



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**O USO DE FIBRINA RICAS EM PLAQUETAS (PRF) COMO
TRATAMENTO PARA LESÕES NO MANGUITO ROTADOR**

VILTON EDSON FIGUEIRÔA DE MOURA

RECIFE/PE

2023

VILTON EDSON FIGUEIRÔA DE MOURA

**O USO DE FIBRINA RICAS EM PLAQUETAS (PRF) COMO
TRATAMENTO PARA LESÕES NO MANGUITO ROTADOR**

Monografia apresentada ao Curso de
Bacharelado em Ciências Biológicas/UFRPE
como requisito parcial para obtenção do grau
de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Anísio Francisco Soares

RECIFE/PE

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

E24u

Moura, Vilton

O USO DE FIBRINA RICAS EM PLAQUETAS (PRF) COMO TRATAMENTO PARA LESÕES NO MANGUITO ROTADOR / Vilton Moura. - 2023.
40 f. : il.

Orientador: Anísio Francisco Soares.
Inclui referências e anexo(s).

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Bacharelado em Ciências Biológicas, Recife, 2023.

1. Plaquetas ricas em fibrinas. 2. Manguiro rotador. 3. Lesões parciais e completas. 4. Educação. I. Soares, Anísio Francisco, orient. II. Título

CDD 574

VILTON EDSON FIGUEIRÔA DE MOURA

**O USO DE FIBRINA RICA EM PLAQUETAS (PRF) COMO
TRATAMENTO PARA LESÕES NO MANGUITO ROTADOR**

Comissão Avaliadora:

Prof. Dr. Anísio Francisco Soares – DMFA/UFRPE
Orientador

Prof^a Dr^a Mariza Brandão Palma - DMFA/UFRPE
Titular

Prof^a. Dr^a. Natalie Emanuelle Ribeiro Rodrigues - UPE
Titular

Prof. M.Sc Alvaro Deangelles Pereira Florentino - SEDUC/PE
Suplente

RECIFE/PE

2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus, pela oportunidade de concluir mais uma etapa em minha vida acadêmica.

Aos meus pais, Edjar e Wilton, pelo amor, dedicação, incentivo, apoio incondicional e por terem me proporcionado a oportunidade de realizar o meu sonho de cursar o ensino superior. Seu amor e sua presença em minha vida foram essenciais para que eu pudesse alcançar este objetivo.

Ao meu orientador do laboratório, Anisio, pela paciência, orientação, dedicação e pelos ensinamentos que me foram transmitidos. Seu comprometimento e interesse pelo meu aprendizado foram fundamentais para que eu pudesse concluir este trabalho.

Agradeço também a todos os professores, funcionários, colegas e amigos que, de alguma forma, contribuíram para o meu crescimento pessoal e acadêmico. Suas palavras, conselhos e ensinamentos foram de grande importância para o meu desenvolvimento como pessoa e profissional.

Por fim, expresso minha gratidão a todas as outras pessoas que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho. A todos, o meu muito obrigado.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	8
1- INTRODUÇÃO.....	9
2- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	11
2.1 Manguito rotador.....	11
2.2 Causas gerais das lesões de ruptura do manguito rotador.....	12
2.3 Tratamentos padrões para lesões no manguito rotador.....	13
2.4 Biologia e propriedades das fibrinas ricas em plaquetas.....	15
3- JUSTIFICATIVA.....	17
4- OBJETIVOS.....	18
4.1 Geral.....	18
4.2 Específicos.....	18
5- METODOLOGIA.....	19
6- REFERÊNCIAS.....	20
CAPÍTULO 1 – ARTIGO.....	22
INTRODUÇÃO.....	23
MATERIAL E MÉTODOS.....	25
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
CONCLUSÕES.....	32
REFERÊNCIAS.....	32
7- CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
8 - ANEXOS.....	36
Anexo A - Documento referente a Normas de Submissão da revista Anais da Academia Brasileira de Ciências.....	36

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fundamentação Teórica

Figura 01 | A anatomia da região do ombro com o grupo muscular do manguito rotador em foco. | Página 12

Figura 02 | Comparação visual entre um manguito rotador intacto e outro lesionado com uma ruptura parcial no tendão subescapular. | Página 13

Figura 03 | Tubo de ensaio com sangue centrifugado para a obtenção de fibrinas ricas em plaquetas. | Página 16

Capítulo 01 - Artigo

Figura 01 | Fluxograma ilustrando os artigos que foram incluídos e excluídos na revisão. | Página 26

Figura 02 | Gráfico com os países de publicações dos artigos selecionados. | Página 31

Tabela 01 | Características dos estudos selecionados. | Página 27

Tabela 02 | Estatística demográfica humana dos artigos. | Página 30

RESUMO

Os músculos e tendões do manguito rotador trabalham juntos para fornecer estabilidade e movimento à articulação do ombro, quando ocorrem movimentos contínuos nessa região por longos anos, em decorrência a trabalho ou outros eventos, ocorrem lesões nessa região da musculatura. As lesões do manguito rotador são uma causa comum de dor e incapacidade no ombro, e o reparo cirúrgico é frequentemente necessário. A fibrina rica em plaquetas (PRF) é uma opção de tratamento que vem se tornando frequente nos últimos anos. O presente trabalho realiza um levantamento bibliográfico sobre as principais causas das lesões do manguito rotador, os tipos de tratamentos padrões utilizados, e as propriedades biológicas das fibrinas ricas em plaquetas, além da produção de um artigo científico de revisão sistemática utilizando as palavras chaves: “*platelet-rich fibrin*” e “*rotator cuff*”. Buscando avaliar a viabilidade e eficácia das PRFs como opção de tratamento em pacientes visando, por fim, discutir as implicações das descobertas para a prática clínica e pesquisas futuras. Para isso foram utilizados artigos encontrados nas bases de dados eletrônicas que passaram pelo processo de inclusão e exclusão ao qual no final foram selecionados para leitura plena e inclusão na monografia.

Palavras-chaves: Artroscopia; Educação; Fibrinas; Lesões parciais e completas.

ABSTRACT

The muscles and tendons of the rotator cuff work together to provide stability and movement to the shoulder joint. When continuous movements occur in this region for many years, due to work or other events, injuries can occur in this muscle region. Lesions of the rotator cuff are a common cause of pain and disability in the shoulder, and surgical repair is often necessary. Platelet-rich fibrin (PRF) is a treatment option that has become increasingly common in recent years. This undergraduate thesis performs a literature review on the main causes of rotator cuff injuries, the types of standard treatments used and the biological properties of platelet-rich fibrin (PRF). In addition, a systematic review article is produced to evaluate the feasibility and efficacy of PRFs as a treatment option in patients, ultimately discussing the implications of the findings for clinical practice and future research. For this, articles found in electronic databases that went through the inclusion and exclusion process were used, which in the end were selected for full reading and inclusion in the monograph.

Keywords: Arthroscopy; Education; Fibrin; Partial and complete injuries.

1- INTRODUÇÃO

As lesões do manguito rotador são uma causa comum de dor e incapacidade no ombro. Existem vários fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de rasgos do manguito rotador, incluindo lesões traumáticas, alterações degenerativas e sobrecarga. Lesões traumáticas, como quedas ou golpes diretos no ombro, podem resultar em rupturas do manguito rotador. As alterações degenerativas nos tendões do manguito rotador são também uma causa comum das lesões, especialmente em indivíduos com mais de 60 anos. O uso excessivo crônico e o desgaste nos tendões do manguito rotador também podem contribuir para o desenvolvimento de rasgos (YAMAMOTO *et al.*, 2010). O reparo cirúrgico é muitas vezes necessário, mas apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas e nos protocolos de reabilitação, a taxa de reincidência permanece alta (RYAN *et al.*, 2021).

A pesquisa sobre biomateriais e engenharia de tecidos para que sejam utilizados como material para induzir a regeneração de tecidos e aumentar a eficácia de cicatrização durante todo o processo de cura vem se mostrando ao longo do tempo, promissora. Um biomaterial pode servir como uma barreira protetora temporária para cobrir defeitos e promover a regeneração de tecidos, sendo compatível com tecidos biológicos e também aplicados em métodos clínicos (GHANAATI *et al.*, 2014). A utilização destes biomateriais de agregados plaquetários de forma injetável é bastante difundida, principalmente, na Ortopedia e na Cirurgia Plástica, onde foi possível obter resultados positivos (MOURÃO *et al.*, 2015).

Tratamentos como o biomaterial de fibrina rica em plaquetas vem ganhando popularidade nos últimos anos como uma opção de tratamento potencial (KUHN *et al.*, 2013). Além disso, um estudo publicado no *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, destacou que a PRF demonstrou a capacidade de melhorar a cicatrização de lesões de tecidos moles por meio da promoção da angiogênese, crescimento celular e síntese de colágeno (REIS *et al.*, 2022).

Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico para fundamentação teórica fornecendo uma visão geral das lesões do manguito rotador, incluindo suas causas, sintomas e opções de tratamento atuais, além de aprofundar a biologia e as propriedades da fibrina rica em plaquetas e seus potenciais mecanismos de ação na cicatrização de lesões do manguito rotador. Além disso, também foi realizado um artigo de revisão sistemática selecionando projetos científicos manualmente que utilizaram as PRF como tratamento para manguito rotador de forma a expor os resultados dos estudos incluídos

na revisão, e avaliar a viabilidade e eficácia da PRF como opção de tratamento. Por fim, foi elaborada uma discussão sobre as implicações das descobertas para a prática clínica e pesquisas futuras.

2- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

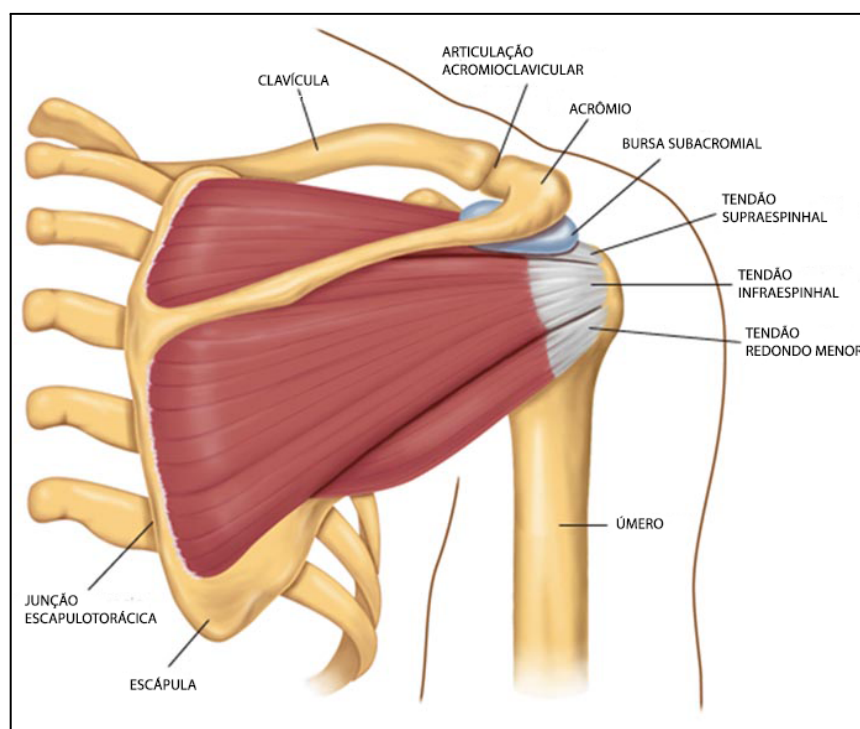
2.1 Manguito rotador

A estrutura complexa da articulação glenoumeral confere ao ombro maior mobilidade do que qualquer outra articulação importante do corpo humano. Essa característica de grande mobilidade se dá ao fato de ter uma grande rede de junções entre ligamentos, tendões e outros elementos do tecido conjuntivo entre o úmero e a escápula, conferindo uma estabilidade e permitindo movimentos funcionais (HUEGEL, 2015).

O manguito rotador é encontrado nesta região do corpo humano, é constituído de quatro músculos, o subescapular, o supraespinhal, infraespinhal e o redondo menor (Figura 01). Primeiramente, o músculo supraespinhal que origina-se da fossa supraespinhal da escápula, seu tendão passa pelo espaço subescapular e se insere nas facetas superior e média da tuberosidade maior do úmero, local onde ocorre a fixação dos tendões supraespinhal e infraespinhal. O infraespinhal e o redondo menor se originam da fossa infraespinhal e do septo fibroso, e seus tendões se inserem nas facetas média e inferior também da tuberosidade maior do úmero, respectivamente, já o subescapular se origina da fossa subescapular e seu tendão se insere na tuberosidade menor do úmero (NETTER, 2018).

Os músculos e tendões do manguito rotador trabalham juntos para fornecer estabilidade e movimento à articulação do ombro. O músculo supraespinhal inicia e levanta o braço em flexão anterior e fornece estabilidade à articulação durante o movimento. Os músculos infraespinhal e redondo menor funcionam na rotação externa do braço e estabilização da articulação do ombro, enquanto o músculo subescapular funciona na rotação interna do braço e também na estabilização da articulação (LUDEWIG & COOK, 2000). O manguito rotador é único porque seus tendões se fundem para formar uma estrutura contínua perto de suas inserções. Sua superfície bursal é coberta por extensões profundas do ligamento coracoacromial, enquanto sua superfície articular é revestida pela cápsula articular (CURTIS *et al.*, 2006).

Figura 01. A anatomia da região do ombro com o grupo muscular do manguito rotador em foco.



Fonte: Grupo de cirurgia de ombro santa casa de Porto Alegre¹.

2.2 Causas gerais das lesões de ruptura do manguito rotador

As rupturas do manguito rotador são problema frequente, essas injúrias deixam no músculo um rasgo que causa dor e inflamação (Figura 02). Podem acontecer por alguns fatores como movimentos repetitivos, perda tecidual, fatores externos e genéticos, têm um impacto negativo significativo na capacidade de uma pessoa de usar o movimento do braço.

Uma das causas mais comuns de ruptura do manguito rotador é o uso repetitivo e constante desse grupamento muscular, esses movimentos, podem colocar muito estresse nessa musculatura, isso pode levar a pequenas rupturas nos tendões desse grupo muscular ao longo do tempo, que podem eventualmente se tornar maiores. Estudo publicado por Milgrom *et al.* 1996, relatou que até 50% das pessoas que se envolvem em movimentos repetitivos, como pintores, professores e jogadores de tênis, por exemplo, desenvolvem lesões no manguito rotador.

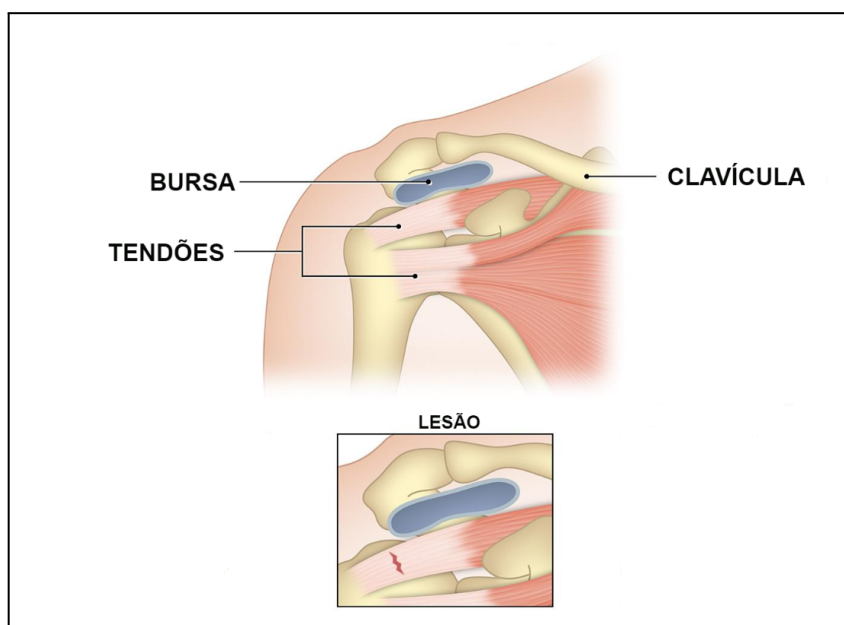
Além disso, a degeneração dos tendões também é um fator para as lesões do manguito rotador, à medida que o ser humano envelhece, os tendões e músculos tendem a se desgastar naturalmente, isso pode levar a pequenas rupturas no manguito rotador que podem

¹ Disponível em: <<https://www.cirurgiadeombroecotovelo.com.br/lesao-do-manguito-rotador/>>. Acesso em: 14 mar. 2023.

eventualmente se tornarem maiores. De acordo com Morise *et al.* 2017, a degeneração do manguito rotador é a causa mais comum de lesões em pessoas com mais de 60 anos.

Os traumas causados por fatores externos, também podem causar rupturas dos tendões do manguito rotador, uma queda ou acidente de carro podem causar traumas nos ombros acarretando como consequência ruptura súbita e grave da musculatura dessa região. Ludewig & Cook *et al.* 2017, expôs que as lesões do manguito rotador causadas por traumas representam cerca de 15% de todas as injúrias nesse grupo muscular. Por fim, uma predisposição genética pode desempenhar um papel no desenvolvimento de rupturas do manguito rotador. Apoiado no estudo publicado de Dabija *et al.* 2017, certas variações genéticas podem tornar algumas pessoas mais suscetíveis a rupturas do manguito rotador.

Figura 02. Comparação visual entre um manguito rotador intacto e outro lesionado com uma ruptura parcial no tendão supraespinhal.



Fonte: IHH Healthcare Singapore².

2.3 Tratamentos padrões para lesões no manguito rotador

Os tratamentos padrões para lesões do manguito rotador variam de acordo com a gravidade e o tipo de lesão. Os tratamentos não cirúrgicos são normalmente recomendados para lesões leves a moderadas e incluem terapias fisioterapêuticas, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e injeções de corticosteroides (ABOELMAGD *et al.*, 2018). As técnicas

² Disponível em: <<https://www.ihhhealthcare.com/>>. Acesso em: 20. mar. 2023.

de terapia manual, como mobilização de tecidos moles e mobilização articular, também podem ajudar a reduzir a dor e melhorar a amplitude de movimento (PEGREFFI, 2011).

As terapias fisioterapêuticas incluem uma série de exercícios de amplitude de movimento, fortalecimento e estabilidade. KUHN *et al.*, (2013) e TICKER *et al.*, (2008), demonstraram que uma combinação de fisioterapia e exercícios podem ser eficazes na melhora da dor e da função em pacientes com lesões do manguito rotador.

Além disso, outro método é o uso de anti-inflamatórios não esteróides. Eles funcionam bloqueando a ação das enzimas ciclooxigenase (COX), que são responsáveis pela produção de prostaglandinas que causam dor e inflamação. Ao reduzir a produção de prostaglandinas, os anti-inflamatórios podem ajudar a aliviar a dor, o inchaço e a rigidez na musculatura dos ombros (ABDUL-HADI *et al.*, 2009; GREEN *et al.*, 1999). No entanto, os AINEs apresentam efeitos colaterais potenciais, como sangramento gastrointestinal e toxicidade renal, principalmente quando usados em altas doses ou por períodos de tempo prolongados. Ademais, estudos sugerem que os AINEs podem interferir no processo de cicatrização em lesões do manguito rotador (TANGTIPHAIBOONTANA *et al.*, 2021).

Além disso, também podemos utilizar o tratamento com o uso das injeções de corticosteróides, injetadas diretamente no local onde está lesionado, para ajudar a reduzir a inflamação e a dor (FOSTER *et al.*, 2015). O uso de injeções de corticosteróides é uma opção de tratamento popular, mas sua eficácia e segurança têm sido objeto de debate na comunidade médica (RHA *et al.*, 2013). Embora os corticosteróides possam proporcionar alívio rápido da dor e da inflamação, é possível ter efeitos negativos nos resultados a longo prazo. O estudo publicado por Mall *et al.*, (2010) descobriu que os pacientes que receberam injeções de corticosteróides para lesões do manguito rotador tiveram maior probabilidade de necessitar de intervenção cirúrgica no futuro em comparação com aqueles que não receberam as injeções. Outros estudos mostraram que embora as injeções proporcionaram alívio significativo em um curto período, não houve diferença significativa nos resultados a longo prazo entre os pacientes que receberam as injeções e os que não receberam, além de aumentar o risco de ruptura recidiva (TEMPELHOF *et al.*, 1999; KIM *et al.*, 2017).

Ademais, quando se é necessário a intervenção cirúrgica, os pacientes são submetidos a cirurgia artroscópica, que revolucionou a forma como tratamos as lesões do manguito rotador e é considerada o padrão de tratamento para muitos pacientes. Existem alguns tipos de técnicas artroscópicas que podem ser usadas para reparar lesões do manguito rotador, cada uma com suas próprias vantagens e desvantagens (PAPALIA *et al.*, 2011).

Uma das técnicas mais usadas é o reparo de fileira dupla, que envolve a criação de duas fileiras de âncoras de sutura para prender o tendão de volta ao osso. Essa técnica demonstrou fornecer melhor fixação inicial e área de contato em comparação com as técnicas de reparo de fileira única (SENNA *et al.*, 2018; LOBO, 2021). Em alguns casos, procedimento para pacientes com lesões massivas e inaptos as técnicas tradicionais cirúrgicas de reparo, também é utilizado para o reparo artroscópico. A técnica de “*interval slide*”, envolve separar o tendão lesionado do osso e deslizar através de um espaço na articulação do ombro antes de recolocá-lo no osso. Isso irá liberar aderências no lado bursal e articular até a base do processo coracóide, deixando intactos os tecidos moles laterais que ligam o supraespinhal e o infraespinhal (TAURO *et al.*, 2004).

2.4 Biologia e propriedades das fibrinas ricas em plaquetas

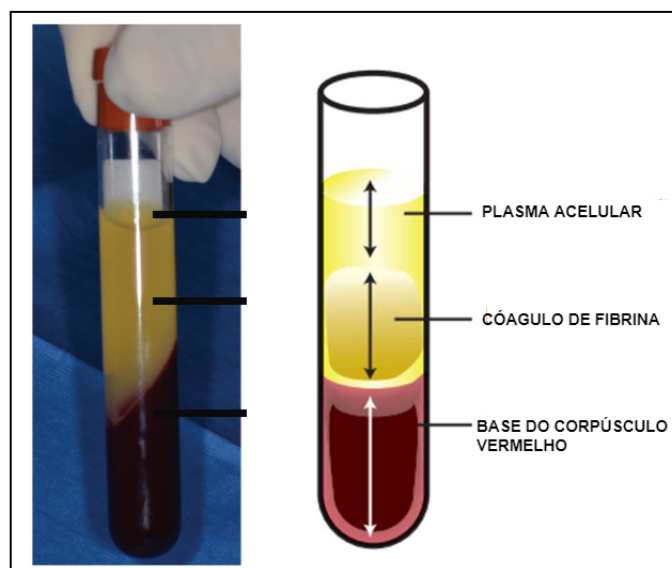
A fibrina é uma proteína que desempenha um papel crucial no processo de coagulação do sangue. É formado a partir do fibrinogênio pela ação da trombina, uma enzima que é ativada durante a lesão dos vasos sanguíneos. A fibrina forma uma rede semelhante a uma malha que aprisiona células sanguíneas e plaquetas, criando um coágulo estável que evita sangramentos excessivos. Descobriu-se que a fibrina possui outras propriedades que a tornam útil em aplicações médicas utilizando-as como biomaterial (O'CONNELL *et al.*, 2008; ZHANG *et al.*, 2012). Os “*scaffolds*” de fibrina têm sido usados em uma variedade de aplicações, incluindo cicatrização de feridas, regeneração óssea e reparo de tecidos. Elas fornecem uma estrutura de suporte para as células crescerem e se desenvolverem, permitindo a regeneração do tecido danificado (O'BRIEN, 2011).

Foi com o início da descoberta do plasma rico em plaquetas (PRP) que consequentemente surgiu a fibrina rica em plaquetas (PRF), sendo uma segunda geração de agregados plaquetários (EL BAGDADI *et al.* 2019). As PRFs são obtidas através do sangue do próprio paciente sem qualquer aditivo. Após a coleta, irá ocorrer a centrifugação, e uma membrana densa em fibrina é produzida com a presença de plaquetas e leucócitos do doador que demonstrou favorecer a liberação lenta e gradual de fatores de crescimento no tecido (Figura 03) (MIRON *et al.*, 2020). A PRF foi desenvolvida como um concentrado de plaquetas de segunda geração para evitar a ação dos anticoagulantes (KUMAR, 2013).

As substâncias biológicas da PRF tem como objetivo acelerar o processo de cicatrização de tecidos moles e duros através do aumento da concentração de fatores de crescimento, como o fator de crescimento transformante- β (TGF- β), fator de crescimento

semelhante à insulina 01 (IGF-1), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), fator de crescimento fibroblástico (FGF), fator de crescimento epidermal (EGF) e fator de crescimento epidermal derivado de plaquetas (PDEGF) (MOURÃO et al. 2015; CANO-DURÁN *et al.*, 2017).

Figura 03. Tubo de ensaio com sangue centrifugado para a obtenção de fibrinas ricas em plaquetas.



Fonte: Decision Dentistry³; GOEL et al. (2018).

³ Disponível em: <<https://decisionsindentistry.com/article/applications-platelet-rich-fibrin-dentistry/>>. Acesso em: 18. mar. 2023

3- JUSTIFICATIVA

As lesões do manguito rotador são uma das principais causas de dor e limitação funcional do ombro, afetando uma grande parcela da população. Apesar dos avanços na área da medicina, o tratamento dessas lesões ainda é desafiador e muitas vezes ineficaz. Nesse sentido, a utilização de fibrinas ricas em plaquetas (PRFs) tem sido considerada uma técnica promissora para o tratamento de lesões do manguito rotador. Devido às suas propriedades biológicas de acelerar a cicatrização.

No entanto, embora haja evidências preliminares sugerindo a eficácia do uso de PRFs nesse contexto, ainda há poucos dados científicos com estudos utilizando amostras robustas e acompanhamento em longo prazo. Portanto, a realização de pesquisas adicionais é necessária para confirmar os resultados, estabelecer a eficácia e determinar o método ideal para o uso de PRFs no reparo dessas lesões do manguito rotador.

Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo contribuir para o avanço do conhecimento na área, investigando e avaliando nas bases de dados científicas, artigos que utilizaram as fibrinas ricas em plaquetas em lesões do manguito rotador. Espera-se que os resultados obtidos possam fornecer subsídios para que no futuro, os pesquisadores possam selecionar, facilmente, a melhor e mais eficaz técnica a ser empregada utilizando-se desse material no tratamento das lesões do manguito rotador.

4- OBJETIVOS

4.1 Geral

- Explorar o uso de fibrina rica em plaquetas (PRF) no tratamento de lesões do manguito rotador visando analisar a eficácia desse procedimento para uso no tratamento clínico utilizando de uma revisão sistemática.

4.2 Específicos

- Realizar um levantamento bibliográfico acerca do manguito rotador, suas lesões e tratamentos clínicos padrões
- Efetuar pesquisa bibliográfica sobre as características de produtos ricos em plaquetas, em específicos as fibrinas ricas em plaquetas.
- Elencar artigos que utilizam a fibrina rica em plaquetas no tratamento das lesões do manguito rotador.
- Construir fluxograma a partir dos artigos encontrados em banco de dados sobre a temática.

5- METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico para fundamentação teórica acerca do manguito rotador, suas patologias associadas, tratamentos padrões para lesões neste grupo e as propriedades biológicas das PRFs. Em seguida, foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados eletrônicas, incluindo *PubMed*, *Scopus* e *ScienceDirect*. Os termos de pesquisa incluirão "lesões do manguito rotador", "fibrina rica em plaquetas", "PRF", "cicatrização de tecidos", "regeneração" e "aplicações clínicas", apenas em idioma português.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: estudos publicados em inglês e português, que utilizaram metodologia científica rigorosa e que apresentaram informações relevantes sobre o manguito rotador, suas lesões e tratamentos clínicos padrões, além de estudos que utilizaram as PRFs em tratamentos em modelos humanos. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, teses e monografias, artigos sem texto completo disponível e estudos que não abordaram diretamente o tema proposto ou com falta de dados e por fim, artigos em idiomas que não fossem inglês ou português. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os artigos selecionados foram efetuados a leitura prévia dos títulos e respectivos resumos, analisados de forma crítica e sistemática, com o objetivo de extrair as informações mais relevantes para o levantamento bibliográfico proposto.

No final, foram escolhidas 36 publicações, as quais foram catalogadas em pastas contendo informações de identificação dos artigos, bem como um resumo para capturar as ideias centrais relacionadas aos temas abordados na monografia.

6- REFERÊNCIAS

- ABOELMAGD, Tariq; REES, Jonathan; GWILYM, Stephen. Rotator cuff tears: pathology and non-surgical management. **Orthopaedics and Trauma**, v. 32, n. 3, p. 159-164, 2018.
- ABDUL-HADI, Omar et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in orthopaedics. **JBJS**, v. 91, n. 8, p. 2020-2027, 2009.
- CANO-DURÁN, Jorge A. et al. The role of Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). **Journal of clinical and experimental dentistry**, v. 9, n. 8, p. e1051, 2017.
- CURTIS, Alan S. et al. The insertional footprint of the rotator cuff: an anatomic study. **Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery**, v. 22, n. 6, p. 603-609. e1, 2006.
- DABIJA, Dominique I. et al. Genetic and familial predisposition to rotator cuff disease: a systematic review. **Journal of shoulder and elbow surgery**, v. 26, n. 6, p. 1103-1112, 2017.
- EL BAGDADI, Karima et al. Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: a proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept). **European Journal of Trauma and Emergency Surgery**, v. 45, p. 467-479, 2019.
- FOSTER, Zoë J. et al. Corticosteroid injections for common musculoskeletal conditions. **American family physician**, v. 92, n. 8, p. 694-699, 2015.
- GHANAATI, Shahram et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. **Journal of Oral Implantology**, v. 40, n. 6, p. 679-689, 2014.
- GOEL, Apoorv; WINDSOR, Lester Jack; BLANCHARD, Steven. Platelet-Rich Fibrin: Utilization in the Treatment of Periodontitis. **In: Periodontology and Dental Implantology**. IntechOpen, 2018.
- GREEN, Sally et al. Interventions for shoulder pain. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 1999.
- HUEGEL, Julianne; WILLIAMS, Alexis A.; SOSLOWSKY, Louis J. Rotator cuff biology and biomechanics: a review of normal and pathological conditions. **Current rheumatology reports**, v. 17, p. 1-9, 2015
- KIM, Jung Youn; PARK, Ji Seon; RHEE, Yong Girl. Can preoperative magnetic resonance imaging predict the reparability of massive rotator cuff tears?. **The American Journal of Sports Medicine**, v. 45, n. 7, p. 1654-1663, 2017.
- KUHN, John E. et al. Effectiveness of physical therapy in treating atraumatic full-thickness rotator cuff tears: a multicenter prospective cohort study. **Journal of shoulder and elbow surgery**, v. 22, n. 10, p. 1371-1379, 2013.
- LOBO, Frederico Lafraia. Estudo clínico comparativo entre o uso de âncoras com ou sem nós no tratamento artroscópico da luxação recidivante do ombro. 2021. **Tese de Doutorado**. Universidade de São Paulo.
- LUDEWIG, Paula M.; COOK, Thomas M. Alterations in shoulder kinematics and associated muscle activity in people with symptoms of shoulder impingement. **Physical therapy**, v. 80, n. 3, p. 276-291, 2000.
- MALL, Nathan A. et al. Symptomatic progression of asymptomatic rotator cuff tears: a prospective study of clinical and sonographic variables. **The Journal of Bone and Joint Surgery**. American volume., v. 92, n. 16, p. 2623, 2010.
- MILGROM, Charles et al. Rotator-cuff changes in asymptomatic adults. The effect of age, hand dominance and gender. **The Journal of bone and joint surgery**. **British volume**, v. 77, n. 2, p. 296-298, 1995.
- MIRON, Richard J. et al. Use of platelet-rich fibrin for the treatment of gingival recessions: a systematic review and meta-analysis. **Clinical oral investigations**, v. 24, p. 2543-2557, 2020.

- MORISE, Shuhei et al. Age-related changes in morphology and function of scapular muscles in asymptomatic people. **PM&R**, v. 9, n. 9, p. 892-900, 2017.
- MOURÃO, Carlos Fernando de Almeida Barros et al. Obtenção da fibrina rica em plaquetas injetáveis (i-PRF) e sua polimerização com enxerto ósseo: nota técnica. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 42, p. 421-423, 2015.
- NETTER, Frank H. **Netter - Atlas de Anatomia Humana**. 7 ed. São Paulo: GEN Guanabara Koogan, 2018
- O'BRIEN, Fergal J. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. **Materials today**, v. 14, n. 3, p. 88-95, 2011.
- O'CONNELL, Sean M. et al. Autologous platelet-rich fibrin matrix as cell therapy in the healing of chronic lower-extremity ulcers. **Wound Repair and Regeneration**, v. 16, n. 6, p. 749-756, 2008.
- PAPALIA, Rocco et al. Double row repair: is it worth the hassle?. **Sports Medicine and Arthroscopy Review**, v. 19, n. 4, p. 342-347, 2011.
- PEGREFFI, Francesco et al. Conservative management of rotator cuff tear. **Sports medicine and arthroscopy review**, v. 19, n. 4, p. 348-353, 2011.
- REIS, Nayara Teixeira de Araújo et al. Use of platelet-rich fibrin for bone repair: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. **Brazilian Oral Research**, v. 36, 2022.
- RHA, Dong-Wook et al. Comparison of the therapeutic effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and dry needling in rotator cuff disease: a randomized controlled trial. **Clinical rehabilitation**, v. 27, n. 2, p. 113-122, 2013.
- RYAN, James et al. Platelet-rich product supplementation in rotator cuff repair reduces retear rates and improves clinical outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery**, v. 37, n. 8, p. 2608-2624, 2021.
- SENNA, Luís Filipe; RAMOS, Max Rogério Freitas; BERGAMASCHI, Ricardo Folador. Reparo artroscópico do manguito rotador: fileira simples versus fileira dupla-Resultados clínicos após um a quatro anos. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 53, p. 448-453, 2018.
- TANGTIPHAIBOONTANA, Jennifer et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory medications after rotator cuff surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Shoulder and Elbow Surgery**, v. 30, n. 9, p. 1990-1997, 2021.
- TAURO, Joseph C. Arthroscopic repair of large rotator cuff tears using the interval slide technique. **Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery**, v. 20, n. 1, p. 13-21, 2004.
- TEMPELHOF, Siegbert; RUPP, Stefan; SEIL, Romain. Age-related prevalence of rotator cuff tears in asymptomatic shoulders. **Journal of shoulder and elbow surgery**, v. 8, n. 4, p. 296-299, 1999.
- TICKER, Jonathan B.; EGAN, James J. Postoperative Rehabilitation Following Arthroscopic Rotator Cuff Repair. **Arthroscopic Rotator Cuff Surgery: A Practical Approach to Management**, p. 348-362, 2008.
- VINAYA KUMAR, R.; SHUBHASHINI, N. Platelet rich fibrin: a new paradigm in periodontal regeneration. **Cell and tissue banking**, v. 14, p. 453-463, 2013.
- YAMAMOTO, Atsushi et al. Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population. **Journal of shoulder and elbow surgery**, v. 19, n. 1, p. 116-120, 2010.
- ZHANG, Yufeng et al. Delivery of PDGF-B and BMP-7 by mesoporous bioglass/silk fibrin scaffolds for the repair of osteoporotic defects. **Biomaterials**, v. 33, n. 28, p. 6698-6708, 2012.

CAPÍTULO 1 – ARTIGO

**Artigo a ser enviado para a revista Anais da Academia Brasileira de Ciências
Fator de impacto 1.7 e classificação Qualis A2**

REVISÃO SISTEMÁTICA DO USO DE FIBRINA RICAS EM PLAQUETAS COMO TRATAMENTO PARA LESÕES NO MANGUITO ROTADOR

Resumo: O manguito rotador é um grupo de músculos responsável por estabilizar o ombro e permitir sua amplitude de movimento. Lesões no manguito rotador podem causar dor, fraqueza e limitação da amplitude de movimento. O uso de produtos ricos em plaquetas, como o plasma rico em plaquetas (PRP) e fibrina rica em plaquetas (PRF), tem sido investigado como uma alternativa ao tratamento convencional. Estudos recentes indicam que o uso desses produtos reduz a taxa de reincidência e melhora os resultados clínicos. A pesquisa por novos métodos para a cicatrização de lesões do manguito rotador é importante para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. Deste modo, este artigo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre o uso das fibrinas ricas em plaquetas para cicatrização em lesões parciais e completas e sua eficácia nesses tratamentos. Para tanto, os artigos foram selecionados nas plataformas eletrônicas do *Pubmed*, *Scopus* e *ScienceDirect*, utilizando as palavras-chave "*platelet-rich fibrin*" e "*rotator cuff*" combinadas pelo operador booleano "AND". Foram selecionados artigos de maneira manual que apresentavam pesquisas experimentais em língua inglesa e portuguesa, excluindo-se artigos duplicados, de revisão bibliográfica, livros, teses e dissertações, artigos que não utilizaram as fibrina ricas em plaquetas para tratamento médico, artigos sem dados da pesquisa e em idiomas diferentes do inglês ou português. Os dados dos artigos selecionados foram organizados em planilhas eletrônicas do Excel para análise posterior. Foram encontrados 703 artigos no total, sendo selecionados apenas 7 para análise. A artroscopia simples foi o tipo de intervenção cirúrgica mais utilizada. Os tamanhos das amostras dos estudos variam de no mínimo 20 ao máximo de 88 pacientes. Os resultados dos estudos analisados indicaram que o uso de fibrina rica em plaquetas no reparo do manguito rotador é eficaz, apresentando melhores resultados clínicos e menor taxa de recidiva em comparação com os métodos tradicionais já estabelecidos. Com base nesses resultados, pode-se concluir que diferentes métodos foram utilizados, como ensaios prospectivos randomizados controlados, estudos duplo-cegos e ensaios clínicos que utilizaram as fibrinas, e os resultados relataram vários efeitos positivos na cicatrização do manguito rotador.

Palavras-chaves: Artroscopia; Fibrinas; Lesões parciais e completas.

Abstract: The rotator cuff is a group of muscles responsible for stabilizing the shoulder and allowing its range of motion. Rotator cuff injuries can cause pain, weakness, and limited range of motion. The use of platelet-rich products, such as platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF), has been investigated as an alternative to conventional treatment. Recent studies indicate that the use of these products reduces the rate of recurrence and improves clinical outcomes. The search for new methods for healing rotator cuff injuries is important to improve clinical outcomes and patients quality of life. Thus, this article aimed to conduct a systematic review on the use of platelet-rich fibrins for healing in partial and complete injuries and their effectiveness in these treatments. The articles were selected from the electronic platforms Pubmed, Scopus and ScienceDirect using the keywords "platelet-rich fibrin" and "rotator cuff" combined by the boolean operator "AND". Selected articles were manually chosen that presented experimental research in English and Portuguese, excluding duplicate articles, literature reviews, books, theses and dissertations, articles that did not use platelet-rich fibrin for medical treatment, articles without research data and in languages other than English or Portuguese. The data from the selected articles was organized in an Excel spreadsheet for further analysis. 703 articles were found in total, but only 7 were selected for analysis. Simple arthroscopy was the most commonly used type of surgical intervention, with sample sizes ranging from a minimum of 20 to a maximum of 88 patients. The results of the analyzed studies indicated that the use of platelet-rich fibrin in rotator cuff repair is effective, presenting better clinical outcomes and lower recurrence rates compared to established traditional methods. Based on these results, it can be concluded that different methods were used, such as controlled randomized prospective trials, double-blind studies and clinical trials that used fibrins, and the results reported several positive effects on rotator cuff healing.

Keywords: Arthroscopy; Partial and complete injuries; Fibrin.

INTRODUÇÃO

O manguito rotador é um grupo de quatro músculos que se inserem ao osso úmero na articulação do ombro. Esse grupamento muscular junto com os tendões e ligamentos são responsáveis por estabilizar o ombro e permitir sua grande amplitude de movimento. As lesões do manguito rotador podem causar dor, fraqueza e amplitude de movimento limitada na articulação do ombro, o que pode afetar significativamente as atividades diárias e a qualidade de vida de uma pessoa (MIRZAYAN *et al.*, 2019). Embora algumas lesões do manguito rotador possam ser tratadas com tratamento convencionais, como terapias fisioterapêuticas, medicamentos anti-inflamatórios e corticosteróides, a intervenção cirúrgica pode ser necessária para rupturas mais graves. Mesmo assim, após os pacientes serem submetidos aos tratamentos disponíveis e demonstrarem certo grau de sucesso na recuperação, a taxa recidiva desses procedimentos ainda é alta, principalmente na cirurgia artroscópica (KUHN *et al.*, 2013; ABDUL-HADI *et al.* 2009; RHA *et al.*, 2013).

Por isso, há um interesse crescente no uso de produtos ricos em plaquetas para auxiliar no processo de cicatrização. Plasma rico em plaquetas (PRP) e fibrina rica em plaquetas (PRF) são dois exemplos que têm sido investigados por seus potenciais benefícios terapêuticos em lesões do manguito rotador (DE ARAUJO PORTO *et al.*, 2022; MALAVOLTA *et al.*, 2012). O PRP foi introduzido pela primeira vez na década de 1970 como uma ferramenta para promover a cicatrização de feridas em odontologia e, posteriormente, em ortopedia para tratar lesões musculoesqueléticas. É um derivado do sangue que contém uma alta concentração de plaquetas, fatores de crescimento e outras moléculas bioativas que desempenham um papel crucial no processo de reparação tecidual (MISHRA & PAVELKO, 2006; SAMPSON *et al.* 2008; FITZPATRICK *et al.* 2017). A PRF, é um desenvolvimento mais recente na medicina regenerativa. Foi descrito pela primeira vez na França em 2001 como uma alternativa ao PRP (DOHAN *et al.*, 2006). Esse biomaterial é uma matriz de fibrina enriquecida com plaquetas e leucócitos que é produzida pelo próprio sangue do paciente. Ele se difere em sua arquitetura de fibrina, pois forma uma matriz densa e coesa que atua como um “*scaffold*” para a regeneração tecidual, além de ser facilmente produzido apenas com o processo de centrifugação em baixa velocidade (CHOUKROUN *et al.*, 2006).

Metanálise recente de ensaios controlados randomizados por Ryan *et al.*, (2021) descobriram que o uso de produtos ricos em plaquetas no reparo do manguito rotador reduziu as taxas de reincidência e melhorou os resultados clínicos. Fu *et al.*, (2017) realizou uma revisão sistemática e metanálise, que sugeriram que o plasma rico em plaquetas (PRP) e a matriz de fibrina rica em plaquetas podem auxiliar na cicatrização e reparo de lesões do manguito rotador. Mao e Zhan (2018) realizaram uma meta-análise da eficácia e segurança do PRF para lesões do manguito rotador e descobriram que o PRF foi capaz de melhorar os resultados clínicos, além de reduzir as taxas de reincidência.

Zumstein *et al.*, (2017) forneceram informações sobre o complexo processo de cicatrização do manguito rotador, incluindo inflamação, proliferação e remodelação. Com esse conhecimento, os pesquisadores podem entender melhor como os produtos ricos em plaquetas podem desempenhar um papel no processo de cicatrização. Hurley *et al.*, (2019) examinou a eficácia do PRP e PRF no reparo artroscópico do manguito rotador e descobriu que ambas as terapias foram eficazes na melhoria dos resultados clínicos. Além disso, Zumstein *et al.*, (2011) discute o potencial de produtos ricos em plaquetas na medicina esportiva e destacaram o impacto de “*scaffolds*” e células na entrega de fatores de crescimento a longo prazo no processo de cicatrização das lesões do manguito rotador.

Diante do exposto anteriormente, a pesquisa envolvendo novos métodos para a cicatrização das lesões do manguito rotador, em especial, com as fibrinas ricas em plaquetas, tem um grande potencial. Assim, este trabalho tem como objetivo, realizar uma revisão sistemática sobre o uso de fibrinas ricas em plaquetas em lesões do manguito rotador e seus potenciais benefícios terapêuticos.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado através de uma busca por artigos científicos publicados no período compreendido entre os anos de 2011 a 2022. Nessa pesquisa foram utilizadas as plataformas eletrônicas do *Pubmed*, *Scopus*, *ScienceDirect*. Foram enquadradas as palavras-chave em (*platelet-rich fibrin*) e (*rotator cuff*) como base para pesquisas dos artigos. Para combinação dos termos foi utilizado o operador booleano “AND”.

Na primeira parte, foram selecionados todos os artigos que continham apenas as palavras-chaves no título ou no resumo. Ademais, foi efetuado a leitura prévia dos títulos e respectivos resumos. Esses artigos compuseram a base inicial de dados para a pesquisa.

Todos os artigos que se enquadraram, para o processo da segunda etapa foram filtrados e organizados no software de planilhas eletrônicas ‘Excel’, onde foram separados, numerados e enquadrados em sua devida categoria para uma posterior utilização em gráficos, resultados e discussões.

Na segunda etapa, foram feitos os critérios de inclusão e exclusão dos artigos. Como critério de inclusão para o projeto, foram selecionados artigos publicados em língua inglesa e portuguesa, que apresentavam pesquisas experimentais das fibrina ricas em plaquetas em manguito rotador em modelos humanos ou animais. Como critério de exclusão foram excluídos artigos duplicados na base de dados, além de artigos de revisão bibliográfica ou sistemática, livros, teses e dissertações, artigos que não utilizaram as fibrina ricas em plaquetas para tratamento médico, artigos nos quais não tinham dados da pesquisa o suficiente e por fim, artigos em idiomas que não fossem inglês ou português.

Os artigos elegidos foram analisados para a extração dos seguintes dados: autores, ano de publicação, país, tipo de modelo experimental (humano ou animal), base bibliográfica e resultados obtidos. Também foi averiguado qual país apresentou maior número de publicação após os processos de inclusão e exclusão.

Foram utilizados filtros avançados nas próprias plataformas eletrônicas para o período de publicação e seleção de idiomas. Os critérios de inclusão e exclusão e realização dessa

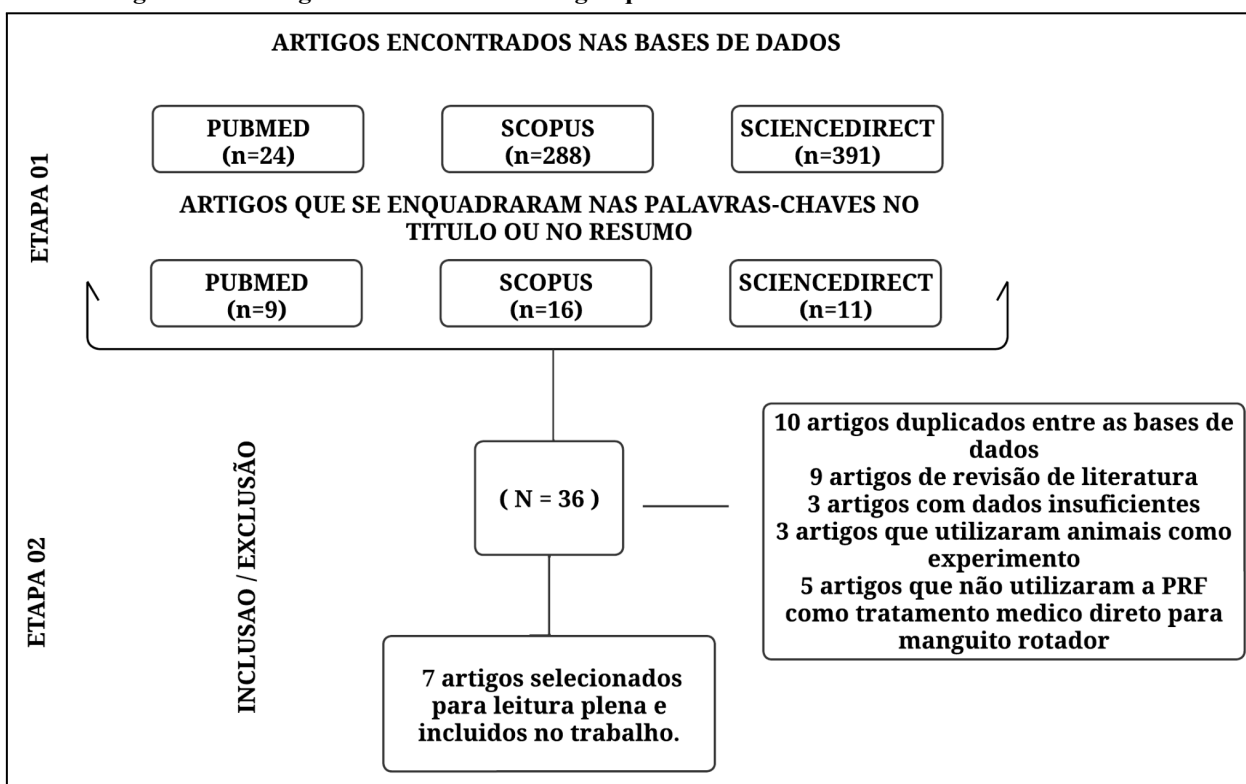
revisão sistemática foram feitos de maneira manual. Para as citações bibliográficas foram utilizados os materiais encontrados nos artigos, todos de fonte e voltados para a área do artigo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 24 artigos no *Pubmed*, 391 no *ScienceDirect* e 288 no *Scopus*, tendo no total 703 artigos (Figura 1), quando buscado pelas palavras-chaves. Desses artigos os que se enquadraram possuindo as palavras-chaves no título ou resumo foram 09 no *Pubmed*, 16 no *Scopus* e 11 no *Sciencedirect* totalizando 36 artigos que passaram para a segunda etapa.

Nesta fase, foi realizado o processo de inclusão e exclusão. De um total de 36 artigos, foram selecionados 07 artigos aos quais atenderam ao processo de seleção para a leitura plena e que foram incluídos no trabalho (Figura 01).

Figura 01. Fluxograma ilustrando os artigos que foram incluídos e excluídos na revisão.



Fonte: Dados obtidos a partir das pesquisas realizadas pelos autores.

As características dos resultados dos artigos expostos na (Tabela 01) demonstraram que, no geral, a artroscopia simples foi o tipo de intervenção cirúrgica mais utilizada. As intervenções cirúrgicas utilizadas em cada um desses artigos variam de acordo com o tipo

específico de PRF utilizado e o método de aplicação. Além disso, todos os projetos científicos utilizaram as plaquetas ricas em fibrinas de maneira intra-operatória (Tabela 01).

Tabela 01. Características dos estudos selecionados.

Primeiro autor (ano de publicação)	Intervenção no grupo experimental	Intervenção no grupo controle	Tipo de lesão no manguito rotador	Critério de exclusão
Zumstein (2016)	Artroscopia transóssea equivalente com coágulos de PRF intra-operatória	Artroscopia transóssea equivalente (sem PRF)	Ausência completa do tendão	Lesão ou reparo incompleto do manguito, pacientes com operações prévias, lesões estendidas do tendão subescapular, lesões isoladas do subescapular, lesões laborais, lesão labral passível de reparo.
Zumstein (2014)	Artroscopia simples com coágulos de PRF	Artroscopia simples (sem PRF)	Lesões completas e crônicas	Pacientes com lesão parcial, reparo parcial da lesão, operados previamente, extensão da lesão no tendão da subescapular, lesão isolada da subescapula, lesões causadas pelo trabalho, lesão labral passível de reparo cirúrgico.
Antuña (2013)	Artroscopia completa com injeção de PRF intra-operatória	Artroscopia completa (sem injeção)	Lesões graves na região pósterio-superior do tendão	Lesões ântero superiores afetando o subescapular, procedimentos cirúrgicos prévios no ombro experimental, trauma articular no ombro, osteoartrite substancial, condições problemas para a qualidade de vida.

CONTINUA

Tabela 01. Continuação.

Primeiro autor (ano de publicação)	Intervenção no grupo experimental	Intervenção no grupo controle	Tipo de lesão no manguito rotador	Critério de exclusão
Weber (2013)	Coágulos de PRF intra-operatória	Reparo padrão com sutura unica (sem coágulos de PRF)	Lesão Completa	Pacientes com procedimentos prévios ou concomitantes, distúrbios de coagulação ou uso de anticoagulantes no dia da cirurgia.
Bergeson (2012)	Artroscopia simples com coágulos de PRF	Artroscopia simples (sem coágulo)	Lesão Completa	Pacientes com doença articular inflamatória, lesões do manguito rotador irreparáveis, lesões subescapulares que requerem reparo aberto, pacientes com uso ativo de esteróides, cirurgias prévias no ombro afetado, pacientes que não voltaram para o acompanhamento, claustrofobia
Rodeo (2012)	Artroscopia simples com injeção de PRF	Artroscopia simples (sem PRF)	Lesões parciais ou completas	Pacientes em revisão médicas, procedimentos em aberto, lesão labral passível de reparo.
Castricini (2011)	Artroscopia simples com injeção de PRF	Artroscopia simples (sem injeção de PRF)	Lesões parciais	Pacientes com doença articular inflamatória, ruptura total irreparável ou ruptura parcial do manguito rotador encontrado no momento da cirurgia, artrite sintomática do articulação acromioclavicular, artropatia do manguito rotador, anomalias patológicas do tendão subescapular, lesões causadas pelo trabalho, cirurgias prévias no ombro afetado

Fonte: Dados obtidos a partir das pesquisas realizadas pelos autores.

Rupturas do manguito rotador e tendinopatias da região do ombro, como resultado do envelhecimento normal, carga excessiva e microtraumas, são causas comuns de dor e incapacidade nos membros superiores. Dor no ombro e deficiência pode ser difícil de gerenciar e, portanto, a atenção se voltou para novos tratamentos.

Nos estudos controlados feitos pelo Zumstein *et al.*, (2016), descobriram que o uso de fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) não teve um impacto significativo na cicatrização tardia do tendão do manguito rotador, contudo em outro estudo feito por Zumstein *et al.*, (2014), mostraram que o uso de fibrina rica em leucócitos e plaquetas autóloga (L-PRF) levou ao aumento da vascularização durante o processo de cicatrização precoce após o reparo de rupturas crônicas do manguito rotador, definindo então que o uso das PRFs quando usado no início do processo é eficaz.

Antuña *et al.*, (2013), descobriu que o reparo artroscópico de lesões graves do manguito rotador usando PRF apresentou melhores resultados clínicos e maior satisfação do paciente em comparação com os métodos tradicionais de reparo. Os resultados mostraram que os pacientes que receberam as fibrina ricas em plaquetas tiveram uma taxa recidiva significativamente menor em comparação com o grupo controle, a taxa de reincidência no grupo experimental em que foi usado a PRF foi de 8%, enquanto foi de 32% no grupo controle. Além disso, os pacientes que receberam as plaquetas tiveram uma amplitude de movimento significativamente melhor em comparação com o grupo controle.

Weber *et al.*, (2013), conduziu um estudo, randomizado e duplo-cego, e descobriram que o uso de matriz de fibrina rica em plaquetas no reparo artroscópico do manguito rotador levou a melhores resultados em comparação com os métodos tradicionais já estabelecidos na medicina. O resultado do seu artigo demonstrou que o grupo que recebeu PRF teve uma taxa significativamente maior de recuperação e melhores resultados clínicos, conforme medido pelo score feito pela American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) e pelo score de Constant-Murley, em comparação com o grupo que não recebeu PRF.

Bergeson *et al.*, (2012) também descobriu que o uso da matriz de PRF melhorou a integridade do reparo das lesões do manguito rotador em risco. Isso foi determinado pela análise das imagens de ultrassom dos tendões do manguito rotador dos pacientes. Rodeo *et al.* (2012) e Castricini *et al.*, (2011) também reportaram em suas pesquisas que o uso de PRF mostrou melhoria nos resultados das lesões dos pacientes que a receberam.

A falta de consistência na intervenção cirúrgica utilizada nos estudos torna difícil comparar com precisão e tirar conclusões dos resultados. Isso pode resultar em informações conflitantes e potencialmente desinformar profissionais médicos e pacientes sobre o tratamento mais eficaz para reparos do manguito rotador. Além disso, também pode levar a confusão no desenvolvimento de diretrizes e protocolos para esses procedimentos.

Os tamanhos das amostras dos estudos variam de no mínimo 20 ao máximo de 88 pacientes. Os pacientes dos estudos variam de uma idade mínima de 31 anos a uma idade máxima de 75 anos, sendo a maioria do sexo masculino. A média da última consulta de acompanhamento foi de 15 meses (Tabela 02).

Tabela 02. Estatística demográfica humana dos artigos.

Primeiro autor (ano de publicação)	Grupo experimental			Grupo controle			Última consulta de acompanha mento
	Número de pacientes	Idade	Homens (%)	Número de pacientes	Idade	Homens (%)	
Zumstein (2014)	10	63.6 ± 2.5	60%	10	64.3 ± 4.9	40%	3 meses
Antuña (2013)	14	65 ± 12	21,43%	14	65 ± 12	21,43%	24 meses
Weber (2013)	30	59.67 ± 8.16	66,7%	30	64.50 ± 8.59	53,3%	12 meses
Zumstein (2016)	17	65.3 ± 8.5	58,82%	18	65.3 ± 8.5	44,44%	12 meses
Rodeo (2012)	40	58.90 ± 9.86	57,50%	39	57.21 ± 9.42	97,50%	12 meses
Bergeson (2012)	16	65 ± 9	N/D	21	65 ± 7	N/D	27 meses
Castricini (2011)	43	55.2 ± 5.1	53,49%	45	55.5 ± 5.1	37,78%	16 meses

Fonte: Dados obtidos a partir das pesquisas realizadas pelos autores.

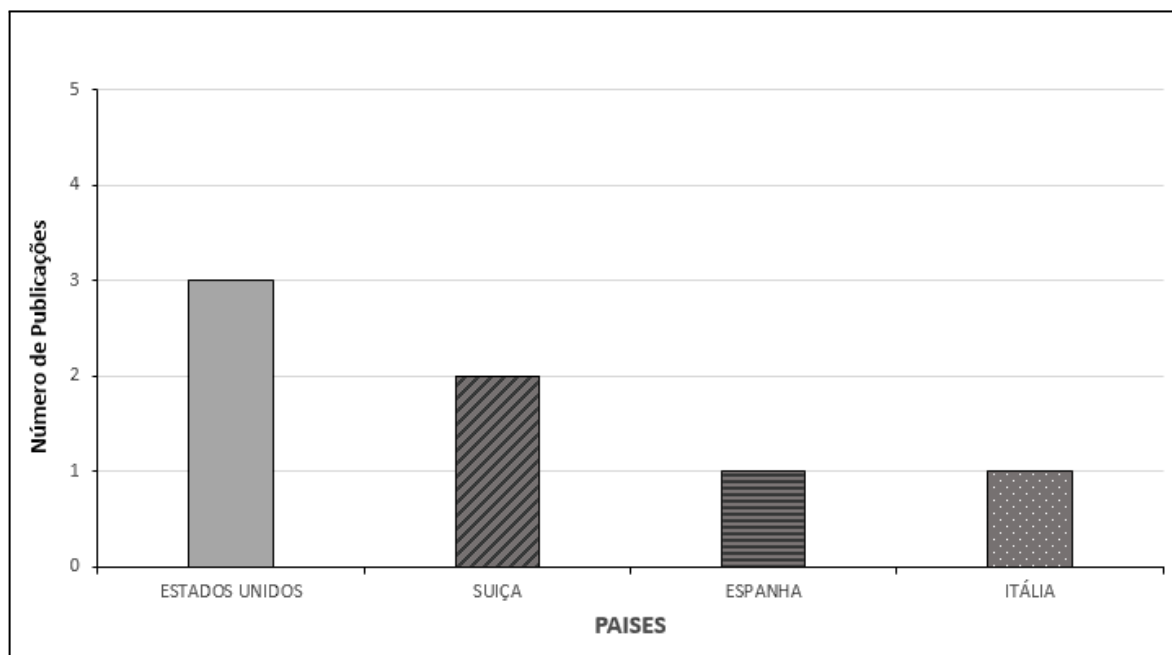
Um fator a se levantar é de que, nos estudos realizados, não houve abordagem da diferença de idade entre os pacientes, em relação aos resultados obtidos. No entanto, sabe-se que o processo de envelhecimento pode afetar a cicatrização dos tendões, o que pode levar a resultados piores, este é um problema em potencial que deve ser considerado em estudos futuros para determinar se há impacto no processo de cicatrização dos tendões do manguito rotador. Além disso, é importante levar em consideração a idade dos pacientes ao tomar decisões sobre o tipo de intervenção cirúrgica e os cuidados pós-operatórios.

Um problema potencial que pode surgir da não consideração da idade dos pacientes é que os resultados podem não ser aplicáveis a todas as faixas etárias da população, principalmente àquelas fora da faixa etária da amostra dos estudos. Isto pode causar a

limitação dos resultados achados nas pesquisas científicas e restringir a capacidade de fazer recomendações clínicas para uma ampla gama de pacientes.

O país com o maior número de publicações foram os Estados Unidos (Figura 02) com três artigos publicados, seguido da Suíça com duas publicações, Espanha e Itália com apenas uma publicação cada.

Figura 02. Gráfico com os países de publicações dos artigos selecionados.



Fonte: Dados obtidos a partir das pesquisas realizadas pelos autores.

Podemos observar que o último artigo lançado que tem a temática de usar as fibrinas em plaquetas em lesões do manguito ter sido publicado em 2016. Em primeiro lugar, pode-se notar que a realização de ensaios clínicos e a publicação de pesquisas na área médica é um processo demorado, com várias etapas envolvidas, incluindo obtenção de financiamento, aprovação ética, recrutamento de participantes e coleta e análise de dados. Também pode ser difícil reunir um tamanho de amostra grande o suficiente e encontrar pacientes elegíveis e dispostos a participar. Além disso, o processo de revisão pelas revistas e analisadores para publicar as pesquisas pode ser demorado, aumentando ainda mais o tempo necessário para publicar um artigo. Embora a data de publicação de 2016 do último artigo entre esses sete artigos selecionados não seja necessariamente motivo de preocupação, é importante ter em mente que a área médica está em constante evolução e mudança, e que as informações e

descobertas apresentadas em um estudo podem estar sujeitas a atualizações, modificações e avanços no futuro.

A fibrina rica em plaquetas tem várias vantagens quando utilizada junto com os tratamentos convencionais de lesões do manguito rotador, elas contém uma maior concentração de fatores de crescimento de fonte natural, reduzindo o risco de reações imunológicas ou infecções e promovendo a regeneração e cicatrização dos tecidos (Antuña *et al.*, 2013). Ela também tem uma vida útil mais longa em comparação com o plasma rico em plaquetas, o que significa que pode continuar a liberar fatores de crescimento e estimular a cicatrização por um período mais prolongado (Bergeson *et al.*, 2012).

CONCLUSÕES

Os estudos selecionados usaram diferentes métodos para pesquisar o tratamento usando PRFs em lesões do manguito rotador, como ensaios prospectivos randomizados controlados, estudos duplo-cegos e ensaios clínicos, relatando-se várias descobertas sobre os efeitos positivos na cicatrização do manguito rotador utilizando essa técnica inovadora. Os artigos relatam aumento da vascularização e melhora da cicatrização precoce, no entanto, deve-se notar que esses estudos têm várias limitações, como amostras pequenas e falta de acompanhamento em longo prazo. Novas pesquisas são necessárias para confirmar os resultados e estabelecer a eficácia e determinar o método ideal para o uso das fibrina ricas em plaquetas no reparo dessas lesões do manguito rotador.

REFERÊNCIAS

- ABDUL-HADI, Omar et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in orthopaedics. **JBJS**, v. 91, n. 8, p. 2020-2027, 2009.
- ANTUÑA, Samuel et al. Platelet-rich fibrin in arthroscopic repair of massive rotator cuff tears: a prospective randomized pilot clinical trial. **Acta Orthop Belg**, v. 79, n. 1, p. 25-30, 2013.
- BERGESON, Adam G. et al. Effects of platelet-rich fibrin matrix on repair integrity of at-risk rotator cuff tears. **The American journal of sports medicine**, v. 40, n. 2, p. 286-293, 2012.
- CASTRICINI, Roberto et al. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. **The American journal of sports medicine**, v. 39, n. 2, p. 258-265, 2011.
- CHOUKROUN, Joseph et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 101, n. 3, p. e56-e60, 2006.
- DE ARAUJO PORTO, Gustavo Martins et al. Mecanismo de ação e as possíveis aplicações da Fibrina Rica em Plaquetas na prática clínica: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 11, p. e10379-e10379, 2022.

DOHAN, David M. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 101, n. 3, p. e45-e50, 2006.

FITZPATRICK, Jane; BULSARA, Max; ZHENG, Ming H. The effectiveness of platelet-rich plasma in the treatment of tendinopathy: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **The American journal of sports medicine**, v. 45, n. 1, p. 226-233, 2017.

FU, Chun-Jiang et al. Evaluation of platelet-rich plasma and fibrin matrix to assist in healing and repair of rotator cuff injuries: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Rehabilitation**, v. 31, n. 2, p. 158-172, 2017.

HURLEY, Eoghan T. et al. The efficacy of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in arthroscopic rotator cuff repair: a meta-analysis of randomized controlled trials. **The American Journal of Sports Medicine**, v. 47, n. 3, p. 753-761, 2019.

KUHN, John E. et al. Effectiveness of physical therapy in treating atraumatic full-thickness rotator cuff tears: a multicenter prospective cohort study. **Journal of shoulder and elbow surgery**, v. 22, n. 10, p. 1371-1379, 2013.

MALAVOLTA, Eduardo Angeli et al. Plasma rico em plaquetas no reparo artroscópico das roturas completas do manguito rotador. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 47, p. 741-747, 2012.

MAO, Xiu-hua; ZHAN, Ye-jun. The efficacy and safety of platelet-rich fibrin for rotator cuff tears: a meta-analysis. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 13, p. 1-9, 2018.

MISHRA, Allan; PAVELKO, Terri. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. **The American journal of sports medicine**, v. 34, n. 11, p. 1774-1778, 2006.

RHA, Dong-Wook et al. Comparison of the therapeutic effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and dry needling in rotator cuff disease: a randomized controlled trial. **Clinical rehabilitation**, v. 27, n. 2, p. 113-122, 2013.

RODEO, Scott A. et al. The effect of platelet-rich fibrin matrix on rotator cuff tendon healing: a prospective, randomized clinical study. **The American journal of sports medicine**, v. 40, n. 6, p. 1234-1241, 2012.

RYAN, James et al. Platelet-rich product supplementation in rotator cuff repair reduces retear rates and improves clinical outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery**, v. 37, n. 8, p. 2608-2624, 2021.

SAMPSON, Steven; GERHARDT, Michael; MANDELBAUM, Bert. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. **Current reviews in musculoskeletal medicine**, v. 1, n. 3-4, p. 165-174, 2008.

WEBER, Stephen C. et al. Platelet-rich fibrin matrix in the management of arthroscopic repair of the rotator cuff: a prospective, randomized, double-blinded study. **The American journal of sports medicine**, v. 41, n. 2, p. 263-270, 2013.

ZUMSTEIN, Matthias A.; BIELECKI, Tomasz; EHRENFEST, David M. Dohan. The future of platelet concentrates in sports medicine: platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and the impact of scaffolds and cells on the long-term delivery of growth factors. **Operative Techniques in Sports Medicine**, v. 19, n. 3, p. 190-197, 2011.

ZUMSTEIN, Matthias A. et al. Increased vascularization during early healing after biologic augmentation in repair of chronic rotator cuff tears using autologous leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF): a prospective randomized controlled pilot trial. **Journal of shoulder and elbow surgery**, v. 23, n. 1, p. 3-12, 2014.

ZUMSTEIN, Matthias A. et al. SECEC research grant 2008 II: use of platelet-and leucocyte-rich fibrin (L-PRF) does not affect late rotator cuff tendon healing: a prospective randomized controlled study. **Journal of shoulder and elbow surgery**, v. 25, n. 1, p. 2-11, 2016.

ZUMSTEIN, M.-A. et al. The biology of rotator cuff healing. **Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research**, v. 103, n. 1, p. S1-S10, 2017.

7- CONSIDERAÇÕES FINAIS

O achados na literatura nos permite inferir que a utilização de PRF apresenta resultados promissores no tratamento de lesões do manguito rotador, com menor tempo de recuperação, melhora na função do ombro e redução de dor em comparação com os métodos tradicionais. Além disso, o PRF tem sido usado como opção terapêutica segura, de baixo custo e fácil aplicação. Apesar dos resultados positivos encontrados em estudos clínicos, é importante ressaltar a necessidade de realizar mais pesquisas para aprimorar a técnica de aplicação e identificar os pacientes que podem se beneficiar do uso da PRF. Ainda assim, é evidente que a PRF representa uma alternativa eficaz e promissora para o tratamento de lesões do manguito rotador. Finalmente, a partir das publicações citadas, conclui-se que o uso de PRF em lesões do manguito rotador pode trazer benefícios significativos para os pacientes, representando uma opção terapêutica promissora para ser considerada pelos profissionais de saúde.

Foi possível perceber a influência das bases de dados Pubmed, Scielo e Sciencedirect na pesquisa sobre o uso do fibrina rico em plaquetas (PRF) no tratamento de lesões do manguito rotador. Essas bases de dados foram essenciais para encontrar e acessar artigos científicos relevantes e atualizados sobre o tema, permitindo a realização de uma revisão bibliográfica e sistemática abrangente e criteriosa. Conclui-se que a utilização dessas bases de dados é fundamental para a pesquisa científica, possibilitando o acesso a informações atualizadas e relevantes sobre diversos temas da área da saúde.

8 - ANEXOS

Anexo A - Documento referente a Normas de Submissão da revista Anais da Academia Brasileira de Ciências

www.scielo.br/journal/aabc/about/#instructions

Instructions to authors

The journal Anais da Academia Brasileira de Ciências from 2012 onwards only considers online submissions. Once you have prepared your manuscript according to the instructions below, please visit the new, improved online submission website at <https://mc04.manuscriptcentral.com/aabc-scielo>.

Please read these instructions carefully and follow them strictly. In this way you will help ensure that the review and publication of your paper are as efficient and quick as possible. The editors reserve the right to return manuscripts that are not in accordance with these instructions. Papers must be **clearly and concisely written in English**.

Aim and editorial policy

All submitted manuscripts should contain original research not previously published and not under consideration for publication elsewhere. The primary criterion for acceptance is scientific quality. Papers should avoid excessive use of abbreviations or jargon, and should be intelligible to as wide an audience as possible. Particular attention should be paid to the Abstract, Introduction, and Discussion sections, which should clearly draw attention to the novelty and significance of the data reported. Failure to do this may result in delays in publication or rejection of the paper. Articles accepted for publication become property of the journal.

Texts can be published as a review, a full paper (article) or as a short communication. Issues appear in March, June, September and December.

Types of Papers

Reviews

Reviews are published by **invitation only** and still have to undergo our peer review process. However, a proposal for a Review may be submitted via e-mail to our editorial staff (aabc@abc.org.br). The e-mail should state the topics and authors of the proposed review, as well as the abstract, academy section and the justification why the topic is of particular interest to the field.

The AABC allows authors to deposit preprints of their submission in community preprint servers such as ArXiv.org and bioRxiv.org. However, the authors must update their entries expressly acknowledging that the article has been accepted/published by AABC.

Letters to the Editor

Letters to the Editor will be subjected to editing and revision and should not contain material that has been submitted or published elsewhere. Letters in reference to an article published by the AABC should not exceed 250 words (excluding references), and must be received within four weeks after online publication of the article. Letters not related to an article published by the AABC should not exceed 500 words (excluding references). A letter can have no more than ten references and one figure or table.

Articles

Whenever possible the articles should be subdivided into the following parts: **1.** Front Page; **2.** Abstract (written on a separate page, 200 words or less, no abbreviations); **3.** Introduction; **4.** Materials and Methods; **5.** Results; **6.** Discussion; **7.** Acknowledgments, if applicable; **8.** Author Contributions (when the paper has more than one author); **9.** References. **10.** Figure legends, if applicable. Articles from some areas such as Mathematical Sciences should follow their usual format. In some cases, it may be advisable to omit part (4) and to merge parts (5) and (6). Whenever applicable, the Materials and Methods section should indicate the Ethics Committee that evaluated the procedures for human studies or the norms followed for the maintenance and experimental treatments of animals.

Short communications

Short communications aim to report a **concise, but important contribution on research**, which has progressed to the stage when it is considered that

results should be publicized to other workers in the field. A short communication should also have an Abstract (100 words or less), a short introduction (up to 200 words) and should not exceed 1,500 words. Tables and Figures may be included but the text length should be proportionally reduced. This section of the AABC should contain extremely relevant contributions and competition is very high.

After the first screening, the articles will be evaluated by at least two reviewers, them being from educational and/or national and international research institutions, with proven scientific production. After due corrections and possible suggestions, the paper may be accepted or rejected, considering the reviews received.

We use the integrated Crossref Similarity Check program to detect plagiarism.

There are no APC and submission charges in the AABC.

Preparation of manuscripts

All parts of the manuscript should be double-spaced throughout. After acceptance, no changes will be made in the manuscript so that proofs require only corrections of typographical errors. The authors should send their manuscript in electronic version only.

Length of manuscript

While papers may be of any length required for the concise presentation and discussion of the data, succinct and carefully prepared papers are favored both in terms of impact as well as in readability. They must not, however, exceed 50 pages, including all items (figures, tables, references, etc...), unless previously agreed with the Editor-in-Chief.

Title page

The title page of the manuscript should present the following items: **1.** Title of the article (the title should be up to 150 characters including spaces, and informative to a broad scientific community); do not include abbreviations in the title. **2.** Full name(s) of all author(s); use superscript numbers right after each author name to indicate the affiliation; **3.** Professional address and ORCID of all authors, including Department and Institution name, street name and number, ZIP/Postal code, City, State and Country; **4.** Key words (four to six in alphabetical order separated by commas); **5.** Running title (a short version of the title, up to 50 characters including spaces); **6.** Academy Section to which the content of the work belongs; **7.** Name, address, phone number, e-mail of the correspondent author, including to whom all correspondence and proofs should be sent to (please indicate the corresponding author with an * after the name).

Should any of these requirements not be met, we may unsubmit your paper and ask for corrections.

Abstract

The abstract must contain no more than 200 words and present the main findings of the article, including a brief introduction, the objectives of the work and a conclusion based on the presented findings. If the authors are submitting an invited/authorized review, the abstract must introduce the main theme of the review and explicit the contribution of the revision to the field. References should not be included in the abstract.

Manuscript text

All text should be written in double-space using 12-point Times New Roman or equivalent typeface. Please organize, whenever possible, the text into the following parts: **1.** Title Page; **2.** Abstract (written on a separate page, 200 words or less, no abbreviations); **3.** Introduction; **4.** Materials and Methods; **5.** Results; **6.** Discussion; **7.** Acknowledgments, if applicable; **8.** Author contributions, when there is more than one author, explaining briefly how each author has contributed for the paper **9.** References. **10.** Figure and table legends, if applicable.

Articles from some areas such as Mathematical Sciences should follow their usual format. In some cases it may be advisable to omit part (4) and to merge parts (5) and (6). Whenever applicable, the Materials and Methods section should indicate the Ethics Committee that evaluated the procedures for human studies or the norms followed for the maintenance and experimental treatments of animals.

All procedures must be described in detail. Use American English style to write the text. Chemical names should be provided according to IUPAC, and strains of organisms should be specified. Provide names of reagents and/or equipment suppliers. Use units and symbols

according to Bureau International des Poids et Mesures (SI) symbols whenever possible.

Acknowledgments

These should be included at the end of the text. Personal acknowledgments should precede those of institutions or agencies. Footnotes should be avoided; when necessary they must be numbered. Acknowledgments to grants and scholarships, and of indebtedness to colleagues as well as mention to the origin of an article (e.g. thesis) should be added to the Acknowledgments section. Include the full name of the funding agency, country, and funded project number (if applicable).

Abbreviations

These should be defined at their first occurrence in the text, except for official, standard abbreviations. Units and their symbols should conform to those approved by the Bureau International des Poids et Mesures (SI).

Figure Legends

This information must be provided at the end of the manuscript, after the abbreviations. All figures must contain a descriptive legend. The legend must contain an introductory sentence that describes the main findings. All panels (if applicable) must be identified in the figure legend by lower case letters (1a, 2a, 2b, 3c, 3d, etc.). When presenting error bars, please inform if a number that follows the \pm sign is a standard error of mean (SEM) or a standard deviation of mean (SD). Or include in the legend if the presented result is representative of N individual experiments.

Tables

Each table should have a brief title above it. Table footnotes should be placed below the table. Tables have to be cited in the paper in Roman numerals (Table I, Table II, Tables IV and V, etc.). Tables must be submitted as separate files in editable format, preferably as *.doc or *.docx file.

Figures

Only high-quality figures will be accepted (minimum of 300 dpi). All illustrations will be considered figures including drawings, graphs, maps, photographs, etc. Their tentative placement in the text should be indicated and all figures must be cited with their respective number along the text. Figures should be sent according to the following specifications: **1.** Drawings and illustrations should be in format .PS/.EPS or .CDR (PostScript or Corel Draw) and never be inserted in text; **2.** Images or figures in grayscale should be in format .TIF and never be inserted in text; **3.** Each figure should be saved and sent in a separate file; **4.** Figures should, in principle, be submitted at the size they are to appear in the journal, i.e., 8 cm (one column) or 16.2 cm (two columns) wide, with maximal height for each figure and respective legend smaller than or equal to 22 cm.

The legends to the figures should be sent double-spaced on a separate page. Each linear dimension of the smallest characters and symbols should not be less than 2 mm after reduction. Colored figures are accepted just as much as b/w ones, but up to 5 black and white figures are free of charge, while every colored figure will be charged, due communication will be made in the production phase (after the evaluation process), should the author want them colored as well in the printed version. For the purpose of counting black and white figures, tables occupying two thirds of the page or having more than 12 columns or 24 rows will be considered b/w figures; **5.** Manuscripts on Mathematics, Physics or Chemistry may be typesetted in TEX, AMS-TEX or LaTeX; **6.** Manuscripts without mathematical formulae may be sent in .RTF or doc/docx for Windows.

References

Authors are responsible for the accuracy of the References. Published articles and those in press may be included. Personal communications (Smith, personal communication) must be authorized in writing by those involved. References to thesis, meeting abstracts (not published in indexed journals) and manuscripts in preparation or submitted, but not yet accepted, should be cited in the text as (Smith et al., unpublished data) and should NOT be included in the list of references.

The references should be cited in the text as, for example, 'Smith 2004', 'Smith & Wesson 2005' or, for three or more authors, 'Smith et al. 2006'. Two or more papers by the same author(s) in the same year should be distinguished by letters, e.g. 'Smith 2004a', 'Smith 2004b' etc. Letters should also distinguish papers by three or more authors with identical first author and year of publication. References should be listed according to the alphabetical order of the first author, always in the order SURNAME XY in which X and Y are initials. If there are more than ten authors, use et al. after the first author.

References must contain the title of the article. Names of the journals should be abbreviated

without dots or commas. For the correct abbreviations, refer to lists of the major databases in which the journal is indexed or consult the World List of Scientific Periodicals. The abbreviation to be used for the Anais da Academia Brasileira de Ciências is **An Acad Bras Cienc**. The following examples are to be considered as guidelines for the References.

REFERENCES

ALBE-FESSARD D, CONDES-LARA M, SANDERSON P & LEVANTE A. 1984a. Tentative explanation of the special role played by the areas of paleospinothalamic projection in patients with deafferentation pain syndromes. *Adv Pain Res Ther* 6: 167-182.

ALBE-FESSARD D, SANDERSON P, CONDES-LARA M, DELAND-SHEER E, GIUFFRIDA R & CESARO P. 1984b. Utilisation de la depression envahissante de Leão pour l'étude de relations entre structures centrales. *An Acad Bras Cienc* 56: 371-383.

KNOWLES RG & MONCADA S. 1994. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 298: 249-258.

PINTO ID & SANGUINETTI YT. 1984. Mesozoic Ostracode Genus *Theriosynoecum* Branson, 1936 and validity of related Genera. *An Acad Bras Cienc* 56: 207-215.

Books and book chapters

DAVIES M. 1947. An outline of the development of Science. *Thinker's Library*, n. 120. London: Watts, 214 p.

PREHN RT. 1964. Role of immunity in biology of cancer. In: NATIONAL CANCER CONFERENCE, 5., Philadelphia. *Proceedings ...*, Philadelphia: J. B. Lippincott, p. 97-104.

UYTENBOGAARDT W & BURKE EAJ. 1971. *Tables for microscopic identification of minerals*, 2nd ed., Amsterdam: Elsevier, 430 p.

WOODY RW. 1974. Studies of theoretical circular dichroism of polypeptides: contributions of B-turns. In: BLOUTS ER ET AL. (Eds), *Peptides, polypeptides and proteins*, New York: J Wiley & Sons, New York, USA, p. 338-350.