1): p. 109114.
98. Teunen D. The European Directive on health protection of individuals against the dangers of ionising radiation in relation to medical exposures (97/43/EURATOM). *J Radiol Prot.* 1998; 18(2): p. 133-137.
99. Cheng J, Abdi S. COMPLICATIONS OF JOINT, TENDON, AND MUSCLE INJECTIONS. *Tech Reg Anesth Pain Manag.* 2007; 11(3): p. 141-147.
100. Daniels EW, Cole D, Jacobs B, Phillips SF. Existing Evidence on Ultrasound Guided Injections in Sports Medicine. *Orthop J Sports Med.* 2018; 22;6(2).
101. Wilson JJ, Lee KS, Chamberlain C, DeWall R, Baer GS, Greatens M, et al. Intratendinous injections of platelet-rich plasma: feasibility and effect on tendon morphology and mechanics. *J Exp Orthop.* 2015; 2(1): p. 5.

102. Johal H, Khan M, Yung SP, Dhillon MS, Fu FH, Bedi A, et al. Impact of Platelet-Rich Plasma Use on Pain in Orthopaedic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Health*. 2019; 11(4): p. 355-366.
103. Malahias MA, Roumeliotis L, Nikolaou VS, Chronopoulos E, Sourlas I, Babis GC. Platelet-Rich Plasma versus Corticosteroid Intra-Articular Injections for the Treatment of Trapeziometacarpal Arthritis: A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial. *Cartilage*. 2021; 12(1): p. 51-61.
104. Liggieri AC, Tsai AWW, Machado ES, Moraes FB, Liu IA, Forni JE. *Tratado de Dor Musculoesquelética (SBOT)* São Paulo; 2019.
105. 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): p. 47-50.
106. Noback PC, Donnelley CA, Yeatts NC, Parisien RL, Fleischli JE, Ahmad CS, et al. Utilization of Orthobiologics by Sports Medicine Physicians: A Survey-based Study. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global research & reviews*. 2021; 5(1): p. e20.00185.
107. Delgado D, Bilbao AM, Beitia M, Garate A, Sánchez P, González-Burguera I, et al. Effects of Platelet-Rich Plasma on Cellular Populations of the Central Nervous System: The Influence of Donor Age. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(4): p. 1725.
108. White JG. Electron opaque structures in human platelets: which are or are not dense bodies? *Platelets*. 2008; 19(6): p. 455-466.
109. Rozman P, Bolta Z. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft tissue injuries. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2007; 16(4): p. 156-165.
110. Re'em T, Kaminer-Israeli Y, Ruvinov E, Cohen S. Chondrogenesis of hMSC in affinity-bound TGF-beta scaffolds. *Biomaterials*. 2012; 33(3): p. 751-761.
111. Baksh N, Hannon CP, Murawski CD, Smyth NA, Kennedy JG. Platelet-rich plasma in tendon models: a systematic review of basic science literature.

- Arthroscopy. 2013; 29(3): p. 596-607.
112. Narcisi R, Quarto R, Ulivi V, Muraglia A, Molfetta L, Giannoni P. TGF β -1 administration during ex vivo expansion of human articular chondrocytes in a serum-free medium redirects the cell phenotype toward hypertrophy. *J Cell Physiol.* 2012; 227(9): p. 3282-3290.
113. Boakye LA, K.A. Ross, Pinski JM, Smyth NA, Haleem AM, Hannon CP, et al. Platelet-rich plasma increases transforming growth factor-beta1 expression at graft-host interface following autologous osteochondral transplantation in a rabbit model. *World J Orthop.* 2015; 18;6(11): p. 961-969.
114. Milano G, Deriu L, Passino ES, Masala G, Saccomanno MF, Postacchini R, et al. The effect of autologous conditioned plasma on the treatment of focal chondral defects of the knee. An experimental study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011; 24(1 Suppl 2): p. 117-124.
115. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grøntvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC, et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *The Journal of bone and joint surgery. American volume.* 2007; 89(10): p. 2105–2112.
116. Davidson D, Blanc A, Filion D, Wang H, Plut P, Pfeffer G, et al. Fibroblast growth factor (FGF) 18 signals through FGF receptor 3 to promote chondrogenesis. *The Journal of biological chemistry.* 2005; 280(21): p. 20509–20515.
117. Akeda K, Yamada J, Linn ET, Sudo A, Masuda K. Platelet-rich plasma in the management of chronic low back pain: a critical review. *J Pain Res.* 2019; 25;12: p. 753-767.
118. Sundman EA, Cole BJ, Karas V, Valle CD, Tetreault MW, Mohammed HO, et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2014; 42(1): p. 35-41.
119. Magalon J, Bausset O, Serratrice N, Giraud L, Aboudou H, Veran J, et al. Characterization and comparison of 5 platelet-rich plasma preparations in a single-donor model. *Arthroscopy.* 2014; 30(5): p. 629-638.

120. Wang SZ, Jin JY, Guo YD, Ma LY, Chang Q, Peng XG, et al. Intervertebral disc regeneration using platelet-rich plasma-containing bone marrow-derived mesenchymal stem cells: A preliminary investigation. *Mol Med Rep.* 2016; 13(4): p. 3475-3481.
121. Akeda K, An HS, Okuma M, Attawia M, Miyamoto K, Thonar EJ, et al. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthritis and cartilage.* 2006; 14(12): p. 1272–1280.
122. Gui K, Ren W, Yu Y, Li X, Dong J, Yin W. Inhibitory effects of platelet-rich plasma on intervertebral disc degeneration: a preclinical study in a rabbit model. *Med Sci Monit.* 2015; 12;21: p. 1368-1375.
123. Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, Dragoo JL. Current Clinical Recommendations for Use of Platelet-Rich Plasma. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018; 11(4): p. 624-634.
124. Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, Goodrich JA, Dragoo JL, McCarty EC. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med.* 2021; 49(1): p. 249-260.
125. Levi D, Horn S, Tyszko S, Levin J, Hecht-Leavitt C, Walko E. Intradiscal Platelet-Rich Plasma Injection for Chronic Discogenic Low Back Pain: Preliminary Results from a Prospective Trial. *Pain Med.* 2016; 17(6): p. 1010-1022.
126. Tuakli-Wosornu YA, Terry A, Boachie-Adjei K, Harrison JR, Gribbin CK, LaSalle EE, et al. Lumbar Intradiscal Platelet-Rich Plasma (PRP) Injections: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Study. 2016; 8(1): p. 1-10.
127. Wu J, Zhou J, Liu C, Zhang J, Xiong W, Lv Y, et al. A Prospective Study Comparing Platelet-Rich Plasma and Local Anesthetic (LA)/Corticosteroid in Intra-Articular Injection for the Treatment of Lumbar Facet Joint Syndrome. *Pain Pract.* 2017; 17(7): p. 914-924.
128. Sanapati J, Manchikanti L, Atluri S, Jordan S, Albers SL, Pappolla MA, et al. Do Regenerative Medicine Therapies Provide Long-Term Relief in Chronic Low Back

- Pain: A Systematic Review and Metaanalysis. *Pain Physician*. 2018; 21(6): p. 515-540.
129. Navani A, Manchikanti J, Albers SL, Latchaw RE, Sanapati J, Kaye AD, et al. Responsible, Safe, and Effective Use of Biologics in the Management of Low Back Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician*. 2019; 22(1S): p. S1-S74.
130. Andres BM, Murrell GA. Treatment of tendinopathy: what works, what does not, and what is on the horizon. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466(7): p. 1539-1554.
131. Bengtsson M, Lunsjö K, Hermodsson Y, Nordqvist A, Abu-Zidan FM. High patient satisfaction after arthroscopic subacromial decompression for shoulder impingement: a prospective study of 50 patients. *Acta Orthop*. 2006; 77(1): p. 138-142.
132. Hawkins RJ, Brock RM, Abrams JS, Hobeika P. Acromioplasty for impingement with an intact rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br*. 1988; 70(5): p. 795-797.
133. Nutton RW, McBirnie JM, Phillips C. Treatment of chronic rotator-cuff impingement by arthroscopic subacromial decompression. *J Bone Joint Surg Br*. 1997; 79(1): p. 73-76.
134. Stephens SR, Warren RF, Payne LZ, Wickiewicz TL, Altchek DW. Arthroscopic acromioplasty: a 6- to 10-year follow-up. *Arthroscopy*. 1998; 14(4): p. 382-388.
135. Brox JI, Staff PH, Ljunggren AE, Brevik JI. Arthroscopic surgery compared with supervised exercises in patients with rotator cuff disease (stage II impingement syndrome). *BMJ*. 1993; 307(6909): p. 899-903.
136. Cordasco FA, Backer M, Craig EV, Klein D, Warren RF. The partial-thickness rotator cuff tear: is acromioplasty without repair sufficient? *Am J Sports Med*. 2002; 30(2): p. 257-260.
137. Fukuda H, Hamada K, Nakajima T, Yamada N, Tomonaga A, Goto M. Partial thickness tears of the rotator cuff. A clinicopathological review based on 66 surgically verified cases. *Int Orthop*. 1996; 20(4): p. 257-265.

138. Weber SC. Arthroscopic debridement and acromioplasty versus mini-open repair in the treatment of significant partial-thickness rotator cuff tears. *Arthroscopy*. 1999; 15(2): p. 126-131.
139. Rubenthaler F, Ludwig J, Wiese M, Wittenberg RH. Prospective randomized surgical treatments for calcifying tendinopathy. 2003; (410): p. 278-284.
140. Wittenberg RH, Rubenthaler F, Wölk T, Ludwig J, Willburger RE, Steffen R. Surgical or conservative treatment for chronic rotator cuff calcifying tendinitis--a matched-pair analysis of 100 patients. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2001; 121(12): p. 56-59.
141. Rompe JD, Zoellner J, Nafe B. Shock wave therapy versus conventional surgery in the treatment of calcifying tendinitis of the shoulder. *Clin Orthop Relat Res*. 2001; (387): p. 72-82.
142. Kayser R, Hampf S, Seeber E, Heyde CE. Value of preoperative ultrasound marking of calcium deposits in patients who require surgical treatment of calcific tendinitis of the shoulder. *Arthroscopy*. 2007; 23(1): p. 43-50.
143. Sørensen L, Teichert G, Skjødt T, Dichmann OL. Preoperative ultrasonographic guided marking of calcium deposits in the rotator cuff facilitates localization during arthroscopic surgery. *Arthroscopy*. 2004; 20: p. 103-104.
144. Aibinder WR, Sanchez-Sotelo J. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Shoulder Surgery. *The Orthopedic clinics of North America*. 2018; 49(2): p. 257–263.
145. Brislin KJ, Field LD, Savoie FH. Complications after arthroscopic rotator cuff repair. *Arthroscopy*. 2007; 23(2): p. 124-128.
146. Moen TC, Rudolph GH, Caswell KDO, Espinoza C, Burkhead WZ, Krishnan SG. Complications of Shoulder Arthroscopy. *Journal AAOS*. 2014; 22: p. 410-419.
147. Zumstein MA, Lädermann A, Raniga S, Schär MO. The biology of rotator cuff healing. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017; 103(1S): p. S1-S10.

148. Karjalainen TV, Jain NB, Heikkinen J, Johnston RV, Page CM, Buchbinder R. Surgery for rotator cuff tears. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 12(12): p. CD013502.
149. Chahal J, Thiel GSV, Mall N, Heard W, Bach BR, Cole BJ, et al. The role of platelet-rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy.* 2012; 28(11): p. 1718-1727.
150. Vitale MA, Vitale MG, Zivin JG, Braman JP, Bigliani LU, Flatow EL. Rotator cuff repair: an analysis of utility scores and cost-effectiveness. *J Shoulder Elbow Surg.* 2007; 16(2): p. 181-187.
151. Jo CH, Kim JE, Yoon KS, Lee JH, Kang SB, Lee JH, et al. Does platelet-rich plasma accelerate recovery after rotator cuff repair? A prospective cohort study. *Am J Sports Med.* 2011; 2082-2090: p. 39(10).
152. 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: a prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94(15): p. 1345-1352.
153. Miller BS, Downie BK, Kohen RB, Kijek T, Lesniak B, Jacobson JA, et al. When do rotator cuff repairs fail? Serial ultrasound examination after arthroscopic repair of large and massive rotator cuff tears. *Am J Sports Med.* 2011; 39(10): p. 2064-2070.
154. DeHaan AM, Axelrad TW, Kaye E, Silvestri L, Puskas B, Foster TE. Does double-row rotator cuff repair improve functional outcome of patients compared with single-row technique? A systematic review. *Am J Sports Med.* 2012 ; 40(5): p. 1176-1185.
155. Samuelson EM, Odum SM, Fleischli JE. The Cost-Effectiveness of Using Platelet-Rich Plasma During Rotator Cuff Repair: A Markov Model Analysis. *Arthroscopy.* 2016; 32(7): p. 1237-1244.
156. Castro RLB, Antonio BP, Castro MFCd, Castro GCd. Clinical Improvement and

- Signs of Healing in the Treatment of Partial Rupture of Supraspinatus Tendon Using Platelet Rich Plasma: A Prospective Study. *Sports Med Rehabil J.* 2020; 5(1): p. 1051.
157. Cai YU, Sun Z, Liao B, Song Z, Xiao T, Zhu P. Sodium Hyaluronate and Platelet Rich Plasma for Partial-Thickness Rotator Cuff Tears. *Med Sci Sports Exerc.* 2019; 51(2): p. 227-233.
158. Huber SC, Martinelli BdM, Quintero M, Paula Ld, Cataldo JL, Montalvão SAdL, et al. A case series of platelet rich plasma in chronic venous ulcers. *Regen Ther.* 2021; 18: p. 51-58.
159. Kalichman L, Vulfsons S. Dry needling in the management of musculoskeletal pain. *J Am Board Fam Med.* 2010; 23(5): p. 640-646.
160. Chiavaras MM, Jacobson JA. Ultrasound-guided tendon fenestration. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2013; 17(1): p. 85-90.
161. Stenhouse G, Sookur P, Watson M. Do blood growth factors offer additional benefit in refractory lateral epicondylitis? A prospective, randomized pilot trial of dry needling as a stand-alone procedure versus dry needling and autologous conditioned plasma. *Skeletal Radiol.* 2013; 42(11): p. 1515-1520.
162. Stoychev V, Finestone AS, Kalichman L. Dry Needling as a Treatment Modality for Tendinopathy: a Narrative Review. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2020; 13(1): p. 133-140.
163. Krey D, Borchers J, McCamey K. Tendon needling for treatment of tendinopathy: A systematic review. *Phys Sportsmed.* 2015; 43(1): p. 80-86.
164. Mishra AK, Skrepnik NV, Edwards SG, Jones GL, Sampson S, Vermillion DA, et al. Efficacy of platelet-rich plasma for chronic tennis elbow: a double-blind, prospective, multicenter, randomized controlled trial of 230 patients. *Am J Sports Med.* 2014; 42(2): p. 463-471.

165. Bell KJ, Fulcher ML, Rowlands DS, Kerse N. Impact of autologous blood injections in treatment of mid-portion Achilles tendinopathy: double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2013; 346: p. f2310.
166. Melzack R. Myofascial trigger points: relation to acupuncture and mechanisms of pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 1981; 62(3): p. 114-117.
167. Hong CZ. Myofascial pain therapy. *J Musculoskelet Pain*. 2004; 12(3-4): p. 3743.
168. Hong CZ. Treatment of myofascial pain syndrome.. *Curr Pain Headache Rep*. 2006; 10(5): p. 345–349.
169. Hong CZ. Myofascial trigger point injection. *Critical Review of Physical and Rehabilitation Medicine*. 1993; 5: p. 203-217.
170. Donnelly JM, Fernández-De-Las-Peñas C, Finnegan M, Freeman JL. Myofascial Pain and Dysfunction, *The Trigger Point Manual*. 3rd ed.; 2018.
171. Hong CZ. Myofascial trigger points: pathophysiology and correlation with acupuncture points. *Acupunct Med*. 2000; 18(1): p. 41–47.
172. Baldry P. Superficial dry needling at myofascial trigger point sites.. *J Musculoskelet Pain*. 1995; 3(3): p. 117–126.
173. Shah JP, Thaker N, Heimur J, Aredo JV, Sikdar S, Gerber L. Myofascial Trigger Points Then and Now: A Historical and Scientific Perspective. *PM R*. 2015; 7(7): p. 746-761.
174. Chou LW, Kao MJ, Lin JG. Probable mechanisms of needling therapies for myofascial pain control. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012; 2012: p. 705327.
175. Testa V, Capasso G, Benazzo F, Maffulli N. Management of Achilles tendinopathy by ultrasound-guided percutaneous tenotomy. *Med Sci Sports Exerc*. 2002; 34(4): p. 573-580.
176. Maffulli N, Oliva F, Testa V, Capasso G, Buono AD. Multiple percutaneous longitudinal tenotomies for chronic Achilles tendinopathy in runners: a long-term study. *Am J Sports Med*. 2013; 41(9): p. 2151-2157.

177. Stoychev V, Finestone AS, Kalichman L. Dry Needling as a Treatment Modality for Tendinopathy: a Narrative Review. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2020; 13(1): p. 133-140.
178. Hammerman M, Aspenberg P, Eliasson P. Microtrauma stimulates rat Achilles tendon healing via an early gene expression pattern similar to mechanical loading. *J Appl Physiol.* 2014; 116(1): p. 54-60.
179. Riggin CN, Chen M, Gordon JA, Schultz SM, Soslowky LJ, Khoury V. Ultrasound-Guided Dry Needling of the Healthy Rat Supraspinatus Tendon Elicits Early Healing Without Causing Permanent Damage. *J Orthop Res.* 2019; 37(9): p. 2035-2042.
180. Housner JA, Jacobson JA, Misko R. Sonographically guided percutaneous needle tenotomy for the treatment of chronic tendinosis. *J Ultrasound Med.* 2009; 28(9): p. 1187-1192.
181. Yeo A, Kendall N, Jayaraman S. Ultrasound-guided dry needling with percutaneous paratenon decompression for chronic Achilles tendinopathy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24(7): p. 2112-2118.
182. Abate M, Carlo LD, Salini V. Platelet rich plasma compared to dry needling in the treatment of non-insertional Achilles tendinopathy. *Phys Sportsmed.* 2019; 47(2): p. 232-237.
183. Finnoff JT, Fowler SP, Lai JK, Santrach PJ, Willis EA, Sayeed YA, et al. Treatment of chronic tendinopathy with ultrasound-guided needle tenotomy and platelet-rich plasma injection. *PM R.* 2011; 3(10): p. 900-11.
184. Darrieutort-Laffite C, Soslowky LJ, Le-Goff B. Molecular and Structural Effects of Percutaneous Interventions in Chronic Achilles Tendinopathy. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(19): p. 7000.
185. Fukuda H. The management of partial-thickness tears of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br.* 2003; British volume, 85(1): p. 3–11.

186. Fukuda H, Hamada K, Yamanaka K. Pathology and pathogenesis of bursal-side rotator cuff tears viewed from en bloc histologic sections. *Clin Orthop Relat Res.* 1990; (254): p. 75-80.
187. Fukuda H, Hamada K, Nakajima T, Tomonaga A. Pathology and pathogenesis of the intratendinous tearing of the rotator cuff viewed from en bloc histologic sections.. *Clin Orthop Relat Res.* 1994; 304): p. 60-67.
188. Hamada K, Tomonaga A, Gotoh M, Yamakawa H, Fukuda H. Intrinsic healing capacity and tearing process of torn supraspinatus tendons: in situ hybridization study of alpha 1 (I) procollagen mRNA. *J Orthop Res.* 1997; 15(1): p. 24-32.
189. Yamanaka K, Matsumoto T. The joint side tear of the rotator cuff. A followup study by arthrography.. *Clin Orthop Relat Res.* 1994; (304): p. 68-73.
190. Bradley YC, Chandnani VP, Gagliardi JA, Reeves TQ. Partial thickness supraspinatus tears: diagnosis by magnetic resonance arthrography.. *Australas Radiol.* 1995; 39(2): p. 124-127.
191. Keener JD, Galatz LM, Teefey SA, Middleton WD, Steger-May K, Stobbs-Cucchi G, et al. A prospective evaluation of survivorship of asymptomatic degenerative rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 ; 97(2): p. 89-98.
192. Gartsman GM, Milne JC. Articular surface partial-thickness rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg.* 1995 N; 4(6): p. 409-415.
193. Weber SC. Arthroscopic debridement and acromioplasty versus mini-open repair in the management of significant partial-thickness tears of the rotator cuff. *Orthop Clin North Am.* 1997 ; 28(1): p. 79-82.
194. Budoff JE, Nirschl RP, Guidi EJ. Débridement of partial-thickness tears of the rotator cuff without acromioplasty. Long-term follow-up and review of the literature. *J Bone Joint Surg Am.* 1998 ; 80(5): p. 733-748.
195. Kim SJ, Kim EK, Kim SJ, Song DH. Effects of bone marrow aspirate concentrate and platelet-rich plasma on patients with partial tear of the rotator cuff tendon. *J Orthop Surg Res.* 2018; 13(1): p. 1.

196. Holtby R, Razmjou H. Measurement properties of the Western Ontario rotator cuff outcome measure: a preliminary report. *J Shoulder Elbow Surg.* 2005; 14(5): p. 506-510.
197. Harrison TE, Bowler J, Levins TN, Cheng AL, Reeves KD. Platelet yield and yield consistency for six single-spin methods of platelet rich plasma preparation. *Platelets.* 2020; 31(5): p. 661-666.
198. Peterson NS, Reeves KD. Efficacy of One Day Training in Low-Cost Manual Preparation of High Cellular Platelet Rich Plasma. *Journal of Prolotherapy.* 2014; 6: p. 922-927.
199. De Long JM RRMA. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy.* 2012: p. 998-1009.
200. Wilcoxon. Individual Comparisons by Ranking Methods. In Kotz , Johnson. *Breakthroughs in Statistics.:* Springer Series in Statistics; 1992. p. 196-202.
201. Li JC. Effect size measures in a two-independent-samples case with nonnormal and nonhomogeneous data. *Behav Res.* 2015.
202. Espírito-Santo H, Daniel F. Calculating and reporting effect sizes on scientific papers (1): p >
203. Wessel RN, Wolterbeek N, Fermont AJM, Lavrijsen L, Mameren Hv, Bie RAd. Responsiveness and disease specificity of the Western Ontario Rotator Cuff index. *J Orthop.* 2018; 15(2): p. 337-342.
204. Kapetanos G. The effect of the local corticosteroids on the healing and biomechanical properties of the partially injured tendon. *Clin Orthop Relat Res.* 1982; (163): p. 170-179.
205. Ketchum LD. Effects of triamcinolone on tendon healing and function. A laboratory study. *Plast Reconstr Surg.* 1971; 47(5): p. 471-482.
206. Lundborg G, Holm S, Myrhage R. The role of the synovial fluid and tendon sheath for flexor tendon nutrition. An experimental tracer study on diffusional pathways in dogs. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1980; 14(1): p. 99-107.

207. 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. *Am J Sports Med.* 2014; 42(1): p. 42-49.
208. Cross JA, Cole BJ, Spatny KP, Sundman E, Romeo AA, Nicholson GP, et al. Leukocyte-Reduced Platelet-Rich Plasma Normalizes Matrix Metabolism in Torn Human Rotator Cuff Tendons. *Am J Sports Med.* 2015; 43(12): p. 2898-2906.
209. Fotiadou AN, Vlychou M, Papadopoulos P, Karataglis DS, Palladas P, Fezoulidis IV. Ultrasonography of symptomatic rotator cuff tears compared with MR imaging and surgery. *Eur J Radiol.* 2008; 68(1): p. 174-179.
210. Fischer CA, Weber MA, Neubecker C, Bruckner T, Tanner M, Zeifang F. Ultrasound vs. MRI in the assessment of rotator cuff structure prior to shoulder arthroplasty. *J Orthop.* 2015; 12(1): p. 23-30.
211. Matthewson G, Beach CJ, Nelson AA, Woodmass JM, Ono Y, Boorman RS, et al. Partial Thickness Rotator Cuff Tears: Current Concepts. *Adv Orthop.* 2015; 2015: p. 458786.
212. Aström M, Rausing A. Chronic Achilles tendinopathy. A survey of surgical and histopathologic findings. *Clin Orthop Relat Res.* 1995; (316): p. 151-164.
213. Giovannetti ES, Franceschetti E, Dona FD, Palumbo A, Paciotti M, Franceschi F. The Efficacy of Injections for Partial Rotator Cuff Tears: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020; 10(1): p. 51.
214. Sari A, Eroglu A. Comparison of ultrasound-guided platelet-rich plasma, prolotherapy, and corticosteroid injections in rotator cuff lesions. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2020; 33(3): p. 387-396.
215. De-Castro RLB, Antonio BP, Castro MFCd, Castro GCd. Clinical Improvement and Signs of Healing in the Treatment of Partial Rupture of Supraspinatus Tendon Using Platelet Rich Plasma: A Prospective Study. *Sports Med Rehabil J.* 2020; 5(1): p. 1051.

216. St-Pierre C, Dionne CE, Desmeules F, Roy JS. Reliability, validity, and responsiveness of a Canadian French adaptation of the Western Ontario Rotator Cuff (WORC) index. *J Hand Ther.* 2015; 28(3): p. 292-298.
217. Kirkley A, Alvarez C, Griffin S. The development and evaluation of a disease-specific quality-of-life questionnaire for disorders of the rotator cuff: The Western Ontario Rotator Cuff Index. *Clin J Sport Med.* 2003; 13(2): p. 84-92.
218. Harris JD, Pedroza A, Jones GL, Group M(OONS. Predictors of pain and function in patients with symptomatic, atraumatic full-thickness rotator cuff tears: a time-zero analysis of a prospective patient cohort enrolled in a structured physical therapy program. *Am J Sports Med.* 2012; 40(2): p. 359-366.
219. Razmjou H, Bean A, Osnabrugge Vv, MacDermid JC, Holtby R. Cross-sectional and longitudinal construct validity of two rotator cuff disease-specific outcome measures. *BMC Musculoskelet Disord.* 2006; 7: p. 26.
220. Huber W, Hofstaetter JG, Hanslik-Schnabel B, Posch M, Wurnig C. Übersetzung und psychometrische Austestung des Western-Ontario-Rotator-Cuff-Index (WORC) für den Gebrauch in deutscher Sprache [Translation and psychometric testing of the Western Ontario Rotator Cuff Index (WORC) for use in Germany. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2005; 143(4): p. 453-460.
221. Mousavi SJ, Hadian MR, Abedi M, Montazeri A. Translation and validation study of the Persian version of the Western Ontario Rotator Cuff Index. *Clin Rheumatol.* 2009; 28(3): p. 293-299.
222. Ekeberg OM, Bautz-Holter E, Tveitå EK, Keller A, Juel NG, Brox JI. Agreement, reliability and validity in 3 shoulder questionnaires in patients with rotator cuff disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008; 9: p. 68.
223. Lopes AD, Ciconelli RM, Carrera EF, Griffin S, Faloppa F, Reis FBD. Validity and reliability of the Western Ontario Rotator Cuff Index (WORC) for use in Brazil. *Clin J Sport Med.* 2008; 18(3): p. 266-272.

224. El O, Bircan C, Gulbahar S, Demiral Y, Sahin E, Baydar M, et al. The reliability and validity of the Turkish version of the Western Ontario Rotator Cuff Index. *Rheumatol Int.* 2006; 26(12): p. 1101-1108.