



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**LUJI ISEKI TAKENAMI**

**PLASMA RICO EM PLAQUETAS VS OUTRAS INJEÇÕES INTRAARTICULARES  
NA REDUÇÃO DA DOR LOMBAR DE ORIGEM DISCOGÊNICA: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**SALVADOR - BA**

**2024**

**LUJI ISEKI TAKENAMI**

**PLASMA RICO EM PLAQUETAS VS OUTRAS INJEÇÕES INTRAARTICULARES  
NA REDUÇÃO DA DOR LOMBAR DE ORIGEM DISCOGÊNICA: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina apresentado à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no componente Metodologia da Pesquisa III.

Orientador(a): Cloud Kennedy Couto de Sá

**SALVADOR**

**2024**

## RESUMO

**Introdução:** O plasma rico em plaquetas (PRP) é um tipo de ortobiológico injetável que objetiva ação anti-inflamatória e regenerativa, cujo a viabilidade é estudada como alternativa terapêutica no tratamento da dor lombar de origem discogênica. **Objetivo:** Essa revisão sistemática tem como objetivo a comparação da eficácia do PRP com outras injeções intra-articulares na redução da dor lombar de origem discogênica. **Metodologia:** Uma busca na literatura foi realizada em bancos de dados (PubMed Central, MEDLINE/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science and SciELO) no período de 2013 a 2023, sendo incluídos apenas ensaios clínicos, cujo participantes tinham mais de 18 anos e doença discogênica lombar, além da presença de duas intervenções: o PRP e outra injeção intra-articular. **Resultados:** Foram identificados apenas estudos que compararam PRP ao uso de corticosteroide (CS). A redução média na escala numérica de dor (END) para os estudos incluídos nessa revisão foi de 53,6% para os grupos de PRP em 8 semanas e 46,3% para os grupos de CS no mesmo período. Após 24 semanas, a redução média na END para os grupos de PRP foi de 75%, enquanto para os grupos de CS foi de 45%. **Conclusão:** O PRP e o CS demonstraram eficácia similar na redução da dor lombar no prazo de 8 semanas, porém o PRP se mostrou mais eficaz na manutenção da redução após 24 semanas.

**Palavras-chave:** Disco intervertebral; doença discogênica; plasma rico em plaquetas; corticosteroides; esteroides.

## ABSTRACT

**Background:** Plasma rich in platelets (PRP) is a type of injectable orthobiologic aimed at anti-inflammatory and regenerative action, being studied as a therapeutic alternative for discogenic origin low back pain. **Objective:** The objective of this systematic review is to compare the efficacy of PRP with other intra-articular injections in reducing discogenic low back pain. **Methods:** The literature search covered the period from 2013 to 2023 and included only clinical trials with participants over 18 years old and diagnosed with lumbar discogenic disease, with two interventions: PRP and another intra-articular injection. **Results:** The results showed that PRP reduced pain by an average of 53.6% after 8 weeks, while corticosteroid (CS) reduced it by 46.3% in the same period. After 24 weeks, the average pain reduction for PRP was 75%, while for CS it was 45%. **Conclusion:** It is concluded that PRP and CS have similar efficacy in reducing low back pain at 8 weeks, but PRP better maintains the reduction after 24 weeks.

**Keywords:** Intervertebral disc; discogenic disease; platelet-rich plasma; corticosteroids; steroids.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>6</b>
2.1	PRIMÁRIO	6
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>7</b>
3.1	DOR LOMBAR	7
3.2	DOENÇA DISCOGÊNICA	7
3.3	TRATAMENTOS ATUAIS DA DOENÇA DISCOGÊNICA	8
3.3.1	PLASMA RICO EM PLAQUETAS	9
3.3.2	ESTERÓIDES	9
3.3.3	CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS	10
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>11</b>
4.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	11
4.1.1	TIPOS DE ESTUDO	11
4.1.2	CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES	11
4.1.3	TIPOS DE INTERVENÇÃO	11
4.1.4	DESFECHOS	11
4.2	PREPARAÇÃO DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS	11
4.3	INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DO DESFECHO	11
4.4	ESTRATÉGIA DE BUSCA	11
4.5	PROCESSO DE SELEÇÃO	12
4.6	EXTRAÇÃO DE DADOS	12
4.7	AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS	12
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>13</b>
5.1	SELEÇÃO DE ESTUDOS	13
5.2	CARACTERÍSTICAS GERAIS	14
5.1	PREPARO DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS	15
5.2	RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	18
<b>6</b>	<b>DISCUSSÕES</b>	<b>21</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>23</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>24</b>
<b>9</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>29</b>
9.1	ANEXO A – PRISMA STATEMENT (CHECKLIST)	29
9.1	ANEXO B - RISK OF BIAS 2 FROM THE COCHRANE LIBRARY	32

## 1 INTRODUÇÃO

A dor lombar é um sintoma referido na região abdominal posterior, presente em diversas patologias de origem visceral, musculoesquelética, neurológica e cutânea. Pode estar associada a sintomas neurológicos, como dor radicular e perda de sensibilidade e força em membros inferiores. A dor lombar representa também custos públicos e particulares elevados, devido ao seu caráter refratário e tratamento clínico pouco resolutivo.

A doença discogênica é uma das principais causas de dor lombar com sintomas neurológicos associados, necessitando de intervenções clínicas e, em alguns casos, cirúrgicas. Os avanços científicos da medicina regenerativa sugerem novas opções promissoras para alívio sintomático e de redução na progressão da doença. A existência de novas opções permite que o tratamento seja cada vez mais individualizado.

O plasma rico em plaquetas é uma nova opção terapêutica para o tratamento da doença discogênica e redução da dor lombar. Atualmente, para pacientes com doença discogênica que ainda não foram submetidos ao tratamento conservador e procedimentos clínicos minimamente invasivos, outras opções como analgésicos e corticoides orais, além de injeções intra-articulares de corticoides são realizadas antes de indicar a intervenção cirúrgica de correção.

Na concepção do autor, apesar de algumas revisões sistemáticas se proporem a comparar os diferentes métodos terapêuticos, inclusive na doença discogênica, não foram realizadas com metodologia adequada. Para comparar métodos terapêuticos em uma revisão sistemática, é necessário que exista como critério de inclusão apenas estudos comparativos. A inclusão de estudos não-comparativos desconsidera as diferenças das características populacionais, elevando o risco de viés. Pelo que entendemos, esta é a primeira revisão sistemática com meta-análise que incluiu apenas estudos que compararam o PRP a outra injeção intra-articular.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 PRIMÁRIO**

Comparar o uso de plasma rico em plaquetas ao de outras injeções intra-articulares quanto ao desfecho de dor lombar em pessoas com doença discogênica.

### **3 REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1 DOR LOMBAR**

A dor lombar é um sintoma definido pela sua localização, referida na região abdominal posterior, podendo irradiar para os membros inferiores<sup>1</sup>. Pode ter várias etiologias distintas, sendo importante avaliar sintomas associados, principalmente neurológicos<sup>1</sup>.

O *Global Burden of Disease Study*<sup>2</sup> de 2019, uma análise global de incidência, prevalência, mortalidade e invalidez de 364 doenças para 204 países, estimou que a dor lombar é a nona causa principal de invalidez e quinta principal dentre as causas não transmissíveis no mundo<sup>2</sup>. Apesar de ser um sintoma que pode estar presente em todas as idades, para a faixa etária de 25-49 anos, a dor lombar foi a quarta causa principal de invalidez, sendo a segunda principal dentre as causas não transmissíveis<sup>2</sup>.

Fatoye et al.<sup>3,4</sup>, por meio de dois estudos, avaliou o custo per capita no tratamento da dor lombar para países desenvolvidos e subdesenvolvidos em 2023. Nos países desenvolvidos, o custo anual per capita no tratamento da dor lombar foi de USD 10.143,10<sup>4</sup> enquanto nos países subdesenvolvidos foi de USD 1.226,25<sup>3</sup>. O estudo de Geurts et al.<sup>5</sup> conduzido na Holanda em 2018, avaliou o custo anual gasto com despesas médicas relacionadas ao tratamento da dor lombar crônica. A média de gastos anuais para uma amostra de 80 pacientes foi de EUR 4.015,38 por pessoa. No estudo de Mendonça et al.<sup>6</sup> realizado no Brasil em 2018, estimou-se que a despesa pública com custos diretos relacionados ao tratamento da dor lombar foi de BRL 4.907.197.

#### **3.2 DOENÇA DISCOGÊNICA**

Os discos intervertebrais são articulações cartilagosas – ou sínfises – que unem vértebras adjacentes e permitem a mobilidade e distribuição de carga da coluna vertebral<sup>7,8</sup>. São compostos por núcleo pulposo, anel fibroso e cartilagens das placas terminais das vértebras superior e inferior ao disco<sup>8</sup>. O anel fibroso é a parte externa do disco, sendo composto por água, colágenos do tipo I e II, proteoglicanos e elastina<sup>7,8</sup>. A parte interna do disco é preenchida pelo núcleo pulposo, estrutura elástica composta por notocordas ou cordas dorsais e células mesenquimais similares

a condrocitos, contendo água em até 90% da sua composição<sup>7,8</sup>. As cartilagens das placas terminais são responsáveis por conectar o disco às vértebras superior e inferior, além de permitir o transporte de nutrientes através dos vasos sanguíneos<sup>7,8</sup>.

Assim como as outras articulações do corpo humano, o disco intervertebral sofre processo degenerativo em função do desgaste ao longo do tempo. Na osteoartrite do joelho, por exemplo, o atrito provocado por cisalhamento e carga axial denota o desenvolvimento de osteófitos e redução do espaço articular<sup>9</sup>. Na degeneração dos discos intervertebrais, além da formação de osteófitos vertebrais, é observada diminuição da altura discal na coluna vertebral<sup>7,8,10</sup>. Na ressonância magnética, o disco em degeneração é evidenciado pela redução do sinal, apresentando-se mais escuro<sup>7,8,10</sup>. Fatores genéticos e nutricionais também podem causar degeneração dos discos intervertebrais<sup>10</sup>. A prevalência de doença discogênica degenerativa em pacientes com dor lombar é de até 40%<sup>8,11,12</sup> e aumenta conforme a idade<sup>13</sup>. Apesar de ser uma das principais causas, nem todas as pessoas com doença discogênica degenerativa apresentarão dor lombar<sup>10</sup>.

A doença discogênica mais comum em jovens e adultos é a hérnia de disco<sup>13</sup>. Caracterizada pela protusão do anel fibroso, núcleo pulposo ou ambas as estruturas do disco intervertebral para além dos seus limites fisiológicos. A hérnia de disco pode ser atribuída ao processo degenerativo discal<sup>13,14</sup>, porém, a exposição excessiva a cargas axiais, fatores ocupacionais e episódios traumáticos são outras causas importantes<sup>13</sup>. A hérnia de disco pode causar dor lombar e, quando complicada, pode comprimir raízes medulares e causar dor radicular, além de perda de sensibilidade e força em membros inferiores<sup>13</sup>.

A presença de doença discogênica, por degeneração ou herniação, a compressão de raízes medulares unilateralmente ou bilateralmente e a quantificação de níveis acometidos são discriminados com especificidade maior na ressonância magnética, sendo este o exame padrão-ouro para a investigação da doença discogênica<sup>8,10,14,15</sup>.

### **3.3 TRATAMENTOS ATUAIS DA DOENÇA DISCOGÊNICA**

O tratamento da doença discogênica depende de fatores como o tipo de doença (degenerativa ou hérnia), idade da pessoa, duração e intensidade da dor, presença de sintomas neurológicos associados e estabilidade da coluna vertebral<sup>14</sup>. Wu et al.<sup>14</sup> definiram 5 cenários possíveis de acordo com a história natural da doença discogênica

para a tomada de decisão no tratamento da dor lombar, sendo eles: alívio da dor por tratamento conservador, restaurativo, reconstrutivo, alívio da compressão/cirurgia de reposição e fusão rígida. Para o tratamento conservador, a base terapêutica é a prescrição de fisioterapia, treino resistido e analgésicos e anti-inflamatórios orais, além da injeção intra-articular de corticóides<sup>14</sup>.

Outras opções terapêuticas têm surgido com os avanços da tecnologia biomolecular<sup>14</sup>. Estudos experimentais<sup>16,17</sup> e ensaios clínicos preliminares<sup>18,19</sup> com foco no uso de ortobiológicos no tratamento da doença discogênica têm demonstrado evidências de eficácia na redução da dor lombar e no retardo da progressão da doença. No entanto, não foram identificadas meta-análises que comparem diferentes tratamentos para redução da dor lombar.

### **3.3.1 PLASMA RICO EM PLAQUETAS**

O plasma rico em plaquetas (PRP) é um ortobiológico utilizado no campo da medicina regenerativa, sendo definido pela concentração, mecanicamente aumentada, de plaquetas em uma amostra de plasma<sup>20-24</sup>. O objetivo do PRP é acelerar a regeneração tecidual por meio da ampliação da capacidade regenerativa das plaquetas<sup>24</sup>. Para ser obtido, uma amostra de sangue de determinado organismo, humano ou animal, é centrifugado e dividido em três camadas de acordo com a densidade: camada de células vermelhas, camada leucoplaquetária ou *buffy coat* e camada plasmática<sup>23,24</sup>. A camada de células vermelhas é descartada, enquanto a camada leucoplaquetária e plasmática são centrifugadas novamente<sup>23-25</sup>. O PRP é obtido pela camada leucoplaquetária ou a junção das duas camadas restantes<sup>25</sup>. Quando o PRP é obtido e aplicado em um mesmo indivíduo é denominado PRP autólogo<sup>23,24</sup>.

Características do processo de preparo e da composição do PRP têm sido questionadas em relação a eficácia terapêutica. Perez et al.<sup>25</sup> propõem que a centrifugação deve ser realizada sob padronização e sugerem que a velocidade do processo pode influenciar na ativação plaquetária precoce, diminuindo o potencial regenerativo. A presença e concentração de leucócitos também é uma questão levantada quanto às vantagens e desvantagens em relação a composição do PRP<sup>23-25</sup>.

### **3.3.2 ESTERÓIDES**

O principal objetivo da injeção intra-articular de corticoides é o alívio sintomático<sup>14</sup>. O *guideline* publicado pela *North American Spine Society* (NASS) em 2014 sugere a aplicação da injeção esteroideal transforaminal em casos de hérnia de disco com compressão de raiz medular para alívio sintomático de 2 a 4 semanas<sup>15</sup>. Não há evidências de que a injeção de corticoides no local da dor retarda a progressão da doença discogênica ou a redução do risco de cirurgia futura<sup>14</sup>.

### **3.3.3 CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS**

Células-tronco mesenquimais (CTM) são pluripotentes e podem ser derivadas de vários tecidos, sendo que, para fins terapêuticos, os principais são: tecido adiposo, medula óssea e cordão umbilical<sup>26-28</sup>. CTM fazem parte do campo da medicina regenerativa e, assim como o PRP, possui o objetivo de acelerar o processo regenerativo de tecidos, tal como aliviar sintomas de dor principalmente no longo prazo<sup>26-28</sup>. O uso de CTM no tratamento de tecidos danificados é aprovado pela *Food and Drug administration* (FDA) com base em ao menos 60 ensaios clínicos<sup>26</sup>.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

Uma busca na literatura foi realizada para identificar estudos que compararam o uso de PRP ao de outra injeção intraarticular e avaliaram os desfechos de dor lombar.

### **4.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

#### **4.1.1 TIPOS DE ESTUDO**

Somente ensaios clínicos foram incluídos na revisão.

#### **4.1.2 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES**

Foram incluídos pacientes com mais de 18 anos de ambos os sexos e com doença discogênica lombar.

#### **4.1.3 TIPOS DE INTERVENÇÃO**

Estudos que compararam o uso de plasma rico em plaquetas (PRP) com outra injeção intraarticular, como: corticosteroides (CS), células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea, tecido adiposo ou cordão umbilical, condrócitos halogênicos, ácido hialurônico ou combinações dessas. Estudos cujo PRP foi comparado com um placebo foram excluídos da revisão.

#### **4.1.4 DESFECHOS**

A avaliação de dor lombar foi o desfecho incluso. Estudos que não avaliaram o desfecho foram excluídos. Comentar instrumentos de avaliação.

### **4.2 PREPARAÇÃO DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS**

### **4.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DO DESFECHO**

### **4.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA**

A busca foi realizada nos bancos de dados: PubMed Central, MEDLINE/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science and SciELO. Estudos em inglês, português ou espanhol, com menos de 10 anos de publicação até a data de início de extração de dados deste trabalho foram inclusos. O protocolo PRISMA – observado no Anexo A - foi utilizado para construção e revisão metodológica desse trabalho. Foram incluídos termos Medical Subject Headings (MeSH) e os Descritores em Ciências da Saúde (DECs). Os descritores utilizados na busca foram “intervertebral disc disease” e “platelet-rich plasma”. O termo “discogenic” não identificado como descritor, foi

relacionado ao descritor “disease”. A estratégia de busca foi construída da seguinte forma: (("intervertebral disc"[MeSH Terms] OR ("intervertebral"[All Fields] AND "disc"[All Fields]) OR "intervertebral disc"[All Fields]) OR (discogenic[All Fields] AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields]))) AND (("platelet-rich plasma"[MeSH Terms] OR ("platelet-rich"[All Fields] AND "plasma"[All Fields]) OR "platelet-rich plasma"[All Fields] OR ("platelet"[All Fields] AND "rich"[All Fields] AND "plasma"[All Fields]) OR "platelet rich plasma"[All Fields]) OR ("platelet-rich plasma"[MeSH Terms] OR ("platelet-rich"[All Fields] AND "plasma"[All Fields]) OR "platelet-rich plasma"[All Fields] OR ("plasma"[All Fields] AND "platelet"[All Fields] AND "rich"[All Fields]) OR "plasma, platelet rich"[All Fields]) OR ("platelet-rich plasma"[MeSH Terms] OR ("platelet-rich"[All Fields] AND "plasma"[All Fields]) OR "platelet-rich plasma"[All Fields] OR ("platelet"[All Fields] AND "rich"[All Fields] AND "plasma"[All Fields]) OR "platelet rich plasma"[All Fields])).

#### **4.5 PROCESSO DE SELEÇÃO**

Dois autores independentes leram os títulos e resumos de cada trabalho encontrado nos bancos de dados separadamente, a fim de identificar apenas os estudos que atenderam adequadamente aos critérios de inclusão. Seguiu-se a leitura dos artigos na íntegra, separadamente, com dois autores, a fim de garantir os critérios de elegibilidade da revisão sistemática. Quaisquer divergências entre os autores foram resolvidas por discussão e diálogo, na presença de um terceiro autor. As decisões foram realizadas usando a plataforma *Rayyan*<sup>29</sup>.

#### **4.6 EXTRAÇÃO DE DADOS**

A extração dos estudos iniciou em 30 de setembro de 2023 e foi finalizada em 29 de outubro de 2023. As referências presentes nessa revisão foram adicionadas manualmente com o objetivo de agregar conteúdo à revisão de literatura.

#### **4.7 AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS**

Dois autores independentes utilizaram a *RoB 2 (Risk of Bias 2.0)*<sup>30</sup> da *The Cochrane Library* para análise do risco de viés de cada ensaio clínico incluso nessa revisão.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS

A estratégia de busca retornou 1687 artigos. Após a eliminação de 234 duplicatas, 1453 foram separados para leitura do título e abstract. Quarenta artigos foram selecionados para leitura na íntegra, sendo que dois desses não foram possíveis de acessar, restando 38 artigos para leitura completa. Dezoito artigos foram excluídos da revisão por ausência de comparador, seis por desenho de estudo diferente do ensaio clínico, seis por outra intervenção diferente do PRP, dois por serem análises retrospectivas, um por ser estudo experimental e um por não incluir apenas a população com doença discogênica. Ao final da seleção, restaram 4 estudos elegíveis. Não foram encontrados estudos elegíveis que compararam o PRP a outra intervenção diferente do CS. O processo de seleção de estudos pode ser visto na Figura 1.

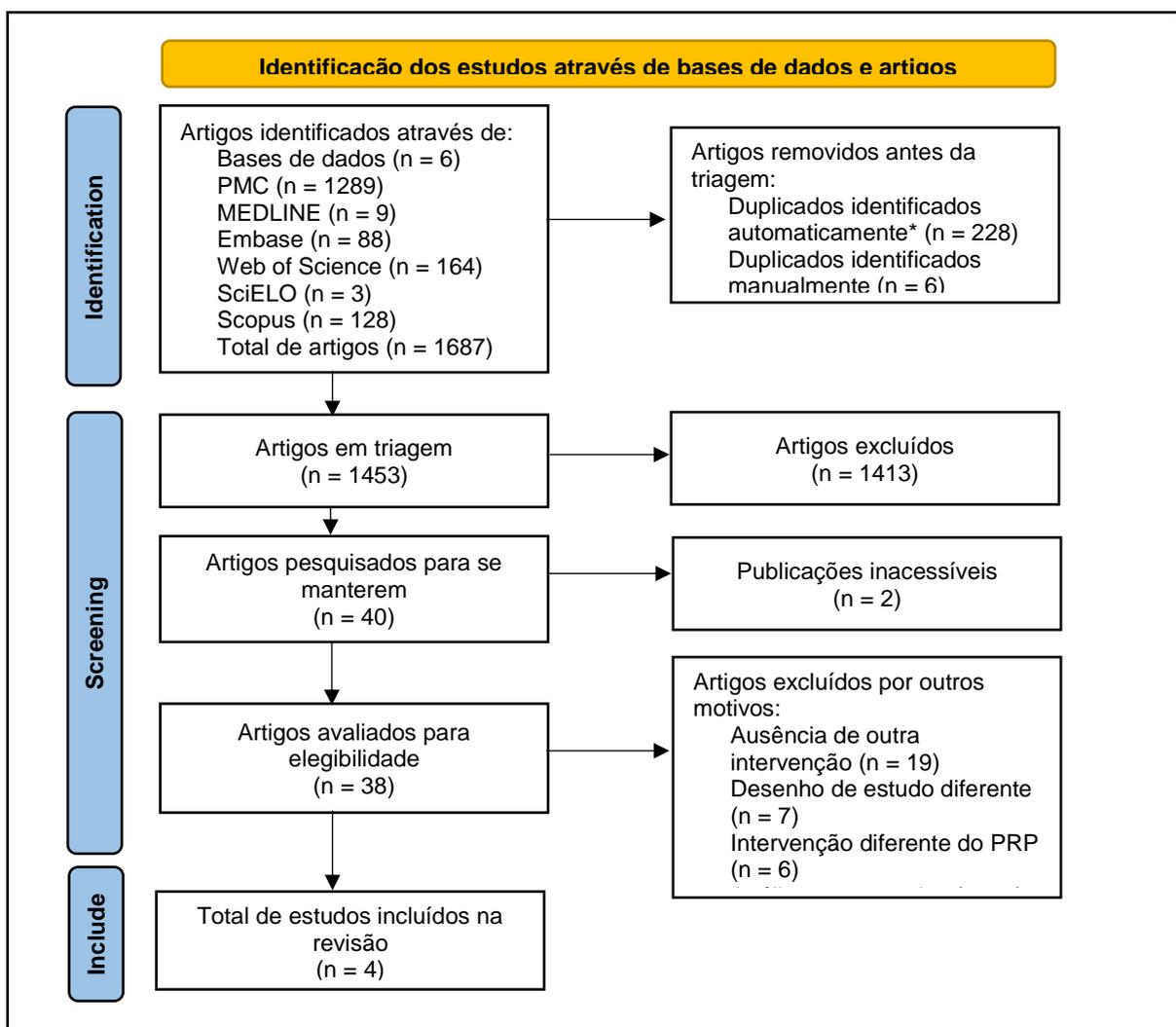


Figura 1 - Fluxograma da busca de artigos nas bases de dados conforme recomendação da PRISMA<sup>31</sup>.

## 5.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS

O estudo de Akeda et al.<sup>32</sup> incluiu apenas participantes com dor lombar por mais de três meses com um ou mais discos intervertebrais (L3/L4 a L5/S1) com processo degenerativo evidenciado por ressonância magnética sendo pelo menos um deles sintomático, confirmado por discografia provocativa. Os 16 participantes foram randomizados em dois grupos na proporção 1:1 para receberem ou PRP (2mL) ou corticoide (2mL solução salina + 2mg betametasona + fosfato dissódico). O grupo de PRP foi composto por 9 participantes e o de CS por 7, sendo 1 removido da análise. Os avaliadores e os participantes foram cegos para a randomização das intervenções.

Os desfechos avaliados foram a dor lombar, por meio da escala visual analógica de dor (EVA) de 0 a 100, além da qualidade de vida e/ou invalidez na linha de base e após 4, 8, 12, 16, 20, 32 e 60 semanas após a primeira aplicação. Após 8 semanas, o PRP foi aplicado em todos os participantes da pesquisa. No entanto, para essa revisão iremos avaliar apenas os resultados referentes a primeira aplicação e divisão inicial dos grupos. Os resultados foram expressos em diferença para linha de base dado pela média e desvio padrão da amostra.

O estudo de Singh et al.<sup>33</sup> escolheu a população de adultos com histórico de dor lombar há pelo menos 3 meses e diagnóstico de hérnia de disco com irradiação unilateral para quadril, refratário ao tratamento conservador e com escala numérica da dor (END) maior que 6, sendo confirmado por meio de ressonância magnética. 42 participantes foram alocados randomicamente em dois grupos de 21, em que receberam de PRP (3mL) ou de CS (1mL triamcinolona 40 mg). O desfecho dor lombar foi avaliado através da END de 0 a 10 na linha de base, após 15 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses e 6 meses, sendo expressos em valores absolutos da média e desvio padrão da amostra.

O estudo de Wongjarupong et al.<sup>34</sup> incluiu apenas adultos com falha no tratamento conservador da hérnia de disco há pelo menos 6 meses, com numeração superior a 30 na EVA, com confirmação diagnóstica por meio de ressonância magnética de no mínimo um nível discal acometido. 30 pacientes foram divididos randomicamente em 2 grupos para receber a aplicação de PRP (3 mL) CS (2mL 1% lidocaína + 40 mg triamcinolona). O desfecho dor lombar foi avaliado através da EVA de 0 a 100 na linha de base e após 2, 6, 12 e 24 semanas.

O estudo de Xu et al.<sup>35</sup> incluiu apenas adultos entre 20 e 60 anos com dor lombar associada a irradiação unilateral para quadril com duração de no mínimo 3 meses. Para serem elegíveis, os participantes também deveriam ter o diagnóstico de hérnia discal em nível L4/L5 ou L5/S1 evidenciado por ressonância magnética ou tomografia computadorizada com sinais clínicos associados. Além de numeração acima de 5 na EVA, deveriam ter quadro clínico refratário ao tratamento conservador. Os pacientes não poderiam apresentar sintomas neurológicos avançados ou histórico de cirurgia de coluna.

Dessa forma, 132 pessoas foram alocadas randomicamente em dois grupos, sendo 68 para o grupo da aplicação de CS (2mL de betametasona + 0,5 mL 0,9% solução salina + 0,5 mL 2% lidocaína) e 64 para o da aplicação de PRP (3mL). Desses, apenas 124 foram incluídos na análise, sendo 63 para o CS e 61 para o PRP. O desfecho dor lombar foi avaliado através da EVA de 0 a 10 na linha de base e após 1 semana, 1, 3 e 6 meses, e 1 ano após as intervenções.

As características gerais resumidas de cada estudo podem ser observadas na Tabela 1. A análise do risco de viés realizada através da ferramenta “Risk of Bias 2” da *The Cochrane Library* é observada na Figura 2 e na Figura 3.

### **5.1 PREPARO DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS**

Akeda et al.<sup>32</sup> optaram pela preparação do PRP autólogo baseada em duas centrifugações consecutivas com velocidades de 3.000 xg durante 10 minutos e 3000 xg durante 5 minutos respectivamente. Foi utilizado 400 mL de sangue autólogo com anticoagulante (não especificado). Entre a primeira e a segunda centrifugação, o produto foi misturado com 2% CaCl<sub>2</sub> para formação de gel. O PRP foi produto da segunda centrifugação e armazenado a -20 °C até o momento do uso. Foram contadas em média  $1054,1 \pm 350,3 \times 10^3 / \mu\text{L}$  plaquetas e  $0,1 \pm 0,1 \times 10^3 / \mu\text{L}$  células brancas do PRP produzido.

Singh et al.<sup>33</sup> escolheram a preparação do PRP através de centrifugação única a 1500 rpm durante 15 minutos. O volume de sangue autólogo coletado foi de 30 mL e misturado com 4,2 mL de ácido citrato dextrose. Após a centrifugação, a amostra foi descansada por 1 hora a 20 - 22 °C. A quantidade de plaquetas e células brancas no PRP produzido foram controladas pelos autores a estarem entre aproximadamente  $450$  e  $1.750 \times 10^3 / \mu\text{L}$ .

**Tabela 1 - Características dos estudos selecionados.**

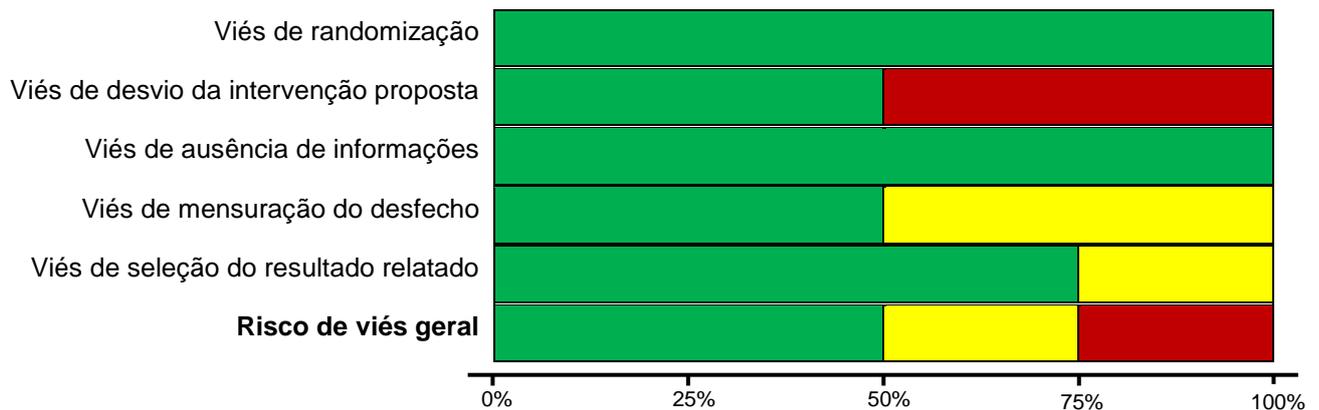
Referência	País, ano	Diagnóstico prévio	Método de diagnóstico	N	Intervenção, N	Comparação, N	Desfecho, instrumento	T (em meses)
Akeda et al. <sup>32</sup>	Japão, 2022	Degeneração de um ou mais discos (de L3-L4 à L5-S1)	RM com sintomas clínicos compatíveis, confirmado com discografia provocativa	16	2ml PRP, 9	2mg (em 2ml de solução salina) BSP, 7	Dor lombar, JOABPEQ	2
Singh et al. <sup>33</sup>	Índia, 2023	Histórico > 3 meses de hérnia de disco	RM com compressão radicular unilateral refratário ao tratamento conservador	42	3ml PRP, 21	40 mg triamcinolona + 2ml bupivacaína 1%, 15	Dor lombar, NRS	6
Wongjarupong et al. <sup>34</sup>	Tailândia, 2023	Hérnia de disco unilateral de um nível	RM com sintomas clínicos compatíveis	30	3ml PRP, 15	40 mg triamcinolona + 2ml lidocaína 1%, 15	Dor lombar, BackVAS	6
Xu et al. <sup>35</sup>	China, 2021	Hérnia de disco pósterolateral de L4-L5 ou L5-S1	RM ou TC com sintomas clínicos compatíveis	124	3ml PRP, 61	2ml betametasona + 0,5 ml 0,9% solução salina estéril + 0,5ml 2% lidocaína, 63	Dor lombar, VAS	12

*N: tamanho amostral; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; PRP: Plasma rico em plaquetas; BSP: betametasona + fosfato dissódico; EVA: escala visual analógica; END: escala numérica da dor.*

Domínios do risco de viés

		D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Estudo	Akeda et al. <sup>32</sup>	+	+	+	+	+	+
	Singh et al. <sup>33</sup>	+	X	+	-	-	X
	Wongjarupong et al. <sup>34</sup>	+	+	+	+	+	+
	Xu et al. <sup>35</sup>	+	X	+	-	+	-

**Figura 2 – Visualização gráfica<sup>36</sup> da análise do risco de viés realizado através da Risk of Bias 2 da Cochrane. D1: viés de randomização; D2: viés de desvio da intervenção proposta; D3: viés de ausência de informações; D4: viés de mensuração do desfecho; D5: viés de seleção do resultado relatado; Verde: baixo risco; Amarelo: preocupação sobre risco; Vermelho: alto risco.**



**Figura 3** – Outra visualização<sup>36</sup> da análise do risco de viés avaliado através da Risk of Bias 2 da Cochrane. Verde: baixo risco; Amarelo: preocupação sobre risco; Vermelho: alto risco.

Wongjarupong et al.<sup>34</sup> utilizaram o método de duas centrifugações com velocidades de 900 xg por 5 minutos e 1000 xg por 10 minutos respectivamente. O volume de sangue coletado por paciente foi de 26 mL, sendo misturado com ácido citrato dextrose e posto em tubos de ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA). Ao fim, 4 mL de PRP foram produzidos, sendo 1 mL enviado para diferenciação celular e cultura e os outros 3 mL utilizados no estudo. A contagem média de plaquetas e leucócitos foram de aproximadamente  $2850 \pm 850 \times 10^3 / \mu\text{L}$  e  $12 \pm 4,2 \times 10^3 / \mu\text{L}$  respectivamente.

Xu et al.<sup>35</sup> decidiram utilizar o método de preparação do PRP através de duas centrifugações de velocidades 1600 rpm por 10 minutos e 3200 rpm por 10 minutos respectivamente. O volume de sangue coletado foi de 18 mL e misturado com 2 mL de citrato sódico. O produto pós segunda centrifugação foi 4 mL de PRP, sendo 1 mL enviado para análise quantitativa de plaquetas. O valor da quantidade ou taxa de plaquetas presentes no PRP não foi informado pelos autores.

O processo de preparo do PRP de cada estudo foi apresentado na Tabela 2.

**Tabela 2 – Descrição do método de preparo do PRP utilizado por cada autor.**

Referência, ano	Coleta	Centrifugação			Composição			Armazenamento
	Volume de sangue (mL)	Repetições	Duração (minutos)	Velocidade	Média de plaquetas ( $\times 10^3 / \mu\text{L}$ )	Média de leucócitos ( $\times 10^3 / \mu\text{L}$ )	Volume final (mL)	Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )
Akeda, 2022 <sup>32</sup>	400	2	10 e 5	3000 xg e 3000 xg	1054 $\pm$ 350	0,1 $\pm$ 0,1	2	-20
Singh, 2023 <sup>33</sup>	30	1	15	1500 rpm	450 - 1750*	NA	3-4*	20 – 22*
Wonjarupong, 2023 <sup>34</sup>	26	2	5 e 10	900 xg e 1000 xg	2850 $\pm$ 850	12 $\pm$ 4,2	4	NA
Xu, 2021 <sup>35</sup>	18	2	10 e 10	1600 rpm e 3200 rpm	NA	NA	4	NA

NA: não avaliado/informado pelo autor. \* Sem descrição específica do cálculo, sendo valores estimados pelo autor.

## 5.2 RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

O estudo de Akeda et al.<sup>32</sup> apresentou resultados, não estatisticamente significativos, que apontam para maior redução média de dor lombar 8 semanas após aplicação de PRP em comparação a aplicação do CS através da escala visual analógica (EVA) (PRP:  $-30,9 \pm 22,7$ ; CS:  $-26,3 \pm 29,8$ ;  $p = 0,73$ ). Como limitação, os autores não incluíram um grupo controle e um paciente do grupo CS não foi incluso na análise dos resultados.

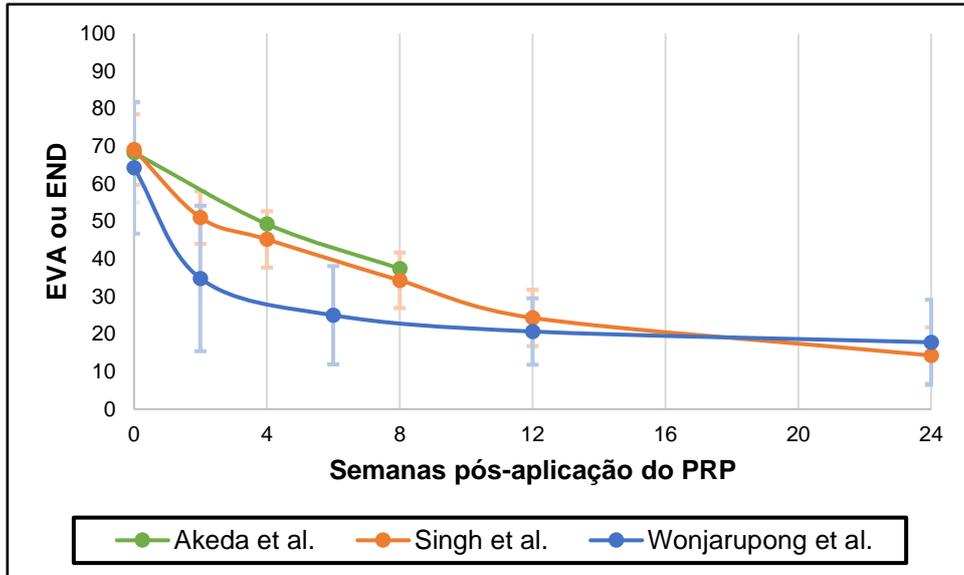
O estudo de Singh et al.<sup>33</sup> indica média menor na escala numérica de dor (END) utilizada para avaliação da dor lombar após 2 meses da aplicação de PRP em comparação com o grupo submetido à aplicação do corticoide (PRP:  $3,43 \pm 0,74$ ; CS:  $4,48 \pm 1,12$ ;  $p = 0,002$ ). A média na linha de base para a END foi de  $68,3 \pm 13,3$  para o grupo submetido ao PRP e  $59,4 \pm 12,4$  para o grupo submetido ao CS. Os autores afirmaram que o tamanho amostral pequeno e o tempo de *follow-up* curto foram as principais limitações do estudo.

O estudo Wongjarupong et al.<sup>34</sup> apresentou diferença média não estatisticamente significativa entre grupos na EVA para 12 semanas pós-aplicação favorável ao tratamento com PRP em relação ao CS ( $-1,02$ ; IC95%:  $-14,19$  a  $12,16$ ;  $p = 0,88$ ). Como limitação, os autores apontam para o curto tempo de *follow-up*, a subjetividade do desfecho primário (dor lombar) e do instrumento avaliativo (EVA) e o tamanho amostral insuficiente para detecção de significância clínica.

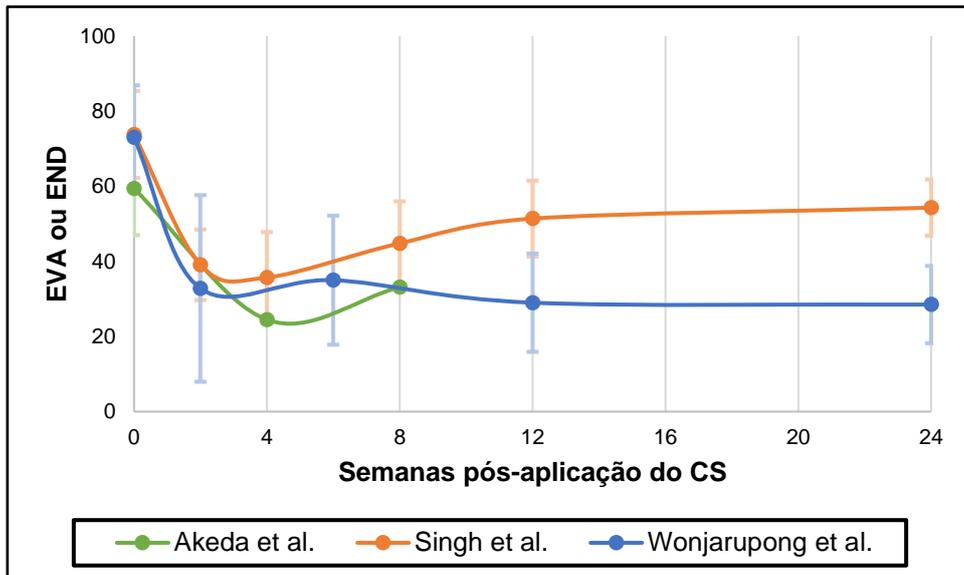
O estudo de Xu et al.<sup>35</sup> apresentou significância estatística de redução da mediana de dor lombar através da EVA para ambos os grupos PRP e CS após 3 meses da aplicação (PRP: 3; 1º e 3º quartis: 3 e 3;  $p < 0,001$ ) (CS: 3; 1º e 3º quartis: 2 e 4;  $p < 0,001$ ). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ao compararem os dois grupos. Os autores afirmam que o tempo curto de *follow-up* foi a principal limitação do estudo.

De modo geral, em comparação com o CS, o PRP apresentou eficácia similar na redução da dor lombar em 4 a 6 semanas e mostrou-se superior na manutenção da redução após 6 semanas.

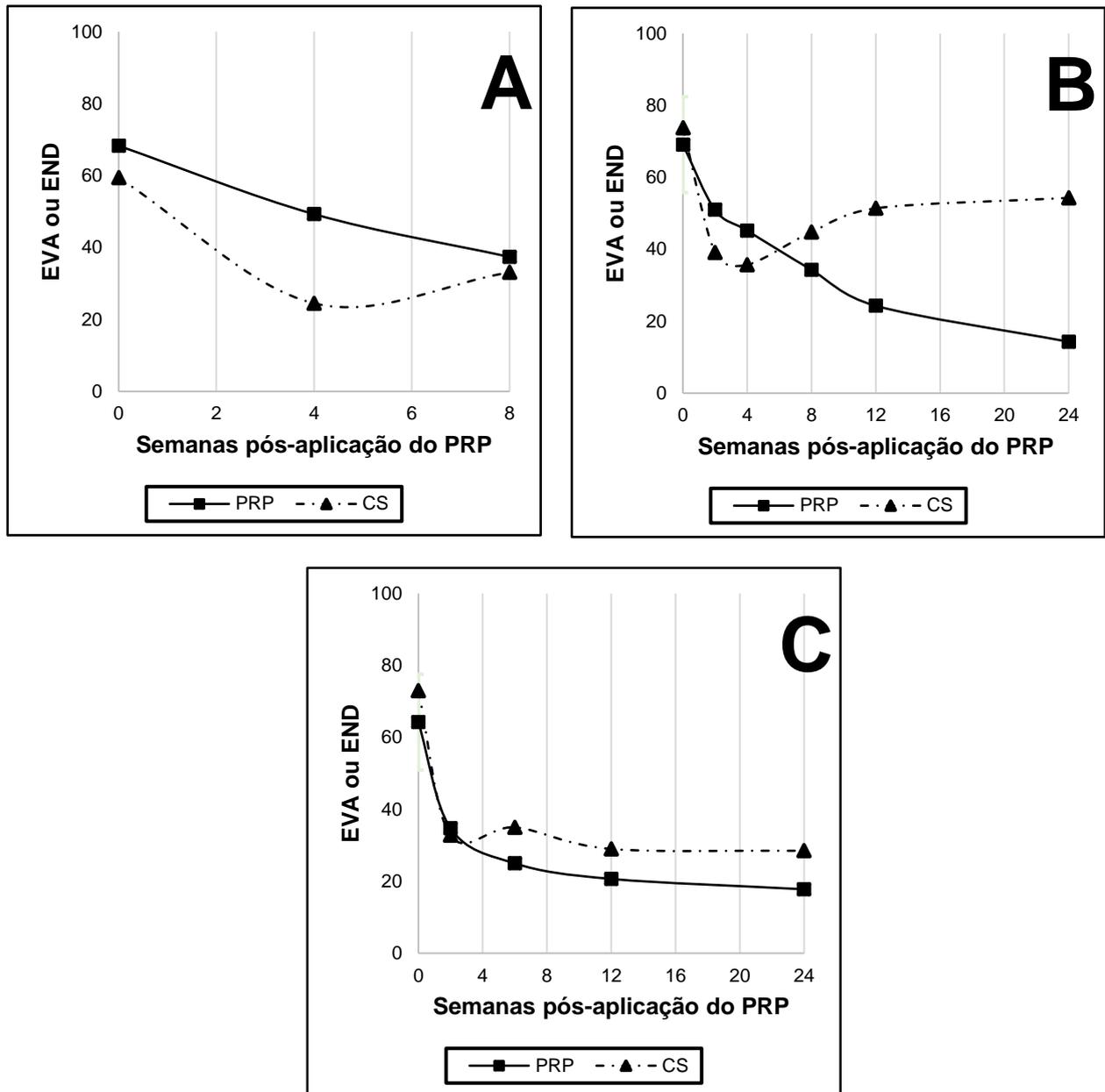
O gráfico comparativo entre todos os estudos incluídos nessa revisão em relação à aplicação do PRP pode ser visto na Figura 3 e em relação à aplicação do CS na Figura 4. A comparação entre grupos dentro de cada estudo pode ser observada na Figura 5. Os resultados do estudo de Xu et al. não foram incluídos na comparação por terem sido descritos em mediana e intervalos quartis, tornando-os incompatíveis para fins comparativos com os outros estudos que utilizaram média e desvio padrão.



**Figura 3** - Gráfico comparativo da média de redução da EVA ou END entre os estudos pós aplicação do PRP. As escalas de 0 a 10 foram convertidas para 0 a 100 multiplicando as médias e os desvios padrões por 10.



**Figura 4** - Comparativo da média de redução da EVA ou END entre os estudos pós aplicação do CS. As escalas de 0 a 10 foram convertidas para 0 a 100 multiplicando as médias e os desvios padrões por 10.



**Figura 5** - Comparativo entre PRP e CS na redução média da dor lombar avaliada através da EVA ou END dos estudos de Akeda et al. (A), Singh et al. (B) e Wonjarupong et al. (C). As escalas de 0 a 10 foram convertidas para 0 a 100 multiplicando as médias e os desvios padrões por 10.

## 6 DISCUSSÕES

Os resultados encontrados nessa revisão sistemática, com amostra de 212 participantes, corroboram com as evidências preliminares existentes acerca da eficácia do PRP na redução da dor lombar em pessoas com doença discogênica<sup>37</sup>. No longo prazo, os grupos de PRP apresentaram padrão de redução maior da EVA ou END em relação ao grupo de CS. Essa diferença pode ser explicada pela

incapacidade do CS em tratar definitivamente a doença discogênica. Enquanto o CS tem indicação de apenas alívio sintomático da dor por sua ação anti-inflamatória, o PRP pode apresentar adicionalmente característica regenerativa.

A infiltração, ou bloqueio, por CS é utilizada rotineiramente no tratamento da lombociatalgia de origem discogênica no Brasil, sendo recomendada pelo Projeto Diretrizes<sup>38</sup>, da Associação Médica Brasileira, e especificada sob o código 4.08.13.36-3 no Manual de Diretrizes de Codificação em Cirurgia de Coluna Vertebral<sup>39</sup>, da Sociedade Brasileira de Coluna (SBC) filiada à Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT) em conjunto com a Sociedade Brasileira de Neurocirurgia (SBN). Nos Estados Unidos, a North American Spine Society (NASS), desde 2012, orienta a utilização da infiltração de corticosteroides, recebendo grau de recomendação A (estudos de nível I com evidências confiáveis)<sup>40</sup>.

Desde 2015, a aplicação do PRP é considerada procedimento experimental pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), através da resolução nº 2.128/2015, limitando o seu uso apenas para ensaios clínicos controlados<sup>41</sup>. O CFM argumenta sobre a ausência de padronização no processo de aquisição do PRP e sobre a ausência de evidências científicas robustas que apontem para a vantagem na liberação do seu uso<sup>41</sup>. Em 2019, em novo parecer, o CFM refutou novamente a possibilidade de autorizar o uso do PRP em procedimentos dermatológicos, reforçando a escassez de estudos que padronizem o processo de produção e comprovem a eficácia do PRP<sup>42</sup>.

A Food and Drug Administration (FDA), organização responsável pela regulação dos procedimentos dos Estados Unidos, regulariza o equipamento utilizado para produção do PRP<sup>42,43</sup>. Devido a sua origem ortobiológica e a possibilidade de obtê-lo de maneira autóloga, a liberação do uso do PRP pela FDA não percorre o mesmo processo de novos fármacos, sendo possível utilizá-lo de maneira não-oficial e sem autorização dos seguros de saúde<sup>43</sup>. A autorização oficial é esperada pela Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), afiliada da FDA e responsável pela autorização de terapias celulares.

Os estudos do PRP são recentes e tem contribuído para estabelecer assertivamente os benefícios e malefícios da sua aplicação clínica. Por exemplo, os estudos incluídos nessa revisão foram publicados a partir de 2021, após o último posicionamento do CFM. Contudo, os entraves encontrados na regularização do PRP

dificultam a realização de novos ensaios clínicos, principalmente no Brasil, visto que o custo de importação do equipamento necessário é elevado. Dessa forma, recomenda-se a atualização do estado da arte do PRP e da sua aplicabilidade no tratamento da doença discogênica, tendo em vista que desde a última resolução novos estudos foram publicados.

Como limitação dessa revisão sistemática, houve a ausência de estudos comparativos entre CS e CTM ou outras injeções de ortobiológicos intra-articulares no contexto da doença discogênica. Além disso, foram identificados diferentes protocolos no preparo do PRP aplicado em cada um dos estudos selecionados, podendo ocasionar em diferentes resultados. Em relação a análise estatística, os estudos apresentaram diferentes unidades de medida e testes estatísticos para algumas variáveis, sendo necessário a conversão ou a exclusão de alguns resultados na análise.

## **7 CONCLUSÃO**

Essa revisão sistemática demonstrou que o uso de PRP pode ser uma alternativa a ser utilizada na redução da dor lombar de origem discogênica. É necessário padronizar o processo de produção do PRP e incentivar a revisão da regulamentação do seu uso no tratamento da doença discogênica. Em relação a manutenção da redução da dor no longo prazo, recomenda-se que um ensaio clínico randomizado comparativo com tempo de follow-up > que 24 semanas e amplo tamanho amostral seja realizado para investigar se essa diferença se mantém ao longo do tempo e se os tratamentos cirúrgicos podem ser dispensados. Estudos em relação a eficácia da utilização de PRP em tratamentos de diversos campos da medicina tem sido recorrente, assim como a de outros ortobiológicos. O direcionamento do foco, nesse momento, deve ser a padronização das etapas de produção e da composição dos produtos para garantir segurança na sua aplicação e simplificar o processo de regulação das organizações responsáveis.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *The Lancet*. 2018;391(10137):2356-2367. doi:10.1016/S0140-6736(18)30480-X
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
3. Fatoye F, Gebrye T, Mbada CE, Useh U. Clinical and economic burden of low back pain in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMJ Open*. 2023;13(4). doi:10.1136/bmjopen-2022-064119
4. Fatoye F, Gebrye T, Ryan CG, Useh U, Mbada C. Global and regional estimates of clinical and economic burden of low back pain in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2023;11. doi:10.3389/fpubh.2023.1098100
5. Geurts JW, Willems PC, Kallewaard JW, Van Kleef M, Dirksen C. The Impact of Chronic Discogenic Low Back Pain: Costs and Patients' Burden. *Pain Res Manag*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/4696180
6. Mendonça AG, Oliveira VC, Fonseca LS, Oliveira MX. Direct costs of low back pain in hospitals financed by the unified health system. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*. 2021;11(1):1-9. doi:10.17267/2238-2704RPF.V11I1.3438
7. Kim HS, Wu PH, Jang IT. Lumbar degenerative disease part 1: Anatomy and pathophysiology of intervertebral discogenic pain and radiofrequency ablation of basivertebral and sinuvertebral nerve treatment for chronic discogenic back pain: A prospective case series and review of literature. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4). doi:10.3390/ijms21041483
8. Mohd Isa IL, Teoh SL, Mohd Nor NH, Mokhtar SA. Discogenic Low Back Pain: Anatomy, Pathophysiology and Treatments of Intervertebral Disc Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2023;24(1). doi:10.3390/ijms24010208

9. Yunus MHM, Nordin A, Kamal H. Pathophysiological perspective of osteoarthritis. *Medicina (Lithuania)*. 2020;56(11):1-13. doi:10.3390/medicina56110614
10. Peng BG. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of discogenic low back pain. *World J Orthop*. 2013;4(2):42-52. doi:10.5312/wjo.v4.i2.42
11. Singh K, Ledet E, Carl A. *Intradiscal Therapy A Review of Current Treatment Modalities*. Vol 30.
12. Depalma MJ, Ketchum JM, Saullo T. *What Is the Source of Chronic Low Back Pain and Does Age Play a Role? P Me\_1045 224..233*.
13. Benzakour T, Igoumenou V, Mavrogenis AF, Benzakour A. Current concepts for lumbar disc herniation. *Int Orthop*. 2019;43(4):841-851. doi:10.1007/s00264-018-4247-6
14. Wu PH, Kim HS, Jang IT. Intervertebral disc diseases part 2: A review of the current diagnostic and treatment strategies for intervertebral disc disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6). doi:10.3390/ijms21062135
15. Kreiner DS, Hwang SW, Easa JE, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. *Spine Journal*. 2014;14(1):180-191. doi:10.1016/j.spinee.2013.08.003
16. Friedmann A, Baertel A, Schmitt C, et al. Intervertebral disc regeneration injection of a cell-loaded collagen hydrogel in a sheep model. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8). doi:10.3390/ijms22084248
17. Li P, Zhang R, Zhou Q. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in Retarding Intervertebral Disc Degeneration: A Meta-Analysis of Animal Studies. *Biomed Res Int*. 2017;2017. doi:10.1155/2017/7919201
18. Tuakli-Wosornu YA, Terry A, Boachie-Adjei K, et al. Lumbar Intradiskal Platelet-Rich Plasma (PRP) Injections: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Study. *PM and R*. 2016;8(1):1-10. doi:10.1016/j.pmrj.2015.08.010
19. Centeno C, Markle J, Dodson E, et al. Treatment of lumbar degenerative disc disease-associated radicular pain with culture-expanded autologous

- mesenchymal stem cells: A pilot study on safety and efficacy. *J Transl Med.* 2017;15(1). doi:10.1186/s12967-017-1300-y
20. Wang S zheng, Chang Q, Lu J, Wang C. Growth factors and platelet-rich plasma: promising biological strategies for early intervertebral disc degeneration. *Int Orthop.* 2015;39(5):927-934. doi:10.1007/s00264-014-2664-8
  21. Schneider BJ, Hunt C, Conger A, et al. The effectiveness of intradiscal biologic treatments for discogenic low back pain: a systematic review. *Spine Journal.* 2022;22(2):226-237. doi:10.1016/j.spinee.2021.07.015
  22. Kawabata S, Akeda K, Yamada J, et al. Advances in Platelet-Rich Plasma Treatment for Spinal Diseases: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8). doi:10.3390/ijms24087677
  23. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-rich plasma: New performance understandings and therapeutic considerations in 2020. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):1-36. doi:10.3390/ijms21207794
  24. Fábio J, Duarte S, Maria L, et al. *Lecture Notes in Bioengineering Platelet-Rich Plasma.*
  25. Perez AGM, Lana JFSD, Rodrigues AA, Luzo ACM, Belangero WD, Santana MHA. Relevant Aspects of Centrifugation Step in the Preparation of Platelet-Rich Plasma. *ISRN Hematol.* 2014;2014:1-8. doi:10.1155/2014/176060
  26. Bhujel B, Shin HE, Choi DJ, Han I. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and Intervertebral Disc Regeneration: Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13). doi:10.3390/ijms23137306
  27. Richardson SM, Kalamegam G, Pushparaj PN, et al. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration. *Methods.* 2016;99:69-80. doi:10.1016/j.ymeth.2015.09.015
  28. Liang W, Han B, Hai Y, Sun D, Yin P. Mechanism of Action of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in the Intervertebral Disc Degeneration Treatment and Bone Repair and Regeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2022;9. doi:10.3389/fcell.2021.833840

29. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
30. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* Published online 2019:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
31. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* Published online 2021:n71. doi:10.1136/bmj.n71
32. Akeda K, Ohishi K, Takegami N, et al. Platelet-Rich Plasma Releasate versus Corticosteroid for the Treatment of Discogenic Low Back Pain: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2022;11(2). doi:10.3390/jcm11020304
33. Singh G, Talawar P, Kumar A, Sharma R, Purohit G, Bhandari B. Effect of autologous platelet-rich plasma (PRP) on low back pain in patients with prolapsed intervertebral disc: A randomised controlled trial. *Indian J Anaesth.* 2023;67(3):277-282. doi:10.4103/ija.ija\_821\_22
34. Wongjarupong A, Pairuchvej S, Laohapornsvan P, et al. “Platelet-Rich Plasma” epidural injection an emerging strategy in lumbar disc herniation: a Randomized Controlled Trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24(1). doi:10.1186/s12891-023-06429-3
35. Xu Z, Wu S, Li X, Liu C, Fan S, Ma C. Ultrasound-Guided Transforaminal Injections of Platelet-Rich Plasma Compared with Steroid in Lumbar Disc Herniation: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Neural Plast.* 2021;2021. doi:10.1155/2021/5558138
36. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods.* n/a(n/a). doi:10.1002/jrsm.1411
37. Tuakli-Wosornu YA, Terry A, Boachie-Adjei K, et al. Lumbar Intradiskal Platelet-Rich Plasma (PRP) Injections: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Study. *PM and R.* 2016;8(1):1-10. doi:10.1016/j.pmrj.2015.08.010

38. Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação, Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica. *Hérnia de Disco Lombar: Tratamento.*; 2013.
39. Sociedade Brasileira de Coluna, Sociedade Brasileira de Neurocirurgia. *Manual de Diretrizes de Codificação Em Cirurgia de Coluna Vertebral.*; 2018.
40. North American Spine Society. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Lumbar Disc Herniation with Radiculopathy. Published online 2012.
41. Conselho Federal de Medicina. *RESOLUÇÃO CFM Nº 2.128/2015.*; 2015.
42. Conselho Federal de Medicina. *Parecer CFM Nº 32/2019.*; 2019.
43. Beitzel K, Allen D, Apostolakos J, et al. US definitions, current use, and FDA stance on use of platelet-rich plasma in sports medicine. *J Knee Surg.* 2015;28(1):29-34. doi:10.1055/s-0034-1390030

## 9 ANEXOS

### 9.1 ANEXO A – PRISMA STATEMENT (CHECKLIST)

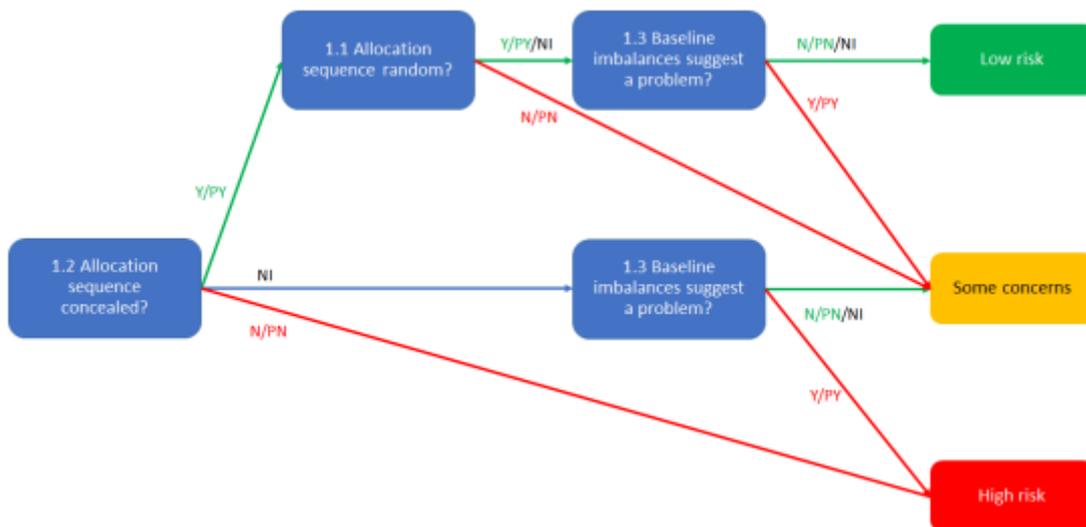
Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding)	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study	17	Cite each included study and present its characteristics.	

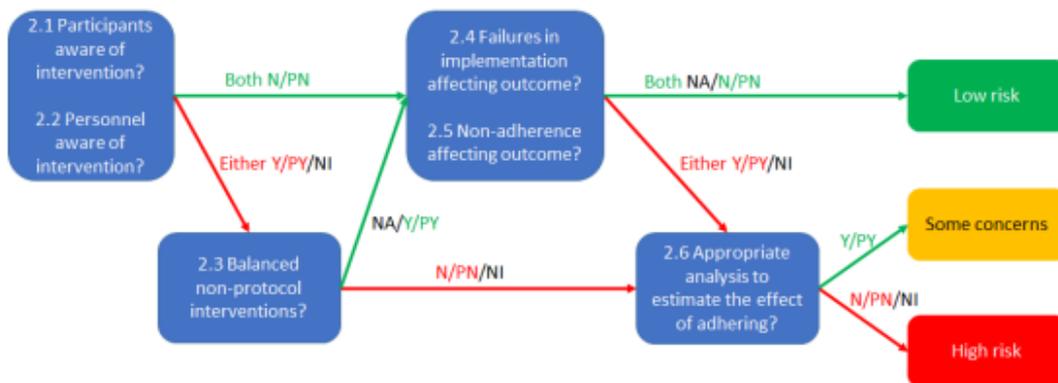
Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
characteristics			
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

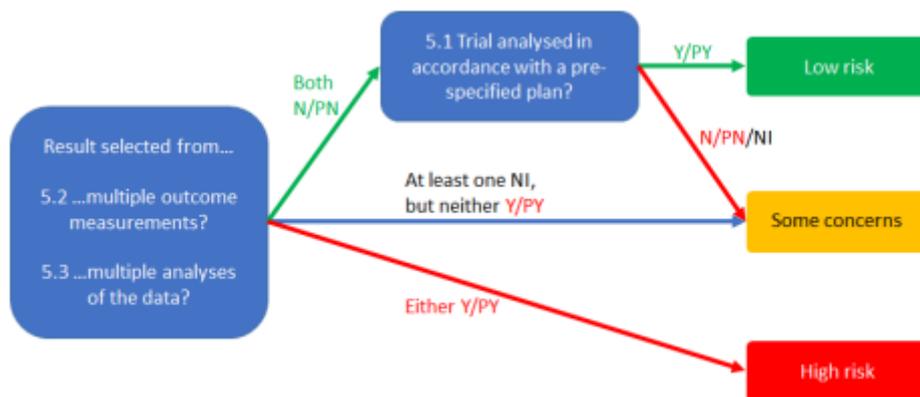
## 9.1 ANEXO B - RISK OF BIAS 2 FROM THE COCHRANE LIBRARY



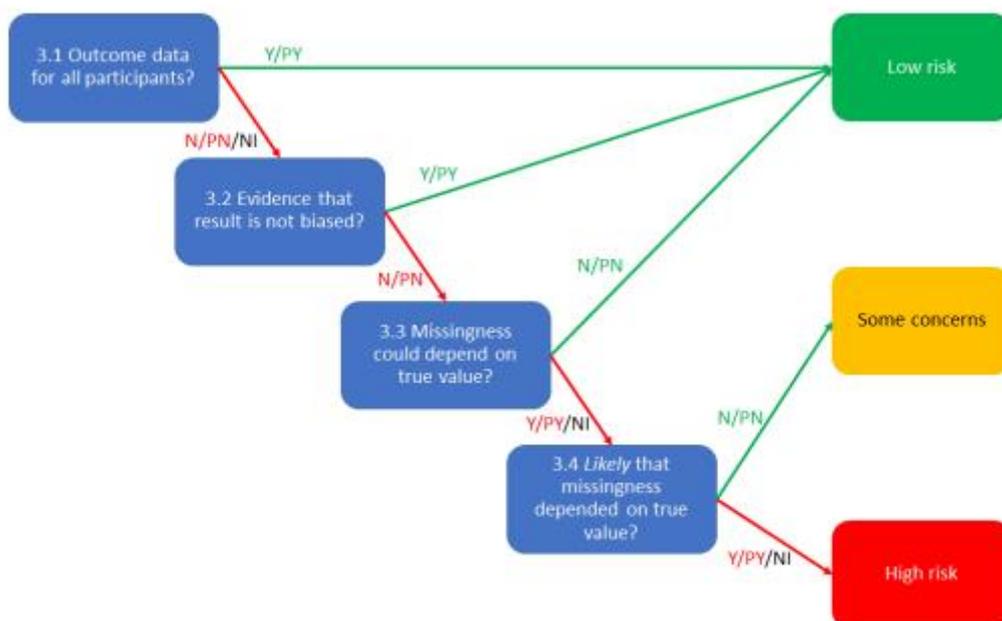
Algorithm for suggested judgement of risk of bias arising from the randomization process



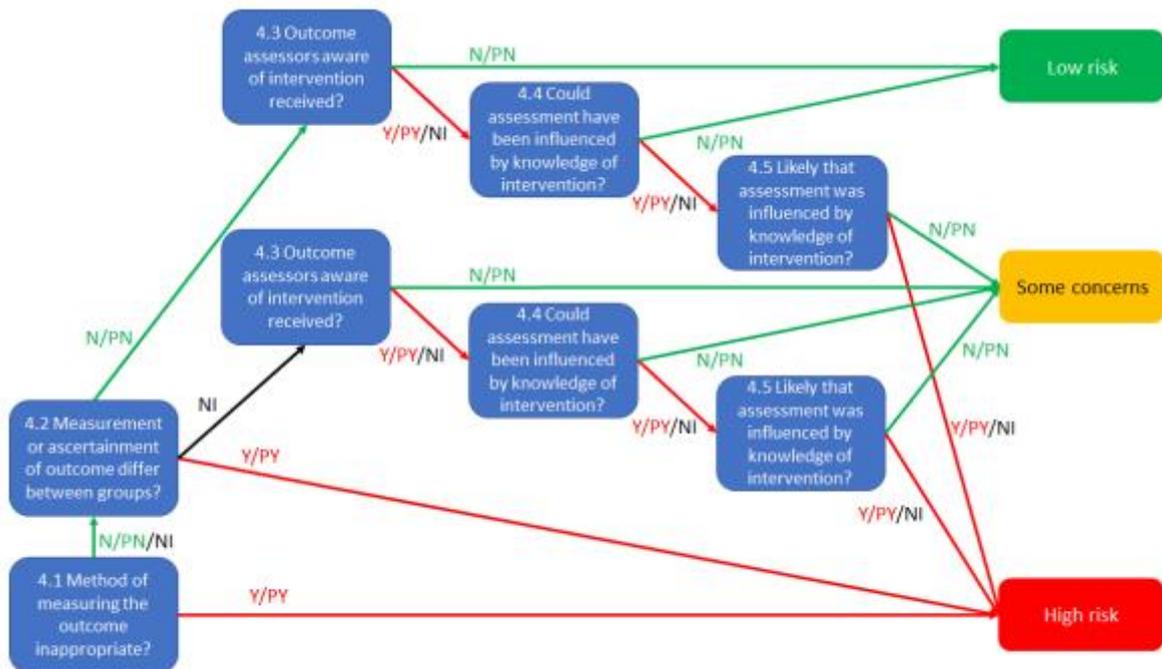
Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of adhering to intervention)



Algorithm for suggested judgement of risk of bias in selection of the reported result



Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to missing outcome data



Algorithm for suggested judgement of risk of bias in measurement of the outcome

Overall risk-of-bias judgement	Criteria
Low risk of bias	The study is judged to be at <b>low risk of bias for all domains</b> for this result.
Some concerns	The study is judged to raise <b>some concerns</b> in at least one domain for this result, but not to be at high risk of bias for any domain.
High risk of bias	The study is judged to be at <b>high risk of bias</b> in at least one domain for this result. Or The study is judged to have <b>some concerns</b> for <b>multiple domains</b> in a way that substantially lowers confidence in the result.