



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
FARMÁCIA**



LARISSA SANTANA DE JESUS

**PLASMA RICO EM PLAQUETAS PARA O TRATAMENTO DA
DOR NEUROPÁTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador
2024

LARISSA SANTANA DE JESUS

**PLASMA RICO EM PLAQUETAS PARA O TRATAMENTO DA
DOR NEUROPÁTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Farmácia, da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Doutor

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Cristiane Flora Villarreal
Coorientador: Prof. Dr. Ricardo David Couto

Salvador
2024

Dados internacionais de catalogação-na-publicação
(SIBI/UFBA/Biblioteca Universitária Reitor Macedo Costa)

Jesus, Larissa Santana de.
Plasma rico em plaquetas para o tratamento da dor neuropática: uma revisão sistemática /
Larissa Santana de Jesus. - 2024.
166 f.: il.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane Flora Villarreal.
Coorientador: Prof. Dr. Ricardo David Couto
Tese (doutorado) - Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Salvador, 2024.

1. Farmacologia. 2. Doenças do sistema nervoso. 3. Dor - Terapêutica. 4. Dor neuropática - Te
rapêutica. 5. Plasma rico em plaquetas - Uso terapêutico. I. Villarreal, Cristiane Flora II. Universidade
Federal da Bahia. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD - 615.5
CDU - 615.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA



TERMO DE APROVAÇÃO

Larissa Santana de Jesus

“Plasma Rico em Plaquetas para o Tratamento da Dor Neuropática: Uma Revisão Sistemática”

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia (nível Doutorado Acadêmico) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Farmácia.

Aprovada em 23 maio de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Dr^a. Cristiane Flora Villarreal
Universidade Federal da Bahia
Orientadora

Dr^a. Francine Johansson Azeredo
Universidade Federal da Bahia

Dr^a. Mariana Nougalli Roselino
Universidade Federal da Bahia

Dr^a. Neila de Paula Pereira
Universidade Federal da Bahia

Dr. Paulo Jose Lima Juiz
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

Dedico esta tese aos meus amados pais,
Edson e Vera. A vocês dois, meu eterno
reconhecimento por moldarem meu
caminho com amor e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todos que desempenharam papéis fundamentais na realização desta tese de doutorado. Primeiramente, quero agradecer imensamente à minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Cristiane Villarreal, e ao meu coorientador, Prof. Dr. Ricardo David, por me acolherem como orientanda, mesmo diante das adversidades encontradas ao longo da minha jornada para concluir o doutorado. Sua orientação e apoio foram fundamentais para o meu sucesso acadêmico.

Agradeço também à minha colega, Ana Flávia Figueiredo, pela colaboração e troca de ideias que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu marido, João Francisco Barragan, sou grata pela compreensão e incentivo. Seu amor e paciência foram cruciais para que eu pudesse me dedicar à pesquisa.

Às minhas filhas, Júlia e Luísa, agradeço por serem minha fonte diária de inspiração e motivação. Vocês são minha força e alegria.

Um agradecimento especial aos meus pais, Vera e Edson, pelo esforço incansável e pelas oportunidades que me proporcionaram. Embora meu pai, Edson, não esteja mais presente fisicamente, seu legado continua vivo em meu coração.

Aos meus irmãos, Helder e Júnior, mesmo distantes, agradeço os valiosos conselhos que moldaram minha trajetória.

À minha amiga Carla Kaneto, agradeço a amizade sincera, encorajamento constante e contribuições ao longo desta jornada acadêmica.

Obrigada a todos que, de alguma forma, contribuíram para o sucesso deste trabalho. Sua presença e apoio foram fundamentais para a realização desta tese de doutorado.

"É preciso ter força, é preciso ter raça, é preciso ter gana sempre. Quem traz no corpo a marca, Maria, mistura a dor e a alegria." - Milton Nascimento

RESUMO

A dor neuropática representa um desafio significativo para a saúde pública. Os tratamentos tradicionais envolvem principalmente medicamentos, mas essas abordagens frequentemente levam a resultados insatisfatórios, destacando a necessidade de explorar estratégias terapêuticas. Entre estas, o plasma rico em plaquetas (PRP), um derivado autólogo do plasma enriquecido com plaquetas, vem sendo considerado promissor. Esta tese tem como objetivo revisar sistematicamente a literatura e avaliar a eficácia do tratamento com PRP no contexto das síndromes de dor neuropática. A avaliação seguiu as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e incluiu as bases de dados: *Web of Science, Embase, PubMed, Scopus e Cochrane Library*. A elegibilidade foi determinada com base nos critérios população, intervenção, comparação, resultado e desenho do estudo. O risco de viés foi avaliado utilizando a ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2* (RoB2). Entre 1230 estudos identificados, 12 ensaios randomizados atenderam aos critérios de elegibilidade, dos quais 4 apresentavam duplo cegamento, 6 com cegamento simples e 2 sem cegamento. O número total de participantes randomizados foi de 779, em sua maioria do sexo feminino, com média de idade de 50 anos. Cerca de 66% dos estudos investigaram o uso de PRP na condição dolorosa da síndrome do túnel do carpo. Todos os estudos utilizaram a escala visual analógica (EVA) para avaliar a intensidade da dor ao longo de períodos variáveis, entre 1 semana a 1 ano. O tratamento com PRP mostrou redução na escala de intensidade da dor na maioria dos estudos, com superioridade em relação a outros tratamentos conservadores. Efeitos positivos do PRP foram observados em parâmetros associados à síndrome do túnel do carpo, avaliado pelo *Boston Carpal Tunnel Questionnaire* (BCTQ), análises neurofisiológicas e pela área de secção transversal (AST) do nervo mediano. Portanto, os estudos analisados indicam que o PRP é eficaz no alívio da dor neuropática, sem relatos de complicações graves ou efeitos adversos significativos associados ao tratamento. No entanto, é imperativo que novos estudos, conduzidos com maior rigor metodológico, sejam realizados para chegar à conclusão definitiva sobre o verdadeiro valor terapêutico do PRP no tratamento da dor neuropática.

Palavras-chave: Dor Neuropática; Plasma Rico em Plaquetas; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Neuropathic pain represents a significant public health challenge. Traditional treatments primarily involve medications, but these approaches often lead to unsatisfactory outcomes, highlighting the need to explore alternative therapeutic strategies. Among these, platelet-rich plasma (PRP), an autologous derivative of plasma enriched with platelets, has been considered promising. This thesis aims to systematically review the literature and assess the efficacy of PRP treatment in the context of neuropathic pain syndromes. The evaluation followed the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) and included the databases: Web of Science, Embase, PubMed, Scopus, and Cochrane Library. Eligibility was determined based on the criteria of population, intervention, comparison, outcome, and study design. The risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2) tool. Among the 1230 identified studies, 12 randomized trials met the eligibility criteria, of which 4 were double-blinded, 6 were single-blinded, and 2 were non-blinded. The total number of randomized participants was 779, mostly female, with an average age of 50 years. Approximately 66% of the studies investigated the use of PRP in the painful condition of carpal tunnel syndrome. All studies utilized the visual analog scale (VAS) to assess pain intensity over varying periods, ranging from 1 week to 1 year. PRP treatment showed a reduction in pain intensity scores in most of the studies, with superiority over other conservative treatments. Positive effects of PRP were observed in parameters associated with carpal tunnel syndrome, evaluated by the Boston Carpal Tunnel Questionnaire (BCTQ), neurophysiological analyses, and the cross-sectional area (CSA) of the median nerve. Therefore, the analyzed studies indicate that PRP is effective in alleviating neuropathic pain, with no reports of severe complications or significant adverse effects associated with the treatment. However, it is crucial that new studies, conducted with greater methodological rigor, be undertaken to arrive at a definitive conclusion regarding the true therapeutic value of PRP in the treatment of neuropathic pain.

Keywords: Neuropathic pain; Platelet-rich plasma; Systematic review

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação das condições de dor neuropática pela IASP.....	24
Figura 2 – Função estímulo-resposta ilustrando alodinia e hiperalgesia após lesão nervosa	23
Figura 3 – Fluxograma com sumário da identificação, triagem e inclusão dos estudos	58
Figura 4 – Gráfico do risco de viés por domínio	65
Figura 5 – Sumário do risco de viés por estudo	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características do estudo incluídos	60
Tabela 2 – Características clínicas e demográficas dos pacientes tratados com PRP	62
Tabela 3 – Protocolo de preparação do PRP	64
Tabela 4 – Descrição dos estudos com base no desfecho intensidade da dor avaliada pela escala EVA	69
Tabela 5 – Descrição dos estudos com base no desfecho severidade dos sintomas avaliado pela ferramenta BCTQ – subescala BCTQs	76
Tabela 6 – Descrição dos estudos com base no desfecho estado funcional avaliado pela ferramenta BCTQ – subescala BCTQf	78
Tabela 7 – Descrição dos estudos baseados no desfecho secundário latência motora distal (LMD)	83
Tabela 8 – Descrição dos estudos baseados no desfecho secundário latência de pico sensorial (LPS)	84
Tabela 9 – Descrição dos estudos baseados no desfecho secundário velocidade de condução nervosa sensorial (VCNS)	85
Tabela 10 – Descrição dos estudos baseados no desfecho secundário de área de secção transversal (AST) do nervo mediano	88

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estratégia de busca utilizada nas bases de dados.....	51
Quadro 2 – Critérios de inclusão e exclusão	53
Quadro 3 – Lista para extração dos dados	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADT	Antidepressivos Tricíclicos
AGN	Agrecan
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Área de Secção Transversal
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BCTQ	<i>Boston Carpal Tunnel Questionnaire</i>
BCTQf	BCTQ para estado funcional
BCTQs	BCTQ para severidade de sintomas
BTX-A	Toxina Botulínica Tipo A
CCL2	Ligante de Quimiocina 2
CGRP	Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina
CID	Classificação Internacional de Doenças
COL2	Colágeno tipo II
COX-2	Ciclooxigenase-2
CS	Células de Schwann
DP	Desvio Padrão
DN4	<i>Douleur Neuropathique 4 Questions</i>
ECR	Ensaio Clínicos Randomizados
EGF	Fator de Crescimento Epidérmico
FGF	Fator de Crescimento de Fibroblastos
HCN	Canais para Cátions Ativados por Hiperpolarização e Nucleotídeos Cíclicos
HGF	Fator de Crescimento de Hepatócito
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IGF	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
IL	Interleucina
ISRN	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina-Noradrenalina
JNK	Quinase N-terminal c-Jun
LANSS	<i>Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale</i>
LIF	Fator Inibitório da Leucemia

LMD	Latência Motora Distal
LPS	Latência de Pico Sensorial
LP-PRP	PRP Pobre em Leucócitos
LR-PRP	PRP Rico em Leucócitos
MMP	Metaloproteinase
ms	Milissegundos
m/s	Metros por Segundo
mTOR	Proteína alvo da rapamicina em mamíferos
NaV	Canais de Sódio Voltagem-Dependentes
NeuPSIG	Grupo de Interesse Especial em Dor Neuropática da IASP
NFκB	Fator Nuclear kappa B
NGF	Fator de Crescimento Nervoso
NH	Neuropatia Hansênica
NNP	Número Necessário para Prejudicar
NNT	Número Necessário para Tratar
NPDD	Neuropatia Periférica Diabética Dolorosa
NPQ	<i>Neuropathic Pain Questionnaire</i>
NRS	Escala de Classificação Numérica
ODH	Ombro Doloroso do Hemiplégico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAMC	Potencial de Ação Muscular Composto
PANS	Potencial de Ação Nervoso Sensorial
PDGF	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
PPP	Plasma Pobre em Plaquetas
PRF	Fibrina Rica em Plaquetas
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PRP	Plasma Rico em Plaquetas
PTEN	Fosfatase Homóloga à Tensina
Q-DASH	<i>Quick-Disability of Arm Shoulder and Hand</i>
RL	Radiculopatia Lombar
SNC	Sistema Nervoso Central
STC	Síndrome do túnel do carpo

TGF	Fator Transformador de Crescimento
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral α
TRPA1	Receptor de Potencial Transitório Anquirina 1
TRPM8	Receptor de Potencial Transitório Melastatina 8
TRPV1	Receptor de Potencial Transitório Vanilóide 1
EVA	Escala Visual Analógica
VCNS	Velocidade de Condução Nervosa Sensorial
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	Contextualização.....	18
1.2	Relevância da dor neuropática como problema de saúde	19
1.3	Definição e características clínicas da dor neuropática	20
1.4	Classificação e diagnóstico da dor neuropática	23
1.5	Mecanismos fisiopatológicos da dor neuropática.....	28
1.6	Desafios no tratamento da dor neuropática	32
1.7	PRP como abordagem terapêutica	37
1.7.1	<i>Biologia plaquetária</i>	37
1.7.2	<i>Terminologia</i>	40
1.7.3	<i>Preparação</i>	40
1.8	A evolução do uso do PRP na medicina regenerativa	41
1.9	Tratamento da dor baseada nas injeções de PRP.....	43
1.10	PRP no tratamento da dor neuropática	44
2	OBJETIVOS.....	49
2.1	Objetivo geral	49
2.2	Objetivos específicos	49
3	MATERIAL E MÉTODO.....	50
3.1	Diretrizes e registros	50
3.2	Estratégias de busca.....	50
3.3	Crítérios de seleção	52
3.4	Participantes	54
3.5	Intervenção	54
3.6	Desfechos	54
3.7	Tipos de estudo	54
3.8	Extração de dados e síntese.....	54
3.9	Análise de risco de viés	56
3.10	Análise de dados.....	56
4	RESULTADOS	58
4.1	Seleção de estudos.....	58
4.2	Características dos estudos incluídos.....	59
4.3	Risco de viés.....	65
4.4	Desfecho principal: intensidade de dor	66
4.4.1	<i>Eficácia de analgesia do PRP ao longo do tempo</i>	66
4.4.2	<i>Comparação da eficácia entre PRP e outras abordagens terapêuticas</i> ..	73
4.4.3	<i>Efeito do protocolo de preparação do PRP na eficácia analgésica</i>	74

4.5	Desfechos secundários.....	75
4.5.1	<i>BCTQ</i>	75
4.5.2	<i>Testes eletrofisiológicos</i>	82
4.5.3	<i>Efeito da AST do nervo mediano</i>	87
4.6	Efeitos adversos.....	89
5	DISCUSSÃO.....	91
6	CONCLUSÃO	106
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107
	APÊNDICE A – MANUSCRITO.....	123
	APÊNDICE B – CHECKLIST PRISMA.....	160
	APÊNDICE C – DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS AVALIADOS	162

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização

A dor neuropática é uma condição crônica que pode surgir como resultado de lesões ou doenças que afetam o sistema nervoso somatossensorial. Além da perda sensorial, os pacientes podem experimentar aumento da sensibilidade à estímulos dolorosos e dor espontânea (SCHOLZ et al., 2019; SMITH; HÉBERT; VELUCHAMY, 2020). De acordo com a *International Association for the Study of Pain* (IASP), a dor neuropática é classificada em dor neuropática periférica e central, dependendo da localização da lesão ou doença no sistema nervoso (SCHOLZ et al., 2019; TREEDE et al., 2019). A prevalência global da dor neuropática é estimada em 7 a 10% da população e sua gravidade tem impacto significativo na saúde e na qualidade de vida dos pacientes (SMITH; HÉBERT; VELUCHAMY, 2020; VAN HECKE et al., 2014). O tratamento convencional da dor neuropática muitas vezes apresenta resultados insatisfatórios, destacando a necessidade de novas abordagens terapêuticas (PETROIANU; ALOUM; ADEM, 2023).

Nesse contexto, a medicina regenerativa tem ganhado destaque como estratégia terapêutica inovadora para a dor neuropática (BUCHHEIT et al., 2020). Entre as abordagens investigadas, o plasma rico em plaquetas (PRP), um derivado autólogo do plasma com concentração aumentada de plaquetas, tem despertado interesse devido ao seu potencial de restauração tecidual e aos efeitos analgésicos demonstrados em condições como artrite degenerativa e doenças neurológicas (EVERTS, P. et al., 2020; MAUTNER et al., 2015). O PRP já tem sido utilizado em diversas áreas médicas, incluindo odontologia, tratamento de feridas e cirurgias estéticas (MAUTNER et al., 2015). No entanto, seu uso no tratamento da dor neuropática ainda requer investigação mais aprofundada para entender seus mecanismos de ação e comprovar sua eficácia (BUCHHEIT et al., 2020; EVERTS, P. et al., 2020; KUFFLER, 2020).

Diante da complexidade e dos impactos negativos da dor neuropática, assim como das limitações dos tratamentos convencionais, validar o potencial do PRP para o seu tratamento pode contribuir para o avanço das opções terapêuticas disponíveis, oferecendo alívio da dor e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, este trabalho tem como objetivo analisar criticamente a literatura disponível

sobre a eficácia e segurança do PRP no tratamento da dor neuropática, fornecendo informações valiosas para o manejo dessa complexa condição dolorosa.

1.2 Relevância da dor neuropática como problema de saúde

A dor neuropática é reconhecida como problema de saúde de grande relevância devido à sua alta prevalência, cronicidade e ao seu impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos afetados (SMITH; HÉBERT; VELUCHAMY, 2020). Estudos epidemiológicos têm revelado que parte substancial da população sofre com dor neuropática; estima-se que a dor com características neuropáticas afete aproximadamente 7 a 10% da população mundial (VAN HECKE et al., 2014). A prevalência da dor neuropática no Brasil é mal estabelecida. No entanto, as pesquisas existentes apontam estimativas de dor neuropática em 60% daqueles com dor crônica (MARANHAO VIEIRA, 2014) e 10% na população em geral (DE MORAES VIEIRA et al., 2012). Estudo recente realizado em hospitais e clínicas de dor em São Paulo, Ceará e Bahia revelou prevalência provável de dor neuropática de 14,5% entre os pacientes com dor crônica (UDALL et al., 2019). Entretanto, essas taxas podem subestimar a verdadeira prevalência da dor neuropática devido à falta de critérios diagnósticos padronizados, o que pode resultar em subdiagnóstico e subtratamento (SMITH; HÉBERT; VELUCHAMY, 2020; SZEWCZYK et al., 2022).

Essa condição dolorosa aumenta com a idade e afeta especialmente mulheres acima dos 50 anos (BOUHASSIRA, Didier et al., 2008). Sua incidência pode aumentar consideravelmente em certos grupos, como na população oncológica, onde pode chegar a 39% (BENNETT et al., 2012), e em adultos que frequentam clínicas de dor, onde a prevalência pode chegar a 30% (BOUHASSIRA, Didier et al., 2008). Fatores socioeconômicos e estilo de vida também podem desempenhar papel importante no desenvolvimento e na persistência da dor neuropática uma vez que, a dor neuropática tem maior incidência em pessoas que vivem em áreas rurais, com baixa condição socioeconômica, desempregados, dependentes químicos e sedentários (MILLS; NICOLSON; SMITH, 2019).

A dor neuropática se destaca pela sua intensidade em comparação com a dor não neuropática (TORRANCE et al., 2006). Dois fatores cruciais que afetam a qualidade de vida relacionada à saúde são a presença da dor neuropática e a gravidade da doença (SMITH; HÉBERT; VELUCHAMY, 2020), sendo a gravidade da

dor neuropática um fator essencial que impacta negativamente a saúde das pessoas afetadas por essa condição (DOTH et al., 2010). Estudos indicaram que as medidas de saúde e qualidade de vida são consideravelmente piores na presença de dor neuropática, mesmo quando ajustadas para a gravidade da dor (BASKOZOS et al., 2023). Além disso, essa condição está associada a transtornos como ansiedade, depressão, comprometimento cognitivo e insônia (BASKOZOS et al., 2023). O alto impacto da dor neuropática na qualidade de vida dos indivíduos decorre de múltiplos fatores. A complexidade dos sintomas, a gravidade das manifestações dolorosas e o desconforto dos sintomas contribuem para a sobrecarga física e emocional experimentada pelos pacientes (SZEWCZYK et al., 2022). Esses aspectos evidenciam a necessidade de abordagem abrangente e multidisciplinar para lidar com a dor neuropática.

Além disso, o custo e os efeitos indesejados do tratamento farmacológico podem agravar ainda mais a situação (BASKOZOS et al., 2023; SMITH; HÉBERT; VELUCHAMY, 2020; SZEWCZYK et al., 2022). A dor neuropática está associada à redução na capacidade produtiva, ao aumento da utilização dos serviços de saúde e aos elevados custos diretos e indiretos, sobrecarregando também os serviços de saúde. Na Europa, os custos anuais por paciente variam de 53.000 reais na Itália a 82.190 reais na Alemanha (UDALL et al., 2019).

Diante da complexidade e do impacto considerável da dor neuropática na vida dos afetados, é necessário reconhecer a urgência de intervenções eficazes e políticas de saúde abrangentes para minimizar suas consequências. A implementação de estratégias preventivas, diagnósticas e terapêuticas eficazes, aliada a maior investimento em educação e conscientização, pode ajudar a mitigar o impacto dessa condição na vida dos pacientes e na sociedade.

1.3 Definição e características clínicas da dor neuropática

A definição da dor neuropática tem sido objeto de discussão e revisão ao longo dos anos. Em 1994, a IASP definiu a dor neuropática como "dor iniciada ou causada por lesão primária ou disfunção no sistema nervoso". No entanto, essa definição inicial foi criticada devido à ambiguidade do termo "disfunção" e à possibilidade de incluir condições de dor crônica relacionadas a disfunções do sistema nervoso central, como na fibromialgia ou síndrome do intestino irritável, que não envolvem lesões nervosas

evidentes (ATTAL, Nadine; BOUHASSIRA; COLVIN, 2023; BOUHASSIRA, D, 2019). Em 2008, um grupo de especialistas propôs nova definição: "dor que surge como consequência direta de lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial" (ATTAL, Nadine; BOUHASSIRA; COLVIN, 2023). Essa definição foi posteriormente adotada pela IASP em 2011 (JENSEN et al., 2011). A nova definição enfatiza a importância da lesão no sistema somatossensorial como a causa da dor neuropática. O termo "lesão" é utilizado quando exames diagnósticos identificam anormalidades ou quando há um trauma evidente, enquanto o termo "doença" é empregado quando a causa subjacente da lesão é conhecida (SMITH; HÉBERT; VELUCHAMY, 2020). No entanto, a presença de lesão neurológica é considerada condição necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento da dor neuropática, uma vez que nem todos os pacientes com lesões nervosas desenvolvem essa dor. A dor neuropática é atribuída às alterações secundárias nos sistemas nociceptivos periféricos e centrais induzidas pela lesão, mais do que à lesão em si (BOUHASSIRA, D, 2019).

Outro aspecto importante dessa definição é a ênfase no "sistema somatossensorial", que abrange além das vias nociceptivas, também sistemas de modulação da dor, sistemas táteis e proprioceptivos, sistemas termorregulatórios e aferências viscerais. Todos esses subsistemas envolvem extensa rede de áreas cerebrais interconectadas, o que adiciona complexidade ao entendimento da dor neuropática (BOUHASSIRA, D, 2019).

Portanto, a dor neuropática é caracterizada por origem no sistema somatossensorial e é desencadeada por lesões ou doenças que afetam esse sistema. A definição atual enfatiza a importância da lesão neurológica como gatilho para a dor neuropática, mas reconhece a complexidade do fenômeno, que vai além da lesão em si, envolvendo alterações secundárias nos sistemas nociceptivos periféricos e centrais (FINNERUP et al., 2016). A compreensão da dor neuropática e sua distinção de outras formas de dor é essencial para o diagnóstico e, sobretudo, para o tratamento eficaz dessa condição debilitante.

A dor neuropática é uma condição que geralmente assume um caráter crônico, persistindo continuamente ou se manifestando por meio de episódios de dor recorrentes. Essa dor pode ter várias origens, resultando de distúrbios etiologicamente diversos que afetam o sistema nervoso periférico ou central (SCHOLZ et al., 2019). As causas podem incluir doenças metabólicas, como a neuropatia periférica diabética dolorosa, condições neurodegenerativas, vasculares, autoimunes, tumores, traumas,

infecções, exposição a toxinas ou doenças hereditárias. Além disso, a dor neuropática também pode estar presente em condições neurológicas de etiologia desconhecida, como as neuropatias idiopáticas (SZOK et al., 2019).

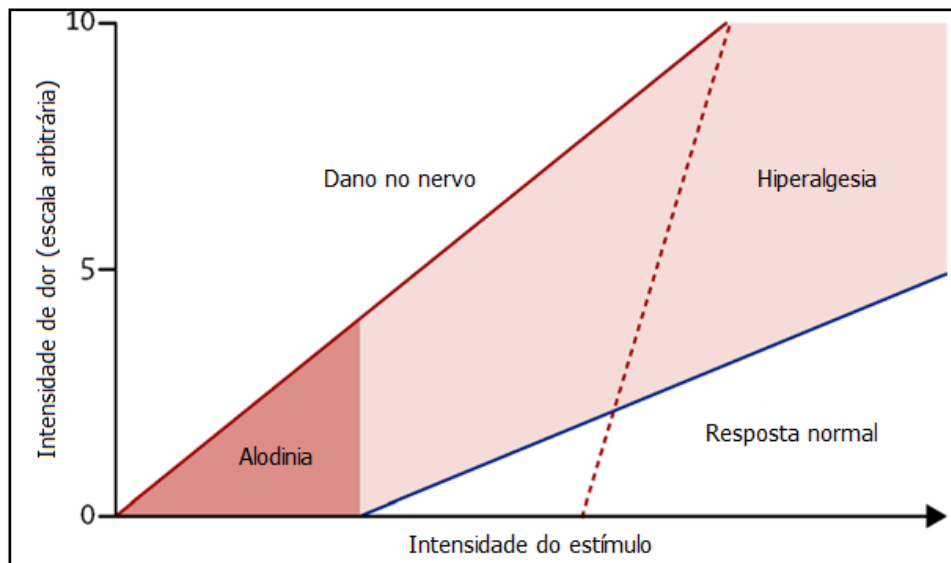
A dor neuropática é uma condição complexa que se manifesta por meio de variedade de sinais e sintomas distintos. A compreensão dessas características clínicas desempenha um papel crucial na identificação, avaliação e tratamento eficaz da dor neuropática. Em casos de doenças ou lesões nervosas periféricas, sejam elas focais ou difusas, ou de doenças ou lesões do sistema nervoso central, é comum a presença de uma área na pele com sensações anormais, que coexiste com a perda de sensibilidade e dor máxima em uma determinada área (BANNISTER et al., 2020). Essa coexistência de diferentes sintomas sensoriais, abrangendo tanto sinais somatossensoriais positivos quanto negativos, desempenha um papel fundamental no diagnóstico da dor neuropática (BANNISTER et al., 2020; CAVALLI et al., 2019).

Os sinais somatossensoriais negativos refletem déficits sensoriais em resposta a estímulos nocivos e térmicos, indicando danos às fibras aferentes de pequeno diâmetro, como as fibras C e A δ (BANNISTER et al., 2020). Os sinais somatossensoriais positivos englobam sensações dolorosas e não dolorosas. Entre os sinais e sintomas relacionados destacam-se a alodinia, a hiperalgesia e as parestesias. A alodinia é caracterizada pela sensação de dor em resposta a estímulos que normalmente não seriam dolorosos, como toque leve. Por outro lado, a hiperalgesia representa aumento na percepção da dor provocada por estímulos que normalmente causam dor, intensificando a sensação dolorosa. As parestesias envolvem a percepção de sensações anômalas, como formigamento, coceira e sensação de picadas de agulha, frequentemente acompanhadas de redução ou perda de sensibilidade (Figura 1) (CAVALLI et al., 2019).

Os sintomas da dor neuropática englobam a presença de dor, seja ela paroxística ou espontânea, manifestando-se sem a necessidade de um estímulo desencadeador. A dor paroxística refere-se a episódios dolorosos que podem ocorrer várias vezes ao dia, apresentando-se como sensações de choques elétricos ou facadas (GILRON; BARON; JENSEN, 2015). Por outro lado, a dor espontânea é contínua, revelando-se como dor persistente com sensações semelhantes a queimação e choque elétrico (BANNISTER et al., 2020). Além dessas formas de dor, muitos pacientes também relatam a ocorrência de dor evocada, desencadeada por estímulos específicos, e hipersensibilidade que pode ser tanto mecânica quanto

térmica. Essas manifestações são caracterizadas por diversas anormalidades sensoriais, que podem estar localizadas em áreas adjacentes ou entrelaçadas com regiões cutâneas que apresentam déficit sensorial (BANNISTER et al., 2020).

Figura 1 – Função estímulo-resposta ilustrando alodinia e hiperalgesia após lesão nervosa



O gráfico compara a relação entre estímulo e dor na pele normal (linha azul) e na pele após lesão nervosa (linhas vermelhas). A presença de alodinia e hiperalgesia em diferentes locais de teste na região afetada em pacientes com dor neuropática indica variações nos padrões de anormalidades sensoriais. Dependendo do grau e da localização da lesão nervosa, a resposta ao estímulo pode ser deslocada para a esquerda (menor intensidade de estímulo necessária) com um alto ganho no sistema, indicando hipersensibilidade (linha sólida vermelha). Em outras áreas com perda de sensibilidade, a função estímulo-resposta pode ser deslocada para a direita (linha vermelha tracejada). A sobreposição entre alodinia e hiperalgesia destaca hipersensibilidade geral a estímulos sensoriais específicos, com a experiência sensorial podendo variar, como toque percebido como dor ardente e calor como dor fria (JENSEN; FINNERUP, 2014).

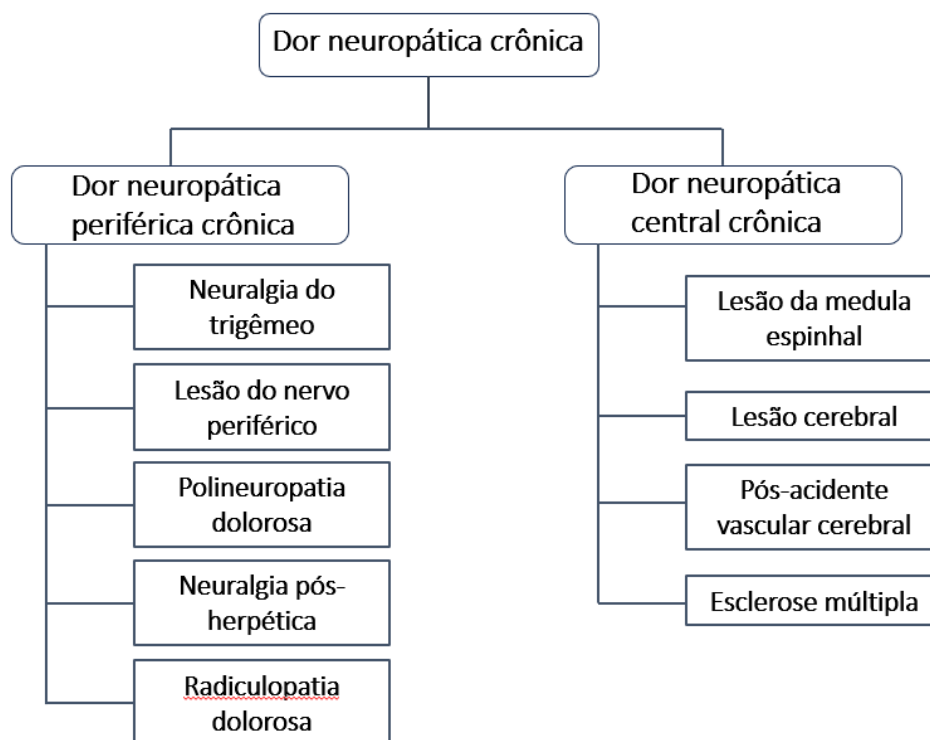
Outra característica evocada é a somação, que se traduz no agravamento progressivo da dor desencadeada por estimulação repetitiva lenta com estímulos levemente nocivos, como beliscões (BARON; BINDER; WASNER, 2010). Uma pequena porcentagem de pacientes com lesão de nervo periférico apresenta síndrome de hipersensibilidade quase pura, na qual nenhum déficit sensorial é demonstrável (BANNISTER et al., 2020).

1.4 Classificação e diagnóstico da dor neuropática

A classificação da dor neuropática tem sido um desafio e, em 2017, a IASP propôs nova classificação para dores crônicas (TREEDE et al., 2019), que inclui a dor

neuropática, agora incorporada na Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-11) da Organização Mundial da Saúde – OMS (BARKE et al., 2022). Essa classificação diferencia a dor de origem periférica e central e inclui nove condições (Figura 2), como neuropatias dolorosas, neuralgia pós-herpética, lesão nervosa dolorosa e dor de lesão medular. Cada condição possui modelos de conteúdo mais detalhados, que descrevem investigações que apoiam um diagnóstico definitivo e contêm códigos para gravidade da dor, características temporais e fatores psicossociais. Esta é a primeira classificação internacionalmente aceita de forma abrangente, representando grande avanço que pode contribuir para relatórios aprimorados, dados de prevalência mais precisos e tratamento mais eficaz da dor neuropática (ATTAL, Nadine; BOUHASSIRA; COLVIN, 2023).

Figura 2 – Classificação das condições de dor neuropática pela IASP



Fonte: SCHOLZ et al., 2019

Classificação da dor neuropática com base na doença subjacente (SCHOLZ et al., 2019):

- a) Neuralgia do Trigêmeo - Este tipo específico de dor afeta a região orofacial devido à lesão do nervo trigêmeo. O diagnóstico baseia-se no relato clínico do paciente sobre sensações de choque elétrico de início e término abruptos, com duração

inferior a dois minutos, ocorrendo de forma espontânea ou em resposta a estímulos em zonas de gatilho.

- b) Dor Neuropática após Lesão do Nervo Periférico - Dores neuropáticas frequentemente descritas pelos pacientes incluem as chamadas dores fantasmas e dores no coto após amputação. Essas dores podem ser atribuídas a impulsos ectópicos gerados no local da lesão. Traumas ou procedimentos cirúrgicos são exemplos de causas heterogêneas que podem resultar em lesões nos nervos periféricos.
- c) Polineuropatia Dolorosa - Principais causas documentadas incluem Diabetes Mellitus, quimioterapia, infecções por HIV e hanseníase. Os sintomas clínicos incluem dores contínuas em aperto, picadas ou queimações com início insidioso, frequentemente acompanhadas de parestesias e/ou disestesia.
- d) Neuralgia Pós-Herpética - Esta afeta pacientes infectados pelo herpes zoster, especialmente os idosos, caracterizando-se por dor persistente por mais de três meses após a remissão das lesões cutâneas causadas pela doença viral. A explicação fisiopatológica sugere redução da inervação amielinizada e mielinizada no lado afetado pela infecção.
- e) Radiculopatia Dolorosa - Esta forma de dor neuropática é causada por lesões ou doenças envolvendo as raízes nervosas cervicais, torácicas, lombares ou sacrais, sendo as hérnias de disco e comorbidades degenerativas da coluna vertebral as causas mais comuns. Os sintomas relatados frequentemente incluem sensações de queimação, dor em aperto, pressão ou picada, além de dores paroxísticas e evocadas.
- f) Dor Neuropática Central - Esta forma específica de dor neuropática é causada por lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial central, como lesões da medula espinhal, acidente vascular cerebral (AVC) e esclerose múltipla. Os pacientes descrevem sintomas como dor contínua, alodinia e hiperalgesia.

O CID-11 introduz categorias residuais tanto para a dor neuropática periférica crônica quanto para a dor neuropática central crônica. No caso da dor neuropática periférica crônica, a categoria residual abrange condições que não se encaixam nas doenças previamente listadas, como dor neuropática crônica causada por síndrome do túnel do carpo ou outras causas especificadas. Além disso, categoria não especificada está disponível para os casos em que não há informações suficientes para fazer um diagnóstico preciso. Da mesma forma, para a dor neuropática central

crônica, essas categorias residuais permitem a classificação de condições especificadas ou não especificadas que podem não estar abrangidas pelas categorias padrão. Essas categorias oferecem um quadro flexível para abordar ampla gama de condições de dor neuropática, proporcionando abordagem abrangente para a classificação e o diagnóstico (SCHOLZ et al., 2019).

A dor neuropática não possui um método padrão-ouro de diagnóstico, tornando desafiador estabelecer uma classificação universal (FINNERUP; KUNER; JENSEN, 2021). A percepção da dor é predominantemente autorreferida pelo paciente. A avaliação clínica da dor neuropática exige história detalhada e exame físico minucioso para identificar os sinais e sintomas característicos. Durante o exame clínico, é essencial investigar reflexos tendinosos diminuídos ou ausentes, perdas sensoriais, fraqueza muscular e possíveis atrofia muscular (VARRASSI et al., 2023). No entanto, é importante destacar que os sintomas e sinais sensoriais não são universalmente presentes nem absolutos para o diagnóstico da dor neuropática. A presença dessas características, no entanto, sugere a possibilidade de dor neuropática (COLLOCA et al., 2017).

Existem várias ferramentas de triagem validadas disponíveis para entrevistar pacientes sobre seus sintomas (VARRASSI et al., 2023). Dentre eles estão aqueles que foram validados para dores neuropáticas em geral, como a escala de dor *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) e sua versão autoaplicável (*self-administered LANNS*), o questionário *Douleur Neuropathique 4* (DN4), o *Neuropathic Pain Questionnaire* (NPQ) e sua versão mais curta (NPQ-*short form*), o *painDetect* e o *ID-Pain*. Esses são os mais utilizados internacionalmente por apresentarem ponto de corte, o que os torna instrumentos mais objetivos (ECKELI; TEIXEIRA; GOUVÊA, 2016).

Alguns desses instrumentos, como a escala de dor LANSS e o DN4, foram traduzidos e validados para o português do Brasil (ECKELI; TEIXEIRA; GOUVÊA, 2016). O DN4, desenvolvido na França, é composto por dez itens, sendo sete relacionados aos sintomas e três ao exame físico. Escore total de quatro ou mais pontos na escala de dez indica a presença de dor neuropática (ZAKKA; TEIXEIRA, 2020). Para fins de diagnóstico clínico, o DN4 demonstrou sensibilidade de 83% e especificidade de 90% quando comparados com o diagnóstico médico (BOUHASSIRA, Didier et al., 2005).

Certas condições de dor neuropática, como neuralgia pós-herpética, neuropatia

diabética dolorosa e dor central pós-acidente vascular cerebral, podem apresentar problemas diagnósticos, mas a causa subjacente é óbvia (FINNERUP; KUNER; JENSEN, 2021). No entanto, em muitos casos, investigações laboratoriais adicionais e testes neurofisiológicos clínicos são úteis para identificar a etiologia subjacente e orientar a escolha do tratamento (GILRON; BARON; JENSEN, 2015).

Em 1999, Woolf et al. propuseram que a classificação neuropática deve ser válida, confiável e generalizável. Diferentes escalas foram desenvolvidas para distinguir entre dor neuropática e não neuropática, mas até o momento nenhum estudo ofereceu classificação abrangente que atenda a esses critérios (FINNERUP; KUNER; JENSEN, 2021). Como resultado, um sistema hierárquico foi desenvolvido, classificando a dor neuropática em três categorias: possível, provável e definida, baseada em evidências de história neurológica, distribuição da dor, sinais sensoriais e testes confirmatórios (TREEDE et al., 2019).

Para atingir o primeiro nível de certeza, denominado dor neuropática "possível", é necessário que a história do paciente sugira possível lesão ou doença neurológica, com distribuição anatômica plausível da dor. Além disso, é preciso ter suspeita clínica relevante de lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial (FINNERUP et al., 2016).

Para alcançar o segundo nível de certeza, dor neuropática "provável", é necessário que o exame clínico confirme a presença de sinais sensoriais negativos concordantes com a lesão ou doença, tais como perda parcial ou total de uma ou várias modalidades sensoriais, condizente com a distribuição neuro anatômica. Sinais sensoriais positivos sozinhos, como hiperalgesia evocada por pressão, não são tão significativos quanto sinais sensoriais negativos (FINNERUP et al., 2016).

O nível final de certeza, dor neuropática "definida", requer um teste diagnóstico objetivo que confirme a lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial. Exemplos desses testes incluem tomografia computadorizada, ressonância magnética, biópsia de pele, testes neurofisiológicos, testes de excitabilidade nervosa, reflexo de piscar e testes genéticos. Em casos de amputação ou verificação clara pelo cirurgião de lesão nervosa intraoperatória, não são necessários testes diagnósticos adicionais para chegar à classificação da dor neuropática "definida". Este nível final é alcançado apenas com critérios positivos para a localização e natureza da lesão ou doença neurológica, sem excluir outras possíveis causas de dor (FINNERUP et al., 2016).

Este sistema de classificação oferece estrutura valiosa para a avaliação da dor neuropática. No entanto, é crucial ressaltar a importância contínua de pesquisa e desenvolvimento de critérios que possam ser aplicados para aprimorar o diagnóstico e o manejo dessa condição.

1.5 Mecanismos fisiopatológicos da dor neuropática

Embora estudos de imagem e testes sensoriais quantitativos auxiliem na elucidação de importantes aspectos fisiopatológicos da dor em pacientes, o conhecimento atual dos mecanismos da dor neuropática baseia-se, em sua maioria, em modelos experimentais em roedores. Os modelos mais amplamente utilizados para causar danos físicos nos nervos periféricos incluem aqueles que reproduzem danos parciais, como o modelo de lesão nervosa poupada, e o modelo de lesão por constrição crônica (FINNERUP; KUNER; JENSEN, 2021; MEACHAM et al., 2017). Além disso, neuropatias específicas relacionadas a doenças e os mecanismos associados de sensibilização periférica também são estudados em modelos em roedores, como o de neuropatia periférica induzida por HIV, herpes zoster, diabetes ou quimioterapia (COLLEONI; SACERDOTE, 2010). Esses inúmeros modelos experimentais vêm contribuindo para a maior compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese e manutenção das síndromes de dor neuropática.

Mecanismos proeminentes e bem caracterizados observados como importantes nas condições de dor neuropática incluem alterações eletrofisiológicas dos nociceptores, sensibilização periférica e central nas vias de dor, além da redução da modulação inibitória e da ativação da microglia (GILRON; BARON; JENSEN, 2015). Em modelos de lesão ou constrição de nervos em roedores, o aumento da descarga elétrica ectópica nos neurônios nociceptivos geralmente começa algumas horas após a indução da lesão em axônios mielinizados (fibras A), e dentro de vários dias a semanas em axônios não mielinizados (fibras C). Essas modificações na descarga de neurônios nociceptivos estão associadas a muitas das alterações sensoriais em roedores, referidas como comportamentos de dor neuropática (MEACHAM et al., 2017)

O aumento de excitabilidade e atividade ectópica em neurônios nociceptivos são mecanismos importantes de parestesias, disestesias e dor espontânea. Perceber

a dor espontânea contínua e dor paroxística aguda na ausência de qualquer estímulo externo é causado pela geração ectópica de impulsos dentro das vias nociceptivas (GILRON; BARON; JENSEN, 2015). Em condições fisiológicas, a ativação de fibras nociceptivas C e A δ só é obtida por estímulos intensos, com potencial para causar dano tecidual, considerando os altos limiares dos nociceptores para estímulos mecânicos, térmicos e químicos. Essas condições mudam drasticamente em estados de dor neuropática. Após lesão nos nervos periféricos, há aumento da excitabilidade neuronal e a atividade espontânea é evidente tanto nas fibras nociceptivas lesionadas quanto nas adjacentes não lesionadas, e reflete alterações na expressão e composição dos canais iônicos ao longo do axônio que podem levar a disparos ectópicos e transmissão de sinal alterada (BARON; BINDER; WASNER, 2010; WHITE; JUNG; MILLER, 2007).

Do ponto de vista celular e molecular, diferentes classes de receptores e canais iônicos de subtipos específicos de neurônios sensoriais têm sido identificados como contribuintes para as alterações das propriedades eletrofisiológicas e aumento da excitabilidade dos nociceptores durante estados de dor neuropática. Entre eles, os canais de sódio voltagem-dependentes (NaV) representam protagonistas das condições de dor neuropática periférica (MEACHAM et al., 2017). A expressão aumentada de canais de sódio em fibras nociceptivas pode favorecer a despolarização e reduzir o limiar de geração do potencial de ação até que a atividade ectópica ocorra (BARON; BINDER; WASNER, 2010; MAINGRET; DELMAS, 2008). Em diversos modelos de neuropatia em roedores, observou-se aumento na expressão, no tráfego e no direcionamento periférico de várias isoformas de canais NaV, tais como NaV1.3 e NaV1.6 em axônios mielinizados, e NaV 1.7 e NaV 1.8 em axônios não mielinizados (DEVOR, 2006; EIJKELKAMP et al., 2012; LIU, Min; WOOD, 2011; LIU, Mingxing et al., 2019; MAINGRET; DELMAS, 2008). Além dos canais de sódio voltagem-dependentes, diversos outros canais iônicos sofrem modificações após lesão nos nervos. Entre eles, destacam-se os canais de potássio e cálcio dependentes de voltagem (BAHIA et al., 2005; BOURINET et al., 2014; D'ARCO et al., 2015; WAXMAN; ZAMPONI, 2014), bem como os canais para cátions ativados por hiperpolarização e nucleotídeos cíclicos (HCN) (BIEL et al., 2009). Alterações pós-lesões no receptor de potencial transitório V1 (TRPV1) e possivelmente em outros membros dessa família de canais iônicos, como o TRPM8 e TRPA1 (BASSO; ALTIER, 2017), assim como nos canais HCN são consideradas relevantes para a sensibilização periférica em

condições neuropáticas (BARON; BINDER; WASNER, 2010; GILRON; BARON; JENSEN, 2015; JENSEN; FINNERUP, 2014). Essas alterações podem desempenhar um papel significativo nas mudanças de excitabilidade da membrana dos neurônios nociceptivos (GILRON; BARON; JENSEN, 2015), as quais caracterizam a sensibilização periférica.

A sensibilização periférica, caracterizada por hiperexcitabilidade e redução do limiar de ativação de neurônios aferentes primários, representa um mecanismo crucial de hiperalgesia e alodinia mediadas periféricamente após lesões nos nervos (GILRON; BARON; JENSEN, 2015). A atividade ectópica espontânea nas terminações nervosas ou ao longo do axônio contribui para a dor espontânea, e é também um fator influente nas respostas alodínicas e na hiperalgesia. A expressão alterada dos canais iônicos dependentes de voltagem contribui para o aumento da aferência periférica, seja aquela causada por nociceptores sensibilizados ou por ectopia (JENSEN; FINNERUP, 2014). Por outro lado, durante as síndromes de dor neuropática, a hiperexcitabilidade não é restrita ao tecido nervoso periférico, mas está presente também no sistema nervoso central. A concepção da sensibilização central foi pioneiramente apresentada por Clifford Woolf no início da década de 1980, buscando descrever a sequência de eventos relacionados às modificações de plasticidade no processamento sensorial (ALLES; SMITH, 2018; LATREMOLIERE; WOOLF, 2009). Após lesões nervosas periféricas, a sensibilização ocorre também na medula espinal, e envolve alterações na transmissão sináptica, com aumento dos processos sinápticos excitatórios e atenuação dos inibitórios, refletindo redução dos mecanismos inibitórios endógenos da nocicepção (ALLES; SMITH, 2018; FINNERUP; KUNER; JENSEN, 2021).

A sensibilização central pode emergir devido à hiperexcitabilidade e atividade ectópica em fibras aferentes nociceptivas primárias, sem necessariamente envolver danos estruturais no SNC (BARON; BINDER; WASNER, 2010). Descargas contínuas das fibras aferentes periféricas, que liberam aminoácidos excitatórios e neuropeptídeos no corno dorsal da medula espinal, resultam em alterações pós-sinápticas nos neurônios nociceptivos de segunda ordem, como a fosforilação dos receptores NMDA e AMPA, ou a expressão de canais de sódio dependentes de voltagem (HAINS et al., 2004; QU et al., 2009; ULTENIUS et al., 2006). Essas mudanças promovem a hiperexcitabilidade dos neurônios de segunda ordem, possibilitando que fibras aferentes $A\beta$, não nociceptivas e de limiar baixo, ativem

neurônios nociceptivos na medula espinal, desencadeando a transmissão do sinal nociceptivo. Isso implica que estímulos táteis normalmente não dolorosos, como toques leves ou beliscões na pele, se tornem dolorosos. A alodinia e a hiperalgesia secundárias, ou seja, aquelas que ocorrem na área adjacente ao local de inervação dos nervos lesados, também reflete o processo de sensibilização central. Mecanismos semelhantes podem ocorrer não apenas na medula espinal, mas também em níveis supraespinhais, conforme observado em pacientes com dor central (BARON; BINDER; WASNER, 2010; DUCREUX et al., 2006).

Ao longo das últimas décadas, o conhecimento sobre os processos fisiopatológicos da dor neuropática, especialmente no que diz respeito à neuroinflamação, tem experimentado significativa expansão. Na última década, variedade de estudos tem fornecido evidências robustas, revelando que a patogênese da dor neuropática vai além das alterações na atividade neuronal (SOMMER; LEINDERS; ÜÇEYLER, 2018). Essa condição envolve intrincadas interações entre neurônios, células gliais e componentes do sistema imunológico, assim como complexa rede de citocinas e quimiocinas inflamatórias originárias das células do sistema imunológico (AUSTIN; MOALEM-TAYLOR, 2010). A lesão nervosa periférica desencadeia resposta imunológica, evidenciada por fenômenos como a infiltração de células inflamatórias e a ativação de células do sistema imunológico residentes. Essas respostas ocorrem em diversas localizações anatômicas, incluindo o nervo lesionado, os gânglios das raízes dorsais, a medula espinal e áreas supraespinhais associadas às vias da dor. Inúmeros estudos têm destacado o papel crítico das células imunológicas e dos mediadores pró-inflamatórios na geração da dor neuropática após lesão do sistema nervoso periférico (AUSTIN; MOALEM-TAYLOR, 2010; MIKA et al., 2013).

No sistema nervoso periférico, essa complexa cascata de eventos envolve variedade de células do sistema imunológico, tais como mastócitos, neutrófilos, macrófagos, e linfócitos T, e células de Schwann (CS) além de mediadores pró-inflamatórios, a exemplo de citocinas e quimiocinas como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), fator inibitório da leucemia (LIF), ligante de quimiocina 2 (CCL2) e fator de crescimento nervoso (NGF) (THACKER et al., 2007). No sistema nervoso central, microglia e astrócitos também desempenham papéis significativos nesse contexto (SOMMER; LEINDERS; ÜÇEYLER, 2018). Um elemento crucial na persistência da dor após lesão nervosa é,

sem dúvida, o equilíbrio entre os mecanismos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios do sistema imunológico. De fato, inclinar a balança a favor dos processos anti-inflamatórios, que têm potencial neuroprotetor, pode representar nova perspectiva terapêutica para interromper a progressão da dor neuropática crônica (AUSTIN; MOALEM-TAYLOR, 2010; HUNG; LIM; DOSHI, 2017). Em adição, a lesão nos nervos periféricos desencadeia a ativação das células gliais, as quais liberam mediadores inflamatórios e promovem a produção de moléculas sinalizadoras da dor, como o glutamato, a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). A persistência da liberação de mediadores pró-inflamatórios pode ocasionar modificações funcionais prolongadas no sistema nervoso central, como hiperexcitabilidade e sensibilização, que contribuem para o desenvolvimento de dor neuropática (MIKA et al., 2013). Em função da complexa fisiopatologia, com envolvimento de mecanismos de plasticidade neuronal, a dor neuropática é geralmente refratária aos tratamentos atualmente disponíveis, representando lacuna na prática clínica.

1.6 Desafios no tratamento da dor neuropática

O enfrentamento da dor neuropática representa um desafio considerável no cenário terapêutico, notabilizando-se pela resistência aos analgésicos convencionais, como opioides e anti-inflamatórios não esteroides, que demonstram eficácia limitada nessas síndromes (CIAPAŁA; MIKA, 2023). A complexidade é acentuada pela diversidade das origens da dor neuropática e pela falta de ferramentas objetivas de diagnóstico. Diante disso, as estratégias de manejo concentram-se na atenuação dos sintomas, com antidepressivos clássicos e anticonvulsivantes mantendo-se como tratamentos de primeira escolha para a dor neuropática periférica ou central, enquanto lidocaína, capsaicina, tramadol e tapentadol são considerados como opções de segunda escolha. Opioides fortes e toxina botulínica tipo A são considerados como terceira escolha (ATTAL, N, 2019; COLLOCA et al., 2017).

As recomendações aplicam-se à dor neuropática em geral, visto que não houve evidência de eficácia de determinados fármacos em condições específicas como a neuralgia do trigêmeo e a dor neuropática relacionada ao câncer. Além disso, as recomendações não se estendem à dor aguda ou à exacerbação dela. É importante ressaltar que o tratamento da dor neuropática em crianças é área pouco explorada,

com as diretrizes atuais sendo aplicáveis apenas a adultos (FINNERUP et al., 2015).

Entre os antidepressivos, tanto os tricíclicos (ADT), com a amitriptilina em destaque, quanto os inibidores seletivos da recaptção de serotonina-noradrenalina (ISRN) como duloxetina e venlafaxina, são tratamentos amplamente prescritos para a dor neuropática. A amitriptilina é recomendada na faixa de 10 a 150 mg por dia, em dose única ou dividida em duas tomadas. Os efeitos indesejados mais comuns da amitriptilina estão associados aos efeitos anticolinérgicos, como xerostomia, constipação, retenção urinária e hipotensão ortostática. Por outro lado, duloxetina e venlafaxina são indicadas em doses diárias de 20 a 120 mg e 150 a 225 mg, respectivamente, administradas uma vez ao dia, apresentando perfil de segurança mais favorável e menos efeitos indesejados quando comparadas aos ADT. Vale destacar que os ISRN demonstram eficácia limitada no tratamento isolado da dor neuropática (CAMPOS, L. O. et al., 2023; COLLOCA et al., 2017).

Com base em revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos controlados duplo-cegos, a eficácia da amitriptilina em doses de 25 a 150 mg por dia foi avaliada em comparação com placebos. Dos 20 comparativos realizados, 16 apresentaram resultados positivos com qualidade geral das evidências considerada moderada. Não foi observado efeito de resposta à dose. O número necessário para tratar (NNT) foi calculado em 3,6, o que significa que, em média, aproximadamente 4 pessoas precisariam receber amitriptilina para que uma delas experimentasse alívio significativo da dor (redução de 50% na intensidade da dor). Por outro lado, o número necessário para prejudicar (NNP) foi estimado em 13,4, indicando que, em média, cerca de 13 pessoas precisariam tomar amitriptilina para que uma delas sofresse um efeito indesejado. Para avaliar a eficácia dos antidepressivos ISRN, foram analisados 14 estudos. Destes, sete dos nove estudos que investigaram a duloxetina, nas doses de 20 a 120 mg, tiveram resultados positivos. Quanto à venlafaxina, dois estudos, utilizando doses diárias de 150 a 225 mg, obtiveram resultados positivos, enquanto outros dois estudos, com doses mais baixas, não mostraram eficácia. A qualidade geral das evidências foi considerada alta. A taxa de NNT foi calculado em 6,4, enquanto a NNP foi de 11,8 (FINNERUP et al., 2015).

Os gabapentoides, inicialmente reconhecidos como anticonvulsivantes, compreendem a pregabalina (300–600 mg/dia, duas vezes ao dia) e a gabapentina (1.200–3.600 mg/dia, três vezes ao dia). Ao longo das últimas duas décadas, emergiram como a escolha primordial para o manejo da dor neuropática associada à

neuropatia periférica diabética dolorosa, lesão medular e neuralgia pós-herpética (ATTAL, N, 2019; COLLOCA et al., 2017; FINNERUP et al., 2015). A revisão sistemática e meta-análise conduzida por Finnerup e colaboradores em 2015 revelou que, de um total de 25 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo com pregabalina (150-600 mg/dia), 18 apresentaram resultados positivos de eficácia, com qualidade final alta das evidências. Houve gradiente de resposta à dose, com resposta maior observada em doses mais elevadas (600 mg diários em comparação com 300 mg). A NNT calculada foi de 7,7, enquanto a NNP foi de 13,9. Nos ensaios clínicos que examinaram a eficácia da gabapentina (900-3600 mg/dia), nove dos 14 estudos tiveram resultados positivos. A NNT para gabapentina foi calculada em 6,3. Não foi observada evidência de efeito dose-resposta. Quanto à segurança, os resultados foram mais favoráveis, com NNP de 25,6.

Sobre o uso de gabapentina e pregabalina, as análises do banco de dados Cochrane revelaram que 62% dos pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso, levando a taxa de descontinuação de 11%. Os eventos adversos mais comuns incluíram tontura (19%), sonolência (14%), edema periférico (7%) e perturbação da marcha (9%). Ademais, 3% dos efeitos adversos foram considerados graves (DERRY et al., 2019; MOORE et al., 2014). As recomendações francesas revisadas, com base em estudo sistemático recente rebaixou a pregabalina para a segunda escolha devido a resultados modestos de eficácia em ensaios clínicos randomizados e relatos de abuso, limitando sua utilização em vários países, incluindo França e Reino Unido (ATTAL, Nadine; BOUHASSIRA; COLVIN, 2023; MOISSET; BOUHASSIRA; ATTAL, 2021). Anticonclusivantes não gabapentinóides, como oxcarbazepina e a carbamazepina apresentam perfil de segurança menor e geralmente não são recomendadas, exceto para o tratamento da neuralgia do trigêmeo, onde exibem eficácia e são mais bem toleradas. Seus principais efeitos indesejados relatados são sonolência e tontura (CAMPOS, L. O. et al., 2023; COLLOCA et al., 2017).

Os tratamentos de segunda escolha para a dor neuropática incluem agentes tópicos como os adesivos lidocaína e os adesivos de capsaicina de alta concentração (FINNERUP; KUNER; JENSEN, 2021). Os tratamentos tópicos são recomendados para dor neuropática periférica com suposto gerador de dor local. Em determinadas circunstâncias, por exemplo, quando existem preocupações devido a efeitos secundários ou à segurança dos tratamentos de primeira escolha, particularmente em

doentes frágeis e idosos, os adesivos de lidocaína podem ser considerados como primeira escolha (FINNERUP et al., 2015).

A lidocaína, aminoamida utilizada como anestésico local, é aplicada na pele por meio de adesivos a 5%, creme, gel ou spray a 8% para tratar dores neuropáticas. As formulações de adesivo a 5%, desenvolvidas desde a década de 1990, originalmente para tratar neuralgia pós-herpética, demonstraram efeitos moderados também contra a neuropatia periférica diabética dolorosa, síndrome do túnel do carpo e lesões nervosas induzidas por cirurgia (THOUAYE; YALCIN, 2023). Outro tratamento de segunda escolha são os adesivos de capsaicina 8% (FINNERUP; KUNER; JENSEN, 2021), membro da família dos ligantes de receptores vanilóides, ela se liga ao TRPV1 expresso em neurônios sensoriais periféricos (THOUAYE; YALCIN, 2023). Segundo revisão sistemática e meta-análise, 7 estudos (em neuralgia pós-herpética ou polineuropatia dolorosa relacionada ao HIV) relataram eficácia sustentada de uma única aplicação do adesivo de capsaicina de alta concentração (8%) em comparação com adesivo de baixa concentração (0,04%), com qualidade final das evidências foi alta. A NNT calculada foi de 10,6 o que significa que, cerca de 11 pessoas precisariam utilizar adesivo de capsaicina de alta concentração para que uma delas experimentasse alívio significativo da dor (FINNERUP et al., 2015). Ademais, a capsaicina, assim como à lidocaína, apresenta efeitos indesejados locais, como coceira, vermelhidão, queimação e dor (THOUAYE; YALCIN, 2023).

Por fim, tramadol (100–400 mg/dia) e tapentadol (50–600 mg/dia) também são utilizados como tratamento de segunda escolha. Ambos são agonistas opioides fracos, com tapentadol sendo duas a três vezes mais potente que o tramadol. Os resultados da revisão sistemática e meta-análise realizada por Finnerup e colaboradores, em 2015, mostraram que todos os sete estudos incluídos de tramadol apresentaram resultados positivos de eficácia, com qualidade final das evidências moderada. O NNT calculado foi de 4,7, o que significa que, em média, aproximadamente cinco pacientes precisariam receber tramadol para que um deles obtivesse alívio da dor. O NNP combinado foi de 12,6, indicando os efeitos indesejados associados ao tratamento (FINNERUP et al., 2015).

A monoterapia com tapentadol demonstrou ser eficaz no tratamento da neuropatia periférica diabética e da lombalgia crônica radiante, conforme evidenciado pela revisão sistemática conduzida por Erosa e colaboradores em 2021. Dos 5 ensaios clínicos randomizados incluídos, 4 estudos indicaram a eficácia da monoterapia com

tapentadol (EROSA et al., 2021). Apesar de eficazes, a terapia com tramadol e tapentadol apresentam múltiplos efeitos indesejados, como náuseas, vômitos, prisão de ventre, tonturas, sonolência e risco de abuso, embora esse risco seja menor em comparação com opioides fortes (THOUAYE; YALCIN, 2023).

Os opioides fortes são geralmente reservados como opção de terceira escolha, sendo utilizados somente quando as abordagens de primeira e segunda escolha não conseguem proporcionar alívio adequado para a dor neuropática. A eficácia da morfina (10-120 mg/dia), metadona (10-80 mg/dia) e oxicodona (10-120 mg/dia) tem sido claramente demonstrada no contexto da dor neuropática, especialmente na neuralgia pós-herpética ou na dor neuropática periférica (THOUAYE; YALCIN, 2023). A revisão sistemática e meta-análise conduzida por Finnerup et al., em 2015, avaliou 13 ensaios clínicos que investigaram o uso de opioides potentes, com ênfase em oxicodona (10-120 mg/dia) e morfina (90-240 mg/dia), para tratar a dor neuropática periférica. A qualidade geral das evidências foi avaliada como moderada. Dentre esses estudos, dez apresentaram resultados de eficácia positivos, com NNT de 4,3 e NNP de 11,7 (FINNERUP et al., 2015). É importante salientar, que os opioides fortes podem induzir eventos adversos graves, como sedação e depressão respiratória, além de elevado risco de abuso de substâncias e mortalidade por overdose, sendo esta a principal razão para sua utilização como opção de terceira escolha e a restrição ao seu uso prolongado (THOUAYE; YALCIN, 2023).

Embora, como descrito acima, diferentes fármacos sejam incluídos como opções terapêuticas para dor neuropática, análises recentes da farmacoterapia destacam que apenas 30-40% dos pacientes com dor neuropática apresentam resposta analgésica adequada em comparação com o efeito placebo. Em adição, a eficácia dos fármacos parece estar diminuindo ainda mais ao longo do tempo, conforme evidenciado por recentes revisões sistemática e meta-análises (ATTAL, Nadine; BOUHASSIRA; COLVIN, 2023; FINNERUP et al., 2018). Além dos desafios relacionados à baixa eficácia, os tratamentos convencionais muitas vezes acarretam efeitos indesejados que exercem influência significativa na qualidade de vida e adesão dos pacientes (THOUAYE; YALCIN, 2023).

Diante do exposto acima, fica claro que o manejo da dor neuropática é tarefa complexa, refoçando a urgência de novas abordagens terapêuticas. A compreensão mais atualizada da fisiopatologia sugere que otimizar o tratamento pode exigir a abordagem simultânea de múltiplos mecanismos, indicando que esse pode ser um

caminho mais assertivo na busca por otimizar os resultados terapêuticos (EISENBERG; SUZAN, 2014). Nesse cenário, números crescentes de estudos pré-clínicos e clínicos apontam para possível efeito terapêutico do PRP no controle da dor neuropática (BOHREN et al., 2022).

1.7 PRP como abordagem terapêutica

O PRP, derivado autólogo do plasma com concentração aumentada de plaquetas, tem sido explorado em diversas áreas médicas desde sua primeira aplicação clínica em 1987 nos Estados Unidos (MAUTNER et al., 2015). O entusiasmo em torno do PRP cresceu significativamente nas últimas décadas, destacando-se seu potencial não apenas na restauração tecidual, mas também em benefícios analgésicos, especialmente em condições musculoesqueléticas e artrite. A aplicação do PRP em condições dolorosas representa abordagem terapêutica alternativa para alcançar analgesia completa e de longo prazo (EVERTS, P. et al., 2020). Embora seu mecanismo de ação não esteja completamente esclarecido, evidências emergentes indicam que o PRP atua na regulação de citocinas, promovendo equilíbrio entre os mediadores pró e anti-inflamatórios (AKEDA et al., 2019; BUCHHEIT et al., 2020; KIM et al., 2014; KUFFLER, 2020; LIU, M.-C. et al., 2014).

1.7.1 *Biologia plaquetária*

As plaquetas, as menores células sanguíneas, apresentam contagem que varia de 150 a 350 × 10⁹/L em indivíduos saudáveis. Originadas da linhagem hematopoiética através do megacariócito, as plaquetas são células pequenas e anucleadas, com diâmetro médio de 2 a 5 µm, espessura de 0,5 µm e volume celular médio de 6 a 10 fl. Após a sua formação, as plaquetas permanecem em circulação durante 5 a 7 dias, desempenhando principalmente o papel de reguladores da hemostasia e da trombose (GREMMEL; FRELINGER; MICHELSON, 2016). As plaquetas circulantes desempenham papel vital na manutenção da hemostasia primária e no fluxo sanguíneo adequado nos vasos. Quando ocorre lesão vascular, as plaquetas são ativadas e aderem à matriz extracelular exposta, formando um tampão plaquetário e, eventualmente, um trombo (HOLINSTAT, 2017).

As plaquetas possuem três tipos principais de organelas secretoras: os

grânulos alfa, grânulos densos e lisossomos (GREMMEL; FRELINGER; MICHELSON, 2016). Os grânulos densos liberam pequenas moléculas como cálcio, ATP e serotonina, enquanto os grânulos α , contêm proteínas maiores, como fatores de crescimento e P-selectina. Os grânulos lisossomais desempenham um papel na degradação de proteínas. Após a ativação, esses grânulos liberados podem sinalizar outras células sanguíneas e o endotélio, desempenhando um papel fundamental na cicatrização de feridas (HOLINSTAT, 2017).

Estudos proteômicos identificaram mais de 300 proteínas bioativas liberadas pelos grânulos α , incluindo aquelas relacionadas à adesão celular, coagulação sanguínea, inibição, fibrinólise, proteases, seus inibidores, fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas e proteínas antimicrobianas (GREMMEL; FRELINGER; MICHELSON, 2016). Quando as plaquetas são ativadas, essas proteínas bioativas são liberadas nos tecidos lesionados, regulando sinergicamente múltiplas vias, incluindo proliferação celular, quimiotaxia, angiogênese, diferenciação celular e síntese de matriz extracelular (AKEDA et al., 2019).

A ativação das plaquetas resulta na liberação de variedade de fatores de crescimento, como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator transformador de crescimento (TGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento de hepatócito (HGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento semelhante à insulina -1 e -2 (IGF-1 e IGF-2) (ALVES; GRIMALT, 2018).

O PDGF, liberado durante a degranulação plaquetária em locais de lesão, ativa proteínas sinalizadoras que desencadeiam atividades como mitogênese, angiogênese e ativação de macrófagos (CAO et al., 2021). Além disso, o TGF- β , atua como potente inibidor celular, regulando tanto a imunidade quanto a inflamação (ALVES; GRIMALT, 2018; MIYAZONO; TAKAKU, 1989). O excesso de atividade desse fator pode levar à imunossupressão, aumentando o risco de desenvolvimento de tumores, enquanto a deficiência pode resultar em inflamação, que por sua vez pode desencadear processos de fibrose (MASSAGUÉ; SHEPPARD, 2023). Essa relação foi observada em estudos com camundongos deficientes em TGF- β , os quais apresentaram falência de órgãos e morte após o desenvolvimento de resposta inflamatória celular multifocal e necrose tecidual (SHULL et al., 1992). O VEGF, outro fator essencial, é um poderoso fator angiogênico que atua como mitógeno e promotor da sobrevivência do endotélio vascular, sendo fundamental para a cicatrização de feridas (ZOU et al., 2012). O EGF,

ao se ligar ao receptor EGFR, induz migração e proliferação celular (BARRIENTOS et al., 2008). Os membros da família do FGF também desempenham papéis importantes na cicatrização de feridas (ZAREI; SOLEIMANINEJAD, 2018).

Destaca-se que as plaquetas são ricas em fatores de crescimento, indicando potencial significativo para influenciar vários processos biológicos, como inflamação, angiogênese, migração de células-tronco e proliferação celular (ALVES; GRIMALT, 2018). Operando por meio de mecanismos parácrinos e autócrinos, eles desencadeiam a comunicação celular ao se ligarem a receptores específicos na superfície celular, ativando complexa cascata de vias de transdução de sinal (ZAREI; NEGAHDARI; EATEMADI, 2018).

Os constituintes granulares densos são reconhecidos principalmente como modificadores da ativação plaquetária e da formação de trombos, embora muitos desses elementos também exerçam efeitos sobre as células do sistema imunológico (EVERTS, P. et al., 2020). Os grânulos densos liberam moléculas como ATP e serotonina, que desempenham papéis importantes em várias funções biológicas (HOLINSTAT, 2017). O aumento do nível extracelular de ATP ativa a sinalização purinérgica por meio de receptores metabotrópicos (P2Y) e inotrópicos (P2X) (BEAMER et al., 2016) presentes em neurônios (ILLES et al., 2020), astrócitos (LALO et al., 2008) e células microgliais (OHSAWA et al., 2007). Já a serotonina tem funções críticas bem definidas no SNC, incluindo a modulação da tolerância à dor. A maior parte da serotonina corporal é produzida no trato gastrointestinal e, em seguida, circula pela corrente sanguínea, onde é captada pelas plaquetas e armazenada nos grânulos densos em concentrações elevadas (ARREOLA et al., 2015). Além disso, a serotonina periférica atua como modulador imunológico poderoso, capaz de tanto estimular quanto inibir a inflamação e afetar várias células do sistema imunológico através de seus receptores específicos (5HTR) (HERR; BODE; DUERSCHMIED, 2017).

Essa interconexão entre a biologia plaquetária e esses processos fisiológicos oferece oportunidades valiosas para pesquisas futuras, especialmente no desenvolvimento e aprimoramento de tratamentos que envolvem a ativação plaquetária e a liberação de seus constituintes. Esses tratamentos possibilitam a regeneração tecidual, aceleram o processo de cicatrização e potencialmente aliviam a dor em diferentes condições clínicas. Portanto, a pesquisa nesse campo pode levar a avanços significativos no cuidado com pacientes.

1.7.2 Terminologia

O PRP refere-se à fração líquida processada do sangue periférico autólogo, caracterizada por concentração mínima de plaquetas superior a $10^6/\mu\text{L}$ ou aumento aproximado de cinco vezes em relação aos valores basais (HAUNSCHILD et al., 2020). Diversos sistemas de classificação têm surgido com base nas terminologias e descrições dos produtos relacionados ao PRP (ROSSI et al., 2019). No contexto das aplicações ortobiológicas, o PRP é classificado em três grupos distintos: Fibrina Rica em Plaquetas (PRF), PRP Rico em Leucócitos (LR-PRP) e PRP Pobre em Leucócitos (LP-PRP). Apesar de serem mais específicos do que uma definição genérica de PRP, as categorias LR-PRP e LP-PRP carecem de especificidade em relação ao conteúdo de leucócitos (EVERTS, P. A. M. et al., 2006).

A prática corrente frequentemente agrupa todas as terapias com concentrado de plaquetas sob o termo abrangente “PRP”, mesmo para uma mesma indicação clínica (CHAHLA et al., 2017). Embora nos últimos anos tenham ocorrido avanços notáveis nas aplicações médicas específicas, como osteoartrite e tendinopatias, na compreensão das diferentes formulações de PRP, nas vias de administração, na função plaquetária e em constituintes adicionais que podem influenciar o reparo e regeneração tecidual, ainda há falta de consenso nas terminologias do PRP (EVERTS, P. et al., 2020).

1.7.3 Preparação

A preparação do PRP inicia-se com a coleta de sangue total do paciente por meio de venopunção, geralmente utilizando anticoagulante para inibir a cascata de coagulação. Embora o uso de anticoagulante não seja obrigatório, a ausência dele resulta na ativação rápida da cascata de coagulação. Citrato dextrose-A e citrato fosfato dextrose são os anticoagulantes considerados seguros para separar as plaquetas, atendendo também às necessidades metabólicas destas. O processo mais comum para obter o PRP envolve um ou dois ciclos de centrifugação, separando o sangue em três camadas: plasma pobre em plaquetas (PPP), concentrado de plaquetas com glóbulos brancos, e glóbulos vermelhos. O primeiro ciclo, conhecido como “soft spin”, separa o plasma e as plaquetas dos glóbulos brancos e glóbulos vermelhos. O segundo ciclo, “hard spin”, concentra ainda mais as plaquetas e o

plasma em frações de PRP e PPP. Após a coleta, o PRP é mantido em ambiente estéril e pode ser utilizado conforme necessário em procedimentos específicos, permanecendo estável por até 8 horas em estado anticoagulado, o que é vantajoso para procedimentos mais extensos (KNEZEVIC et al., 2016).

A meia-vida das plaquetas circulantes é de 7 dias. Quando ativadas por forças como fluxo de fluidos, contato com colágeno, trombina ou membrana basal, liberam citocinas e moléculas bioativas dos grânulos alfa. Algumas técnicas de preparação de PRP usam ativação exógena de trombina, mas não está clinicamente comprovado que melhore as propriedades de cicatrização. Quando o PRP é injetado nos tecidos, as plaquetas se ativam naturalmente. Cerca de 70% dos fatores de crescimento do PRP são secretados em 10 minutos após ativação, e 100% em cerca de 1 hora (KNEZEVIC et al., 2016).

Não há um protocolo padronizado para a obtenção do PRP, as variações ocorrem em função da quantidade de sangue total coletado, da eficiência na captura de plaquetas, do método de isolamento (por meio de centrifugação em uma ou duas etapas), da velocidade de centrifugação e do tipo de sistema de tubo de coleta e procedimento operacional (GROSSEN et al., 2022). Como resultado, são encontradas diversas formulações disponíveis que produzem suspensões de diferentes concentrações de plaquetas, conteúdo de glóbulos brancos, contaminação de glóbulos vermelhos e concentrações de fatores de crescimento plaquetário (EVERTS, P. et al., 2020). Avaliar a eficácia dos kits de preparação de PRP é tarefa desafiadora, dada a falta de consenso sobre quais critérios definem um kit como superior ou inferior. Adicionalmente, cada método de preparação pode gerar distintos tipos de PRP, cada qual possuindo aplicações específicas. Na extensa revisão conduzida por Fadadu et al., sistemas e protocolos PRP foram avaliados. Alguns desses sistemas produziram preparações finais de PRP com contagem de plaquetas inferior à do sangue total (FADADU et al., 2019). A falta de uniformidade nessas práticas torna ainda mais complexa a definição de diretrizes claras para a utilização efetiva do PRP em diferentes aplicações clínicas (ALVES; GRIMALT, 2018).

1.8 A evolução do uso do PRP na medicina regenerativa

Desde o final da década de 1980, o PRP tem desempenhado um papel significativo na medicina regenerativa, com relevância em diversas especialidades

médicas. Inicialmente aplicado em cirurgias gerais e cardíacas, o PRP consolidou-se na cirurgia maxilofacial na década de 1990, notavelmente contribuindo para a melhora da incorporação de transplantes em reconstruções mandibulares (CERVELLI et al., 2013).

A inserção do PRP na odontologia ocorreu no final da década de 1990, onde contribuiu na incorporação de implantes dentários e na facilitação da regeneração óssea. A abordagem inovadora de Anitua, em 1999, ao utilizar o PRP no processo de plasmaférese para aprimorar a regeneração óssea, foi um marco significativo dessa modalidade terapêutica (ANITUA, E, 1999; TÖZÜM; DEMIRALP, 2003). Artigos subsequentes destacaram o benefício clínico dessa fração sanguínea em áreas diversas, como úlceras cutâneas crônicas, cicatrização de tendões, implantes dentários e lesões esportivas ortopédicas (CERVELLI et al., 2013). Em geral, a cicatrização passa por três fases: inflamação, proliferação e remodelação, com o PRP, rico em fatores de crescimento, desempenhando papel crucial na ativação de células inflamatórias e produção de colágeno durante essas etapas (WU, P. I.-K.; DIAZ; BORG-STEIN, 2016). A ortopedia também incorporou o PRP, com o primeiro estudo abrangente sobre os efeitos dos fatores de crescimento no tecido tendinoso humano sendo publicado em 2005 (ANITUA, Eduardo et al., 2006). Atualmente, a terapia com PRP é opção para o tratamento de doenças degenerativas e para promover a cicatrização em tendões, ligamentos, músculos e cartilagens (WU, P. I.-K.; DIAZ; BORG-STEIN, 2016). Destacando-se na medicina músculo-esquelética, o PRP impulsiona a reparação de tecidos com baixa capacidade de cicatrização. Estudos clínicos, com evidências limitadas de Nível I, respaldam seu uso para epicondilose lateral e osteoartrite de joelho (BELK et al., 2021; BENNELL; HUNTER; PATERSON, 2017; CHEN, X. T. et al., 2021; FILARDO et al., 2021; MIGLIORINI et al., 2021; RABAGO et al., 2009; TANG et al., 2020).

A busca por novas modalidades de tratamento tem levado médicos e cientistas a explorarem ativamente o potencial do PRP em diversas áreas da medicina, incluindo ginecologia (BOS-MIKICH; DE OLIVEIRA; FRANTZ, 2018), urologia (MATZ; PEARLMAN; TERLECKI, 2018), oftalmologia (GARCÍA-CONCA et al., 2019) e dermatologia cosmética (CONDE MONTERO; FERNÁNDEZ SANTOS; SUÁREZ FERNÁNDEZ, 2015). Essa expansão contínua do uso terapêutico do PRP reflete não apenas sua eficácia demonstrada em diversos contextos clínicos, mas também a capacidade de adaptação a novas fronteiras da medicina regenerativa (EVERTS, P.

et al., 2020).

No Brasil, a utilização do PRP em diversas áreas médicas, como ortopedia, cirurgia, dermatologia e odontologia, ainda não possui regulamentação por parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Conforme destacado na Nota Técnica nº 064/2015, há um esforço contínuo da gerência de vigilância sanitária para regulamentar hemocomponentes especiais destinados a fins não transfusionais, categoria que inclui o PRP (ANVISA, 2015). Durante um Seminário Internacional sobre o Uso e a Regulamentação de PRP, organizado pela Anvisa com a colaboração da Agência Reguladora de Medicamentos da Espanha, onde o uso do PRP já é regulamentado desde 2013 (MINISTERIO DE SANIDAD, 2013), pesquisadores brasileiros e técnicos de vigilâncias sanitárias locais discutiram os possíveis desdobramentos para a regulação do PRP no Brasil (ANVISA, 2018). A regulamentação é urgentemente necessária, considerando que o PRP ainda é visto como um procedimento experimental. Além de garantir a segurança e eficácia dos tratamentos, a regulamentação promoverá uma prática clínica padronizada e baseada em evidências, amplificando os benefícios do PRP na medicina regenerativa.

A evolução do uso do PRP na medicina regenerativa é promissora, mas depende de esforços contínuos de pesquisa, regulamentação e educação dos profissionais de saúde. A consolidação dessa tecnologia emergente exige um compromisso conjunto de autoridades reguladoras, pesquisadores e clínicos para garantir que seu potencial terapêutico seja plenamente realizado, beneficiando os pacientes de maneira segura e eficaz.

1.9 Tratamento da dor baseada nas injeções de PRP

A clínica da dor também tem avançado com abordagens regenerativas para tratamento da dor, incluindo transplantes celulares, fatores de crescimento e o uso do PRP. O PRP pode liberar fatores bioativos que podem restaurar a função tecidual, reduzindo quadros dolorosos. Utilizado de forma autógena, o PRP facilita a cicatrização e mostra resultados favoráveis no tratamento de longo prazo da dor lombar discogênica (JAIN, D. et al., 2020; TUAKLI-WOSORNU et al., 2016; XU, Z. et al., 2021). Estudos sobre o uso do PRP na dor crônica variam de alívio total a nenhum benefício clínico relatado, influenciados por fatores como a saúde do paciente, métodos de preparação e aplicação do PRP. Dessa forma, a busca por estabelecer o

melhor protocolo de tratamento e o perfil do paciente responsivo visa maximizar o alívio da dor crônica em diversas áreas da medicina (GROSSEN et al., 2022).

Na osteoartrite do joelho, embora as injeções padrão de corticosteroides intra-articulares e ácido hialurônico sejam protocolos bem estabelecidos, estudos recentes indicam que as injeções de PRP oferecem alternativas terapêuticas promissoras. Revisão sistemática e meta-análise conduzida por Tang et al. em 2020, envolvendo 20 ensaios clínicos randomizados, revelou que o PRP reduziu a dor de maneira mais eficaz do que o ácido hialurônico nos acompanhamentos de 6 e 12 meses, conforme avaliado pelos escores de dor na EVA e do *Western Ontario e McMaster Universities Arthritis Index* (TANG et al., 2020).

Em revisão sistemática e meta-análise, Chen et al. (2018) investigaram a eficácia do PRP no tratamento da dor em tendões e ligamentos, abrangendo diversas condições, como manguito rotador, tendinopatia, ligamento cruzado anterior, tendinopatia patelar, tendinopatia dos isquiotibiais e epicondilite lateral. Utilizando a EVA, os resultados indicaram que, em comparação com o controle (reparo cirúrgico sem tratamento adicional), o PRP reduziu efetivamente a dor associada às lesões do manguito rotador e à epicondilite lateral (CHEN, X. et al., 2018). Esses resultados sugerem que o PRP pode ser opção terapêutica promissora para pacientes que sofrem de dor relacionada a tendões e ligamentos, oferecendo alternativa eficaz ao reparo cirúrgico convencional.

Com o avanço das terapias regenerativas na abordagem da dor crônica, surge nova perspectiva no tratamento dessas condições debilitantes. Embora incipientes, os estudos nesse campo demonstram evolução constante. À medida que as terapias com PRP são aprimoradas, é crucial considerar não apenas a eficácia clínica, mas também a singularidade de cada paciente e os diversos fatores que podem influenciar os resultados terapêuticos. Portanto, a pesquisa contínua e o refinamento dos protocolos de tratamento são fundamentais para otimizar os resultados positivos e assegurar que a terapia com PRP possa oferecer benefícios significativos a um maior número de pacientes com dor crônica.

1.10 PRP no tratamento da dor neuropática

Estudos têm investigado o potencial da injeção local de PRP como abordagem para alívio duradouro da dor neuropática crônica. Essas pesquisas são motivadas pela

hipótese que a aplicação local de PRP pode aprimorar a cicatrização local, a remodelação tecidual e a regeneração axonal nervosa (HASSANIEN et al., 2020; YU; WANG; YIN, 2011). O PRP desencadeia a liberação de moléculas de sinalização celular, incluindo fator de crescimento nervoso, fatores mitogênicos e quimiotáticos como IGF-1, bFGF e TGF- β . Embora não sejam fatores neurotróficos clássicos, os efeitos desses fatores de crescimento na regeneração nervosa têm sido objeto de estudo. Esses biomarcadores desempenham papéis na modulação da ativação de CS, envolvidas com a resolução da inflamação, angiogênese e fibrogênese após a lesão de um nervo periférico (SÁNCHEZ et al., 2017; YU; WANG; YIN, 2011). De fato, modelos experimentais de lesão de nervos periféricos têm evidenciado o papel chave de CS no processo de neurodegeneração e dor neuropática. Após lesão de nervo, as CS distais sofrem atrofia devido à falta de contato com os neurônios proximais, resultando na redução da expressão de fatores de crescimento neurotróficos, alterações na matriz extracelular e perda da lâmina basal das CS. Essa condição dificulta a extensão axonal, levando à interrupção da comunicação glial-axônio e da homeostase nervosa. Esse processo culmina na perda de fibras, neurodegeneração e dor (SCHEIB; HÖKE, 2013).

Dessa forma, após lesão de nervo periférico, estratégias que mantenham as CS em estado saudável, podem aumentar a velocidade do crescimento axonal, facilitando o reparo e preservando os tecidos-alvo receptivos à reinervação (SCHEIB; HÖKE, 2013). Um estudo conduzido por Zheng et al., 2016, avaliou os efeitos modulatórios do PRP sobre as CS utilizando culturas primárias de CS de ratos expostas a diferentes concentrações de PRP. Os resultados demonstraram que concentrações de 2,5-20% de PRP estimularam a proliferação e migração das CS em comparação com controles não tratados, de maneira dependente da dose. Além disso, a expressão e secreção de fator de crescimento nervoso e fator neurotrófico derivado de linhagem de células gliais aumentaram (ZHENG et al., 2016). Esses resultados sugerem que o PRP pode ter efeitos modulatórios positivos, o que contribui na preservação da saúde dessas células após lesões de nervo periférico. Essa capacidade do PRP poderia potencialmente facilitar o reparo neural e preservar os tecidos-alvo receptivos à reinervação e eliminar a dor neuropática.

Estudos pré-clínicos limitados têm investigado os efeitos e mecanismos de ação do PRP na dor neuropática. Em modelo de dor neuropática induzida por queimadura em ratos, o PRP demonstrou significativo alívio da alodinia quatro semanas após as

lesões por queimadura. Simultaneamente, houve redução nas expressões de fosfatase homóloga à tensina (p-PTEN), alvo da rapamicina em mamíferos (p-mTOR) e CCL2 em células neuronais, além disso também diminuiu as expressões de p-p38 e fator nuclear kappa B (p-NFκB) na microglia e houve ativação de quinase N-terminal c-Jun fosforilado (p-JNK) e p-NFκB em astrócitos espinhais, indicando inflamação atenuada (HUANG et al., 2018). Estes resultados oferecem evidências de que o PRP, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios, pode ser considerado como opção terapêutica alternativa para o tratamento da dor neuropática causada por queimaduras.

Estudos em animais indicaram que os efeitos terapêuticos do PRP podem decorrer da regulação no equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. Essa propriedade, assim como na dor inflamatória, pode ter efeito terapêutico na dor neuropática, considerando que a neuroinflamação é um evento chave da manutenção da dor neuropática (BOHREN et al., 2022). É possível que os fatores liberados pelo PRP nas vias de transmissão e processamento da dor podem eliminar a inflamação crônica e a dor associada, promovendo a transição do ambiente pró-inflamatório para um anti-inflamatório. Isso envolve alterações na composição dos tipos celulares locais, modificações na atividade de receptores pró e anti-inflamatórios, e a indução da liberação de fatores anti-inflamatórios (KUFFLER, 2020).

Os efeitos anti-inflamatórios do PRP têm sido destacados como mecanismo subjacente aos seus benefícios terapêuticos, conforme demonstrado em estudos *in vitro* que empregaram células de disco humano obtidas de amostras de cirurgia da coluna. Akeda et al. observaram que o PRP suprimiu a expressão gênica de IL-1β, MMP-3 e fator de crescimento nervoso (NGF), enquanto estimulou a expressão gênica de TGF-β (AKEDA et al., 2019). Da mesma forma, Kim et al. demonstraram que o PRP neutralizou os efeitos inflamatórios induzidos por IL-1 e TNF-α. A exposição consecutiva ao PRP recuperou a expressão gênica regulada negativamente do colágeno tipo II (COL2) e do agrecan (AGN) e reduziu o aumento da expressão gênica de MMP-3 e ciclooxigenase-2 (COX-2), em comparação com grupos de controle com citocinas pró-inflamatórias, sugerindo a capacidade do PRP em inibir enzimas e mediadores pró-inflamatórios degradantes induzidos por citocinas (KIM et al., 2014). Utilizando células núcleo pulposo humanas imortalizadas sob condições inflamatórias estressantes induzidas por lipopolissacarídeos, Liu et al. também mostraram que o PRP restaurou marcadores condrogênicos diminuídos (SOX9, COL2 e AGN) e

suprimiu a expressão de mediadores inflamatórios (IL-1 β e TNF- α) e enzimas degradadoras de matriz (MMP3) (LIU, M.-C. et al., 2014). Esses estudos destacam consistentemente os efeitos anti-inflamatórios do PRP, demonstrando sua capacidade de modular expressões genéticas e proteicas, enquanto simultaneamente inibe os mediadores inflamatórios e enzimas degradadoras de matriz.

As plaquetas contêm mais de 1.100 proteínas, incluindo enzimas, inibidores de enzimas, fatores de crescimento, mensageiros imunológicos e outros compostos bioativos que desempenham um papel fundamental na reparação de tecidos, regeneração nervosa e cicatrização de feridas (BLAIR; FLAUMENHAFT, 2009). Os fatores de angiogênese derivados de plaquetas têm o potencial de estimular o crescimento de novos capilares através do aumento da migração de células endoteliais. Este mecanismo é sugerido como a maneira pela qual os fatores plaquetários influenciam o processo de angiogênese e revascularização (BHANOT; ALEX, 2002; BOHREN et al., 2022; KUFFLER, 2020), e pode ser relacionado também aos efeitos terapêuticos do PRP em síndromes neuropáticas associadas a isquemia do tecido nervoso, como na neuropatia dolorosa diabética.

O estudo pré-clínico conduzido por Behroozi et al. em 2021 investigou o uso do PRP retirado do sangue do cordão umbilical na redução da dor neuropática em ratos machos com lesão medular espinhal induzida. Os resultados indicaram que a injeção de PRP reduziu alodinia mecânica, alodinia ao frio e hiperalgesia térmica. Esses efeitos foram atribuídos, em parte, à alteração da expressão dos receptores de ATP, metabotrópicos (P2Y) e inotrópicos (P2X). Além disso, os animais tratados com PRP apresentaram redução no número de fibroblastos e aumento na relação p-mTOR/mTOR. Esses achados sugerem que a injeção de PRP pode ter efeitos benéficos no alívio da dor neuropática ao modular a via de sinalização do ATP. É possível que a ativação da via mTOR reduza a liberação de ATP na medula espinhal por meio da regeneração de neurônios, resultando no alívio da dor neuropática (BEHROOZI et al., 2021).

Embora hipóteses mecanísticas tenham sido propostas, os mecanismos de ação do PRP ainda estão sob investigação, requerendo estudos adicionais para compreensão mais abrangente de suas interações bioquímicas e efeitos fisiológicos em diferentes contextos clínicos.

Estudos clínicos estão sendo conduzidos para avaliar o papel do PRP no alívio da dor neuropática em várias condições. Essas pesquisas buscam avaliar tanto a

eficácia quanto a segurança das injeções de PRP em contextos de dor neuropática, como radiculopatia lombar (BISE et al., 2020; XU, Z. et al., 2021), neuropatia periférica diabética (HASSANIEN et al., 2020), síndrome do túnel do carpo (GADO; EL-BANNA, 2020; HASHIM et al., 2020). Os resultados têm sido promissores, apontando efeitos analgésicos significativos em participantes submetidos ao tratamento com PRP. No entanto, é essencial continuar realizando estudos clínicos para validar e expandir o conhecimento sobre o uso do PRP como opção terapêutica para pacientes com dor neuropática.

Com o crescente interesse e as evidências favoráveis sobre o potencial terapêutico do PRP na dor neuropática, torna-se fundamental avaliar criticamente os dados disponíveis sobre sua eficácia em pacientes. Nesse sentido, a elaboração de revisão sistemática se torna ferramenta necessária para analisar de forma crítica e sintetizar os estudos disponíveis. Ao reunir dados de ensaios clínicos com base em critérios científicos rigorosos, essa revisão pode oferecer visão clara e mais assertiva da eficácia dos tratamentos com PRP para dor neuropática, além de destacar eventuais efeitos adversos e orientar futuras pesquisas e práticas clínicas nesta área.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia do tratamento com PRP em pacientes com dor neuropática por meio de uma revisão sistemática estrategicamente elaborada.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a eficácia do PRP como tratamento para dor neuropática em ensaios clínicos controlados.
- Avaliar os efeitos do PRP na redução da intensidade da dor neuropática em diferentes condições de neuropatias.
- Avaliar os diferentes protocolos de preparação e tratamento com PRP e investigar como as variações influenciam os resultados clínicos na dor neuropática.
- Analisar os possíveis efeitos indesejados e complicações associadas ao uso do PRP.
- Identificar as limitações existentes nos estudos clínicos avaliados, destacando as lacunas que necessitam ser exploradas em futuras pesquisas.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Diretrizes e registros

Esta revisão sistemática foi conduzida seguindo as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) ver apêndice B (PAGE et al., 2021). O protocolo desta revisão está registrado no PROSPERO: ID: CRD42023430259 (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=430259).

3.2 Estratégias de busca

A abrangente busca na literatura foi realizada em agosto de 2023. As pesquisas foram realizadas nas bases de dados *Web of Science*, *Embase*, *PubMed*, *Scopus* e *Cochrane Library* para identificar estudos que avaliassem a eficácia da terapia com PRP, seja isoladamente ou em combinação, para o tratamento da dor neuropática. Artigos publicados e registrados nessas bases de dados foram identificados utilizando as palavras-chave “*platelet-rich plasma*”, “PRP”, “*neuropathic pain*”, “*neuralgia*”, “*nerve pain*”, “*nerve injury*”, “*nerve lesion*”, “*sensory neuropathy*” e “*neurodynia*”. Essas palavras-chave foram estruturadas logicamente utilizando operadores booleanos para garantir a abrangência mais ampla possível de artigos relevantes para a pesquisa. Não foram aplicadas restrições de idioma ou tempo. A organização da busca em cada base de dados está descrita no quadro 1.

Quadro 1 – Estratégia de busca utilizada nas bases de dados

<p>PuBMed/MEDLINE (via National Library of Medicine)</p>
<p>("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 ("pharmacol res perspect"[Journal] OR "prp"[All Fields])) AND ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR ("neuropathic"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "neuropathic pain"[All Fields] OR ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) OR ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR ("nerve"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "nerve pain"[All Fields]) OR (("nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND ("injurie"[All Fields] OR "injured"[All Fields] OR "injuries"[MeSH Subheading] OR "injuries"[All Fields] OR "wounds and injuries"[MeSH Terms] OR ("wounds"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "wounds and injuries"[All Fields] OR "injurious"[All Fields] OR "injury s"[All Fields] OR "injured"[All Fields] OR "injurys"[All Fields] OR "injury"[All Fields])) OR (("nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND ("lesion"[All Fields] OR "lesion s"[All Fields] OR "lesional"[All Fields] OR "lesions"[All Fields])) OR (("sensorial"[All Fields] OR "sensorially"[All Fields] OR "sensory"[All Fields]) AND ("neuropathies"[All Fields] OR "neuropathy"[All Fields])) OR ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neurodynia"[All Fields]))</p>
<p>SciELO Citation Index (Web of Science) Web of Science Core Collection</p>
<p>(platelet rich plasma OR PRP) AND (neuropathic pain OR neuralgia OR nerve pain OR nerve injury OR nerve lesion OR sensory neuropathy OR neurodynia) (All Fields) and Article (Document Types)</p>
<p>Embase</p>
<p>('platelet rich plasma'/exp OR 'platelet rich plasma' OR (('platelet'/exp OR platelet) AND rich AND ('plasma'/exp OR plasma)) OR 'prp'/exp OR prp) AND ('neuropathic pain'/exp OR 'neuropathic pain' OR (neuropathic AND ('pain'/exp OR pain)) OR 'neuralgia'/exp OR neuralgia OR 'nerve pain'/exp OR 'nerve pain' OR (('nerve'/exp OR nerve) AND ('pain'/exp OR pain)) OR 'nerve injury'/exp OR 'nerve injury' OR (('nerve'/exp OR nerve) AND ('injury'/exp OR injury)) OR 'nerve lesion'/exp OR 'nerve lesion' OR (('nerve'/exp OR nerve) AND ('lesion'/exp OR lesion)) OR 'sensory neuropathy'/exp OR 'sensory neuropathy' OR (('sensory'/exp OR sensory) AND ('neuropathy'/exp OR neuropathy)) OR 'neurodynia'/exp OR neurodynia) AND 'article'/it</p>
<p>Scopus</p>
<p>ALL((platelet rich plasma OR PRP) AND (neuropathic pain OR neuralgia OR nerve pain OR nerve injury OR nerve lesion OR sensory neuropathy OR neurodynia)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE,"ar"))</p>
<p>Cochrane Library</p>
<p>(platelet rich plasma OR PRP) AND (neuropathic pain OR neuralgia OR nerve pain OR nerve injury OR nerve lesion OR sensory neuropathy OR neurodynia) in All Text</p>

3.3 Critérios de seleção

A identificação de evidências seguiu a metodologia Cochrane PICOS, onde P refere-se à População; I, Intervenção; C, Comparador; O, Resultado e S, o Desenho do Estudo (HIGGINS et al., 2023). Os critérios de inclusão e exclusão detalhados nos seguintes subtemas estão resumidos no quadro 2. Os títulos e resumos dos artigos foram avaliados de forma independente e às cegas por dois revisores utilizando o software Rayyan, como ferramenta para a triagem inicial de resumos e títulos (OUZZANI et al., 2016). Estudos que atenderam aos critérios de inclusão com base na população, intervenção, comparação e resultado foram submetidos a revisão completa do texto para confirmação da elegibilidade. Discrepâncias entre as avaliações individuais foram resolvidas por meio de análise conjunta e, nos casos de divergência, consulta a um terceiro revisor. Adicionalmente, dados incompletos nos títulos e resumos foram analisados pela leitura completa dos artigos para garantir avaliação precisa da elegibilidade. Esta revisão sistemática seguiu abordagem metodológica que envolveu triagem inicial, revisão completa do texto e extração de dados relevantes para análise, garantindo a inclusão de artigos que atendessem aos critérios estabelecidos.

Quadro 2 – Critérios de inclusão e exclusão

Categoria	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Formal	Todas as línguas Resumo e texto completo disponíveis Estudo finalizado e revisado por pares	Resumo ou texto completo indisponíveis Estudos em andamento Duplicatas Plágios
População (P)	Dor neuropática (dor causada por lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial) Pacientes maiores de 18 anos.	Outras condições dolorosas (incluindo fibromialgia) Pacientes menores de 18 anos. Estudos em animais, cadáveres ou <i>in vitro</i> .
Intervenção (I)	Terapia com PRP administrada isoladamente ou em conjunto com outras intervenções	Terapias sem uso de PRP
Comparação (C)	Ensaio controlado por placebo ou outras intervenções (ex. tratamento ativo, procedimentos cirúrgicos)	Ensaio não-controlado
Resultados (<i>outcome</i> - O)	Eficácia da terapia com PRP no tratamento da dor neuropática, utilizando escalas de intensidade da dor, como a escala analógica visual (EVA; 0-10 ou 0-100 mm) ou a escala de classificação numérica (NRS; 0-10)	Estudos que não incluíram escala analógica visual (EVA) ou escala de classificação numérica (NRS)
Tipo de estudo (<i>Study design</i> - S)	(Ensaio clínico randomizado) ECR Artigos originais	Estudos observacionais ou retrospectivos Artigos de revisão

3.4 Participantes

A população de interesse incluiu pacientes com dor neuropática (dor causada por lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial) (IASP, 2012; JENSEN et al., 2011), que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão propostos.

3.5 Intervenção

Nos estudos avaliados, a intervenção de interesse foi o PRP, que foi administrado tanto como tratamento isolado quanto em combinação com outras intervenções. A comparação foi realizada em relação a diferentes grupos de controle, incluindo placebo, tratamento farmacológico e procedimentos cirúrgicos.

3.6 Desfechos

O desfecho primário foi a redução na intensidade da dor neuropática avaliada usando escalas de intensidade da dor, como EVA (0-10 ou 0-100 mm) ou a escala de classificação numérica (NRS; 0-10), comparando os valores obtidos após o tratamento com PRP aos valores pré-tratamento. Os desfechos secundários incluíram mudanças nos sintomas da dor neuropática, como alodinia, hiperalgesia, disestesia, parestesia e mudanças nos limiares sensoriais, conforme avaliado por escalas, questionários e exames físicos. Desfechos secundários também incluíram o consumo de analgésicos, distúrbios do sono, limitações nas atividades da vida diária e sintomas de ansiedade e depressão.

3.7 Tipos de estudo

Os tipos de estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados e artigos originais. Artigos de revisão, estudos qualitativos, estudos observacionais, estudos retrospectivos, estudos em animais, cadáveres ou *in vitro*, e ensaios clínicos não randomizados não foram incluídos.

3.8 Extração de dados e síntese

Os revisores extraíram independentemente os detalhes dos estudos incluídos utilizando formulário de extração de dados exibido no quadro 3. As informações extraídas abrangeram aspectos relacionados à identificação do estudo, como título, autores, data de publicação e país de origem, bem como desenho do estudo e tamanho da amostra. Dados dos participantes, incluindo natureza da doença, sexo e distribuição etária, foram retirados. Além disso, foram registradas informações sobre os protocolos e administração de PRP, incluindo dosagem, número de aplicações, período de aplicação, método de administração e concentração plaquetária. Medidas de avaliação da dor, como intensidade da dor, e outros desfechos relevantes, como questionários e parâmetros eletrofisiológicos, também foram extraídos. Além disso, foram registrados desfechos clínicos, como consumo de analgésicos, distúrbios do sono, limitações nas atividades diárias e sintomas de ansiedade e depressão. Os sintomas clínicos e a função foram avaliados pelo *Boston Carpal Tunnel Questionnaire* (BCTQ), separadamente como escala de gravidade dos sintomas (BCTQs) e escala de estado funcional (BCTQf), ou como escala combinada (BCTQ combinado), e pelo questionário *Quick-Disability of Arm Shoulder and Hand* (Q-DASH) também foram documentados. Os parâmetros eletrofisiológicos medidos incluíram velocidade de condução nervosa sensorial (VCNS, m/s), latência motora distal (LMD, ms), amplitude do potencial de ação muscular composto (PAMC, mV), latência de pico sensorial (LPS, ms), amplitude do potencial de ação nervoso sensorial (PANS, mV) e medição por ultrassom da área de secção transversal (AST) do nervo mediano (mm²).

Quadro 3 – Lista para extração dos dados

Identificação do estudo	Título Primeiro autor Ano de publicação
Características	Desenho do estudo País de condução do estudo
Participantes tratados com PRP	Nº de pacientes randomizados Natureza da doença Idade média Raça e escolaridade

Protocolo de preparação do PRP	Nº ciclos de centrifugação Frequência de rotação por minuto (rpm) ou força centrífuga relativa (g) Tempo de centrifugação (min) Referência do autor ou kit Concentração plaquetária
Protocolo de administração do PRP	Dosagem Número de aplicações Período de aplicação Método de administração
Resultados	Dados para o desfecho intensidade de dor: escala utilizada e intervalo Desfechos secundários avaliados no estudo (questionário e parâmetros eletrofisiológicos) Tempo de acompanhamento

3.9 Análise de risco de viés

A avaliação do viés foi crucial para garantir a qualidade e confiabilidade dos resultados obtidos a partir dos estudos clínicos incluídos. Para este fim, a ferramenta *Cochrane RoB 2.0* foi empregada para avaliar o risco de viés nos estudos incluídos na presente revisão (STERNE et al., 2019). Esta ferramenta abrangeu 5 domínios que foram submetidos à avaliação metodológica: processo de randomização, desvios das intervenções planejadas, dados de desfecho ausentes, medição do desfecho e seleção do resultado relatado. Cada estudo foi classificado como tendo baixo risco, algumas preocupações ou alto risco de viés.

A avaliação do viés foi realizada inicialmente por um revisor e depois verificada por um segundo revisor para garantir concordância entre revisores. Em caso de discordância, uma terceira pessoa foi consultada para resolver qualquer impasse. Dois revisores avaliaram independentemente cada item, participando de discussões para chegar a um consenso sempre que necessário.

3.10 Análise de dados

Como estratégia de síntese de dados, foram extraídos os resultados da dor neuropática avaliados por meio de escalas de intensidade de dor e outros desfechos encontrados nos estudos incluídos. Dado o número restrito de estudos por

intervenção, não foi possível realizar comparações pareadas, que é uma técnica convencional de meta-análise. Além disso, não foi possível calcular a estatística I^2 ou realizar análises de sensibilidade, pois esses métodos requerem conjunto de dados maior. A heterogeneidade quantitativa entre os estudos não foi quantificada. Em vez disso, as análises foram baseadas exclusivamente em estimativas clínicas, considerando a qualidade da pesquisa, fatores demográficos, método de preparação do PRP e características da intervenção para avaliar a heterogeneidade.

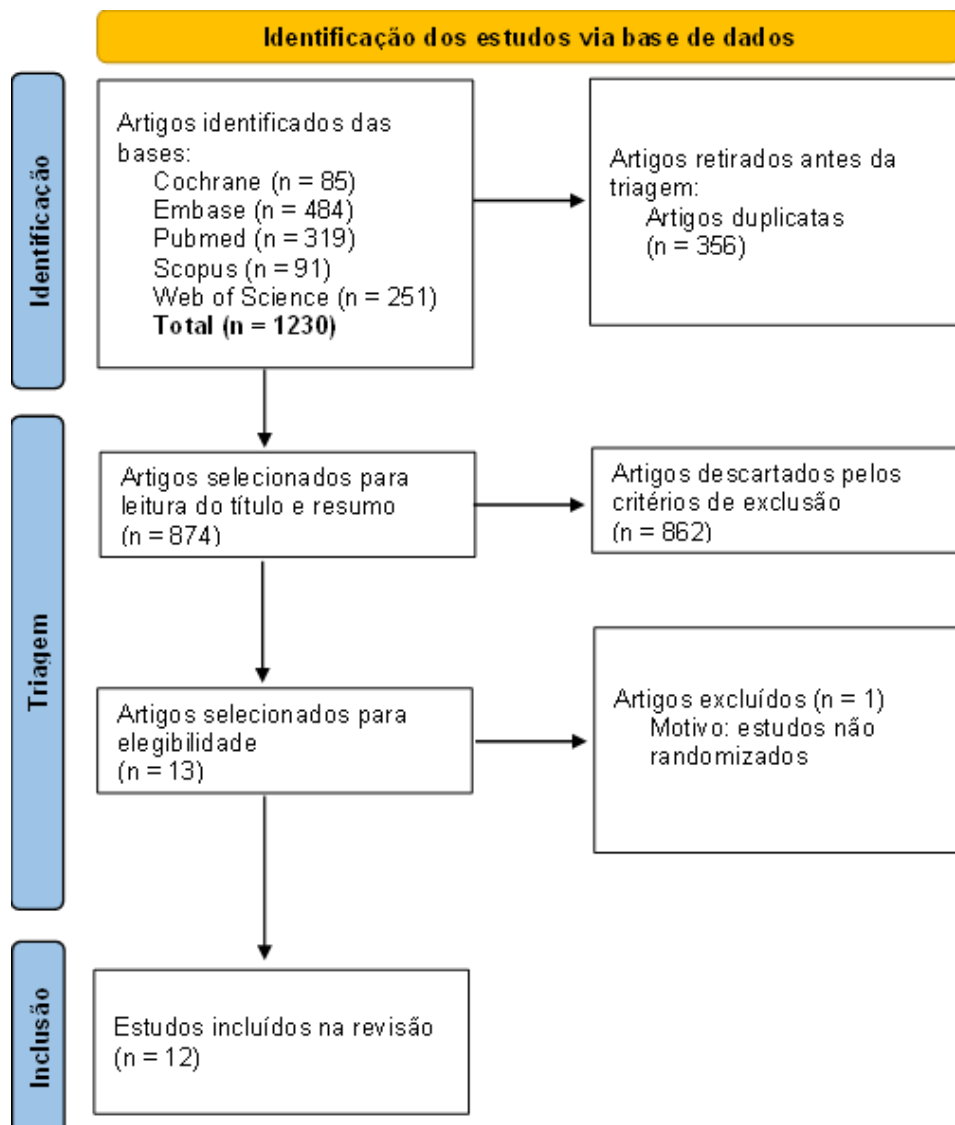
O número mínimo de estudos necessários para a síntese foi determinado com base na disponibilidade e qualidade dos estudos incluídos. Assim, foi considerado mínimo de três estudos para a análise de cada desfecho.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção de estudos

O fluxograma, apresentado na Figura 3, ilustra que inicialmente um total de 1230 estudos foram identificados por meio de pesquisas em bancos de dados. Após a remoção de duplicatas, os revisores avaliaram 874 resumos para elegibilidade com base em critérios de inclusão e exclusão predefinidos, resultando na exclusão de 862 artigos. Posteriormente, os 13 artigos restantes foram submetidos a revisão do texto completo. Ao final do processo, 12 artigos foram considerados elegíveis para inclusão neste estudo.

Figura 3 – Fluxograma com sumário da identificação, triagem e inclusão dos estudos



4.2 Características dos estudos incluídos

Todos os estudos incluídos na revisão foram ensaios clínicos randomizados (Tabela 1). Entre eles, 4 foram conduzidos com duplo cegamento, 6 com cegamento simples e 2 sem cegamento. A maioria dos estudos (46,15%) foi publicada em 2020, sendo o primeiro estudo elegível para esta revisão publicado em 2014 e o mais recente em 2022. Os estudos foram principalmente conduzidos no Egito (38,46%) e na Turquia (15,38%), de acordo com os critérios estabelecidos. O número total de participantes randomizados foi de 779, com média de aproximadamente 65 participantes por estudo. A maioria dos estudos (8 de 12; 66%) investigou o uso de PRP no manejo de dor neuropática crônica relacionada à síndrome do túnel do carpo (BOZKURT et al., 2022; ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020; GADO; EL-BANNA, 2020; HASHIM et al., 2020; MALAHIAS, M. A. et al., 2018; RAEISSADAT et al., 2018; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; WU, Y. T. et al., 2017). Além disso, a eficácia do PRP também foi avaliada no tratamento da dor crônica em outras condições, como ombro doloroso do hemiplégico (UZDU et al., 2021), neuropatia hansênica (ANJAYANI et al., 2014), neuropatia periférica diabética dolorosa (HASSANIEN et al., 2020) e radiculopatia lombar por hérnia de disco (XU, Z. et al., 2021). Em relação à intervenção, houve variações no volume de PRP aplicado, que foi de 1 mL a 3 mL. A eficácia do PRP foi avaliada ao longo de períodos variáveis, entre 1 semana a 1 ano.

Tabela 1 – Características do estudo incluídos

(Autor, ano)	País	Desenho do estudo	n° randomizados	Doença	Intervenção	Grupo Comparação	Resultados	Acompanhamento
(HASHIM et al., 2020)	Egito	ECR simples-cego	60	STC	Injeção única de PRP (1mL)	Injeção única de esteroide (1mL)	1, 2 e 3	1.5 e 3 meses
(UZDU et al., 2021)	Turquia	ECR duplo-cego	44	ODH	Injeção de PRP (2mL) a cada 2 semanas, total de 3 injeções	Injeção salina (2mL) a cada 2 semanas, total de 3 injeções	1	1 semana, 1 e 3 meses
(GADO; EL-BANNA, 2020)	Egito	ECR simples-cego	40	STC	Injeção única de PRP (3mL) + tala de punho	Tala de punho	1,2, 3 e 4	1 e 3 meses
(BOZKURT et al., 2022)	Turquia	ECR simples-cego	36	STC	1 - Injeção única de PRP (1mL) + avaliação clínica 2 - Injeção única de PRP (1mL) + Matriderm + avaliação clínica	3 - Avaliação clínica 4 - Matriderm,	1, 2 e 3	1 ano
(HASSANIEN et al., 2020)	Egito	ECR simples-cego	68	NPDD	Injeção única de PRP (1,5mL por nervo) + Tratamento médico	Tratamento médico	1, 2 e 3	1, 3 e 6 meses
(SENNA; SHAAT; ALI, 2019)	Egito	ECR duplo-cego	98	STC	Injeção única de PRP (2mL)	Injeção única de esteroide (2mL)	1, 2, 3 e 4	1 e 3 meses

continua

(ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020)	Egito	ECR	90	STC	1 - Injeção única de PRP (1-2mL)	2 – Procedimento cirúrgico 3 – TF + Tala de punho	1, 2 e 3	6 meses
(MALAHIAS, M. A. et al., 2018)	Grécia	ECR duplo-cego	50	STC	Injeção única de PRP (2mL)	Injeção salina (2mL)	1, 2 e 4	4 e 12 semanas
(RAEISSADAT et al., 2018)	Irã	ECR	41	STC	Injeção única de PRP (1mL) + tala de punho	Tala de punho	1, 2 e 3	10 semanas
(ANJAYANI et al., 2014)	Indonésia	ECR duplo-cego	60	NH	Injeção única de PRP (1mL)	Injeção única de PPP (1mL)	1	2 semanas
(WU, Y. T. et al., 2017)	Taiwan	ECR simples-cego	60	STC	Injeção única de PRP (3mL) + tala de punho	Tala de punho	1, 2, 3 e 4	1, 3, e 6 meses
(XU, Z. et al., 2021)	China	ECR simples-cego	132	RL	Injeção única de PRP (3mL)	Injeção única de esteroide (3mL)	1	1 semana, 1, 3, 6 e 12 meses

Fonte: dados da pesquisa. STC (síndrome do túnel do carpo), ODH (ombro doloroso do hemiplégico), NPDD (neuropatia periférica diabética dolorosa), NH (neuropatia hansênica), RL (radiculopatia lombar), PPP (plasma pobre em plaquetas). Tratamento médico (controle glicêmico, complexo B vitamínico, ácido alfa-lipoico, inibidores seletivos de recaptção de serotonina e pregabalina); TF - tratamento farmacológico (AINES, diclofenaco 150 mg/dia por 2 semanas e 1500 µg de vitamina B12 por dia por 6 semanas). Resultados: 1 - Escala visual analógica de dor (EVA); 2 - Questionário: *Boston Carpal Tunnel Questionnaire* (BCTQ) (s: gravidade e f: função) ou *Quick-Disability of Arm Shoulder and Hand* (Q-DASH); *modified Toronto Clinical Neuropathy Score* (mTCNS); 3 - Quaisquer parâmetros eletrofisiológicos: Latência Motora Distal (LMD), Latência de Pico Sensorial (LPS), Velocidade de Condução Nervosa Sensorial (VCNS), Potencial de Ação Muscular Composto (PAMC), Potencial de Ação Nervoso Sensorial (PANS); 4 - Área de Secção Transversal (AST).

Em relação às características sociodemográficas (tabela 2), não foram encontradas diferenças iniciais nos estudos incluídos. No entanto, a maioria dos participantes submetidos ao PRP era do sexo feminino (67,52%), com idade média de 50 anos e duração média da doença de aproximadamente 17 meses. Nenhum estudo forneceu informações sobre raça e nível educacional.

Tabela 2– Características clínicas e demográficas dos pacientes tratados com PRP

(Autor, ano)	Gênero	Idade média	Duração da doença (meses)
(HASHIM et al., 2020)	3 M, 17 F	48.8	-
(UZDU et al., 2021)	10 M, 10 F	60.1	14
(GADO; EL-BANNA, 2020)	3 M, 17 F	46.8	15
(BOZKURT et al., 2022)	5 M, 4 F	48.5	21
(HASSANIEN et al., 2020)	14 M, 17 F	39.7	15
(SENNÄ; SHAAT; ALI, 2019)	9 M, 40 F	38.3	-
(ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020)	11 M, 19 F	37.9	-
(MALAHIAS, M. A. et al., 2018)	-	60.5	-
(RAEISSADAT et al., 2018)	0M 21F	51.2	-
(ANJAYANI et al., 2014)	10 M, 20 F	44.8	-
(WU, Y. T. et al., 2017)	3 M, 27 F	58.9	34
(XU, Z. et al., 2021)	28 M, 33 F	56.0	-

M (masculino), F (feminino).

No que diz respeito à preparação do PRP, observou-se diferença metodológica. Conforme mostrado na Tabela 3, a maioria dos estudos optou por realizar centrifugação em duas etapas, enquanto um número menor realizou centrifugação em uma etapa. O número de rotações por minuto (rpm) ao qual as amostras foram submetidas também mostrou diferença, variando de 1200 a 3200 rpm, com tempo de centrifugação variando de 7 a 15 minutos. Apenas quatro estudos forneceram o

percentual de enriquecimento plaquetário alcançado pela técnica empregada (HASHIM et al., 2020; HASSANIEN et al., 2020).

No contexto das abordagens terapêuticas comparadas ao PRP nos estudos selecionados, variedade de intervenções foi explorada, desde injeções de esteroides até procedimentos cirúrgicos (Tabela 1). Para participantes com síndrome do túnel do carpo leve a moderada, a comparação mais comum envolveu a utilização de talas de punho pré-fabricadas, seguida pela administração de acetato de metilprednisolona. Além disso, opção cirúrgica combinada com *Matriderm* também foi empregada como estratégia para abordar síndrome do túnel do carpo recorrente. A eficácia do PRP também foi examinada em outros contextos clínicos, incluindo radiculopatia lombar devido à hérnia de disco, com o grupo comparativo recebendo o esteroide betametasona; e neuropatia periférica diabética dolorosa, onde PRP foi contrastado com tratamento médico consistindo em controle glicêmico, complexo de vitamina B, ácido alfa-lipoico, inibidores seletivos de recaptção de serotonina e pregabalina. Dentro desse contexto, a escolha da intervenção de comparação dependeu dos detalhes das condições estudadas e dos objetivos de tratamento estabelecidos. Cada estudo contribuiu para entender os efeitos do PRP em diferentes cenários clínicos.

Tabela 3 – Protocolo de preparação do PRP

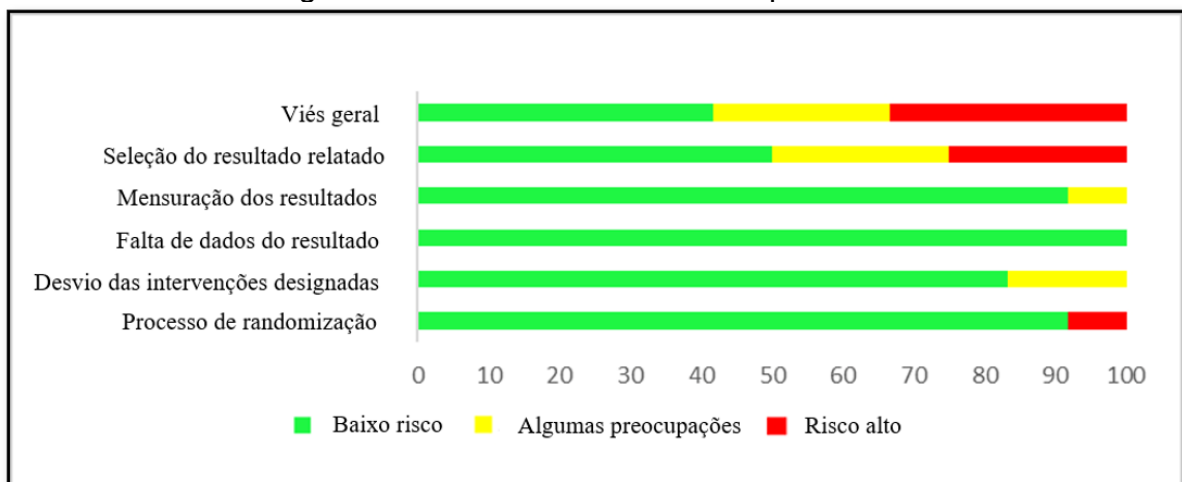
Autor, ano	Centrifugação	Metodologia	Autor/Kit	Enriquecimento %
(HASHIM et al., 2020)	[I] etapa única	1600 rpm por 8 min	(ANITUA, Eduardo et al., 2008)	112.15%
(HASHIM et al., 2020)	[II] duas etapas	1º - 1200 rpm por 10 min 2º - 3700 rpm por 10 min	(ARAKI et al., 2012)	226.4%
(UZDU et al., 2021)	duas etapas	1º - 1200 rpm por 5 min 2º - 1200 rpm por 10 min	kits of Easy PRP	-
(GADO; EL-BANNA, 2020)	duas etapas	1º - 1600 rpm por 12 min 2º - 3500 rpm por 7 min	Rooyagen kit	-
(BOZKURT et al., 2022)	duas etapas	1º 1726 rpm por 5 min 2º - 3453 rpm por 10 min	-	-
(HASSANIEN et al., 2020)	duas etapas	1º 3500 rpm por 10 min 2º 4000 rpm por 7 min	(VENGELEN-TYLER V, 1999)	> 300%
(SENNA; SHAAT; ALI, 2019)	duas etapas	1º - 3000 rpm por 3 min 2º 4000 rpm por 15 min	(DHURAT; SUKESH, 2014)	-
(ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020)	etapa única	3500 rpm por 9 min	(KUBOTA et al., 2018)	-
(MALAHIAS, M. A. et al., 2018)	duas etapas	-	-	-
(RAEISSADAT et al., 2018)	duas etapas	1º - 1600 rpm por 12 min; 2º - 3500 rpm por 7 min	Rooyagen kit	300-500%
(ANJAYANI et al., 2014)	duas etapas	1º - 280 g por 7min; 2º - 1290 g por 7 min	(KRASNA et al., 2007)	-
(WU, Y. T. et al., 2017)	etapa única	3400 rpm por 15 min	RegentKit-THT-1	170%
(XU, Z. et al., 2021)	duas etapas	1º - 1600 rpm por 10 min; 2º 3200rpm por 10 min	-	-

Rpm (revoluções por minuto); g (medida relativa à força gravitacional); Enriquecimento = (contagem de plaquetas PRP – plaquetas total no sangue)/plaquetas total no sangue × 100. Kits de PRP (Neotec Biotechnology, Istanbul, Turkey); Rooyagen kit (made by Arya Mabna Tashkis Corporation, RN: 312,569); RegentKit-THT-1 (RegenLab SA, Mont-sur-Lausanne, Switzerland).

4.3 Risco de viés

A qualidade metodológica dos estudos incluídos nesse trabalho foi avaliada usando a ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2.0* (STERNE et al., 2019). Dos estudos examinados, cinco foram categorizados como tendo baixo risco de viés (HASSANIEN et al., 2020; RAEISSADAT et al., 2018; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; WU, Y. T. et al., 2017; XU, Z. et al., 2021). Três estudos foram considerados como tendo risco de viés moderado (BOZKURT et al., 2022; GADO; EL-BANNA, 2020; HASHIM et al., 2020), enquanto quatro estudos apresentaram alto risco de viés (ANJAYANI et al., 2014; ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020; MALAHIAS, M. A. et al., 2018; UZDU et al., 2021). Análise detalhada da qualidade está apresentada nas Figuras 4 e 5.

Figura 4 – Gráfico do risco de viés por domínio



Fonte: Dados da pesquisa – Ferramenta Cochrane Risk of Bias 2.0.

A figura descreve os resultados do gráfico de risco de viés por domínio, gerados pelo algoritmo da RoB2.0 para cada fase do experimento, abrangendo cinco domínios: vieses relacionados à randomização, desvios das intervenções planejadas, dados incompletos, mensuração do resultado e relato seletivo de resultados, além da análise do risco global do resultado. Com base nas respostas às questões sinalizadoras - sim, provavelmente sim, não, provavelmente não ou nenhuma informação - os domínios são classificados em baixo risco de viés (verde), algumas suspeitas (amarelo) ou alto risco de viés (vermelho). Nesta análise específica para o desfecho EVA, não foram observadas falta nos dados do resultado, indicando que esse domínio foi menos afetado pelo viés, enquanto os vieses relacionados ao relato seletivo de resultados apresentaram o maior impacto na qualidade dos estudos.

Figura 5 – Sumário do risco de viés por estudo

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Hashim 2020	+	!	+	+	+	!	+
Uzdu 2020	+	+	+	+	-	-	!
Gado 2020	+	+	+	!	!	!	-
Bozkurt 2021	+	+	+	+	!	!	
Hassanien 2020	+	+	+	+	+	+	D1
Senna 2019	+	+	+	+	+	+	D2
Eltabl 2020	+	!	+	+	-	-	D3
Malahias 2018	+	+	+	+	-	-	D4
Raeissadat 2018	+	+	+	+	+	+	D5
Anjayani 2014	-	+	+	+	!	-	
Wu 2017	+	+	+	+	+	+	
Xu 2021	+	+	+	+	+	+	

Fonte: Dados da pesquisa – Ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2.0*.

A figura apresenta o resumo do risco de viés por estudo, resultante da aplicação do algoritmo da RoB2.0 em cada fase do experimento, considerando cinco domínios: randomização, desvios nas intervenções planejadas, dados incompletos, mensuração do resultado e relato seletivo de resultados, além da análise global de risco. As respostas às questões sinalizadoras - sim, provavelmente sim, não, provavelmente não ou nenhuma informação - classificam os domínios em baixo risco de viés (verde), algumas suspeitas (amarelo) ou alto risco de viés (vermelho). Na avaliação específica para o desfecho EVA, cinco estudos foram classificados com baixo risco de viés (sem riscos em todos os domínios), três estudos apresentaram algumas preocupações (pelo menos um domínio com "algumas suspeitas") e quatro estudos foram classificados com alto risco de viés (pelo menos um domínio com alto risco).

4.4 Desfecho principal: intensidade de dor

4.4.1 Eficácia de analgesia do PRP ao longo do tempo

Todos os 12 estudos incluídos nesta revisão utilizaram a escala EVA para avaliar a intensidade da dor (Tabela 4). Entre eles, a maioria dos estudos (67%) avaliou o alívio da dor em participantes com síndrome do túnel do carpo (BOZKURT et al., 2022; ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020; GADO; EL-BANNA, 2020; HASHIM et al., 2020; MALAHIAS, M. A. et al., 2018; RAEISSADAT et al., 2018; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; WU, Y. T. et al., 2017).

Para avaliar a eficácia do tratamento com PRP na redução da intensidade da dor, foram realizadas comparações ao longo do tempo, comparando medidas após o tratamento com os valores pré-tratamento. Poucos estudos compararam os escores da EVA entre o grupo PRP e um grupo controle com placebo. Estudos nos quais o

grupo de intervenção recebeu exclusivamente tratamento com PRP demonstraram sua eficácia no alívio da dor para participantes com síndrome do túnel do carpo (ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020; HASHIM et al., 2020; SENNA; SHAAT; ALI, 2019). Em Senna et al. (2019), redução nos escores da EVA foi observada no primeiro e terceiro mês de acompanhamento em comparação com o pré-tratamento (Média \pm Desvio Padrão (m \pm DP) - Basal: 6,81 \pm 6; 1 mês: 2,44 \pm 7,3, $p < 0,001$; 3 meses: 2,18 \pm 6,5, $p < 0,001$). Eltabl et al. (2020) também observaram redução nos escores da EVA no grupo PRP no sexto mês (Basal: 8,53 \pm 1,04; 6 meses: 1,97 \pm 0,72, $p < 0,001$). Da mesma forma, Hashim et al. (2020), que avaliaram dois protocolos de preparação de PRP com única centrifugação (I) e de duas etapas (II), demonstraram analgesia em ambos os grupos de PRP em 1,5 e 3 meses, em comparação com os valores pré-tratamento (Grupo PRP I - Basal: 7,65 \pm 1,35; 1,5 meses: 3,9 \pm 1,97, $p < 0,03$; 3 meses: 2,35 \pm 1,87, $p < 0,03$; Grupo PRP II - Basal: 6,37 \pm 2,01; 1,5 meses: 4,63 \pm 1,67, $p < 0,03$; 3 meses: 2,84 \pm 1,83, $p < 0,03$).

Por outro lado, Malahias et al. (2018) não demonstraram eficácia no alívio da dor para participantes com síndrome do túnel do carpo ao comparar o grupo tratado com PRP com o grupo que recebeu solução salina como placebo. A avaliação da dor usando a EVA não revelou diferenças estatísticas entre esses grupos durante os períodos avaliados de 4 e 12 semanas, indicando que o efeito placebo foi relevante nesse estudo.

Outros estudos demonstraram a eficácia analgésica do tratamento com PRP combinado com talas de punho, uma medida conservadora usada no tratamento da síndrome do túnel do carpo (GADO; EL-BANNA, 2020; RAEISSADAT et al., 2018; WU, Y. T. et al., 2017). Em Gado et al. (2020), redução nos escores de dor por EVA foi evidente no grupo de intervenção nos acompanhamentos de 1 mês e 3 meses, em comparação com o pré-tratamento (Basal: 6,75 \pm 0,94; 1 mês: 4,38 \pm 0,94, $p < 0,001$; 3 meses: 3,52 \pm 0,90, $p < 0,001$). Raeissadat et al. (2018) também demonstraram redução nos escores da EVA após dez semanas de acompanhamento (Basal: 6,82 \pm 1,24; 10 semanas: 4,02 \pm 1,92, $p < 0,001$). Da mesma forma, em Wu et al. (2017), houve redução na intensidade da dor em todos os momentos de acompanhamento - 1, 3 e 6 meses - em comparação com o pré-tratamento (Basal: 6,50 \pm 0,30; 1 mês: 3,89 \pm 0,28, $p < 0,001$; 3 meses: 2,91 \pm 0,23, $p < 0,001$; 6 meses: 1,97 \pm 0,23, $p < 0,001$).

Dentre os estudos incluídos nesta revisão, quatro avaliaram os efeitos do PRP

na intensidade da dor em participantes com diferentes condições dolorosas que não síndrome do túnel do carpo. No estudo realizado por Hassanien et al. (2020), que avaliou a neuropatia periférica diabética dolorosa, os participantes receberam tratamento com PRP combinado com manejo médico, incluindo controle glicêmico, complexo de vitamina B, ácido alfa-lipoico, inibidores seletivos de recaptção de serotonina e pregabalina. Os resultados revelaram redução na intensidade da dor aos 1, 3 e 6 meses de acompanhamento em comparação com o pré-tratamento (Mediana (IQR) - Basal: 7 (2,5); 1 mês: 1 (0,3), $p < 0,05$; 3 meses: 1 (0,3), $p < 0,05$; 6 meses: 1 (0), $p < 0,05$).

Da mesma forma, no estudo de Xu et al. (2021) que avaliou o efeito do PRP na radiculopatia lombar devido à hérnia de disco ao longo de um ano, foi observada redução nos escores de dor por EVA a partir de 1 mês de acompanhamento, e esse efeito persistiu por até 1 ano de acompanhamento (Mediana (1º quartil-3º quartil): Basal: 6,0 (6,0-7,3); 1 semana: 5,0 (5,0-6,0); $p = 0,887$; 1 mês: 3,0 (3,0-4,0); $p < 0,001$; 3 meses: 3,0 (3,0-3,0), $p < 0,001$; 6 meses: 3,0 (2,0 -3,0), $p < 0,001$; 1 ano: 3,0 (2,0-3,0), $p < 0,001$).

No estudo realizado por Anjayani et al. (2014) em participantes com neuropatia hansênica, a injeção de PRP estimulou a sensação de dor dos participantes medida pela EVA na segunda semana. No estudo, o grupo tratado com PRP foi comparado ao grupo de placebo que recebeu injeção de PPP, parte do plasma sobrenadante pobre em plaquetas. Houve melhora nos escores da EVA no grupo tratado com PRP ($p < 0,05$), mas não no grupo placebo ($p > 0,05$), após 2 semanas de tratamento.

Por outro lado, Uzdu et al. (2021) conduziram um estudo com participantes com ombro doloroso do hemiplégico devido a um AVC, no qual o grupo tratado com PRP foi comparado a um grupo de placebo que recebeu solução salina. Ao longo do estudo, houve melhora nos escores da EVA durante as visitas realizadas após 1 semana, 1 e 3 meses de acompanhamento tanto para o grupo de PRP quanto para o grupo placebo. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos ($p > 0,05$), indicando que as injeções de PRP não demonstraram superioridade analgésica sobre o placebo nesse estudo.

Tabela 4 – Descrição dos estudos com base no desfecho intensidade da dor avaliada pela escala EVA

Autor, ano, doença	Método	Acompanhamento	EVA - Intervenção (In)		EVA - Grupo Comparação (Com)		p (In x Com)
			Média ± DP	p (Basal - meses)	Média ± DP	p (Com)	
(HASHIM et al., 2020) STC leve a moderada	PRP etapa única vs CS	Basal 1,5m 3m	7,65 ± 1,35 3,9 ± 1,97 2,35 ± 1,87	< 0,03 (todos)	6,7 ± 2,00 5,85 ± 2,01 4 ± 1,65	< 0,05 (todos)	NI 0,002 0,005
	PRP duas etapas vs CS	Basal 1,5m 3m	6,37 ± 2,01 4,63 ± 1,67 2,84 ± 1,83				
(UZDU et al., 2021) ODH	PRP duas etapas vs Salina	Basal 1 sem 1 m 3 m	2,95 ± 2,96 2,86 ± 3,1 1,54 ± 2,15 2,2 ± 2,26	< 0,05 (todos)	3,13 ± 2,85 3,32 ± 2,9 3,0 ± 2,93 2,02 ± 2,51	< 0,05 (todos)	0,47 >0,05 >0,05 >0,05
(GADO; EL-BANNA, 2020) STC leve a moderada	PRP duas etapas + Tala vs Tala	Basal 1m 3m	6,75 ± 0,94 4,38 ± 0,94 3,52 ± 0,90	< 0,001 (todos)	6,47 ± 0,70 4,57 ± 0,69 4,06 ± 0,65	< 0,001 (todos)	< 0,001# < 0,001#

(BOZKURT et al., 2022) STC recorrente	PRP duas etapas + RC vs RC vs RC + Matriderm	Baseline 1ano	NI 2,42 ± 0,97 (PRP + RC)	NI	4,85±1,1 (RC) 3,92±0,65 (RC + Matriderm)	NI	<0,05 (ambos RC e RC + Matriderm)
	PRP duas etapas + RC + Matriderm vs RC vs RC + Matriderm	Baseline 1ano	NI 2,15 ± 1,1 (PRP + RC+ Matriderm)	NI			<0,05 (ambos RC e RC + Matriderm)
(HASSANIEN et al., 2020) NPDD	PRP duas etapas + TM vs TM	Baseline 1m 3m 6m	Mediana (IQR) 7 (2,5) 1 (0,3) 1 (0,3) 1 (0)	< 0,05 (todos)	Mediana (IQR) 6 (2,5) 5 (2) 6 (1,3) 7 (2)	> 0,05 (todos)	0,62 <0,001 <0,001 <0,001
(SENNÄ; SHAAT; ALI, 2019) STC leve a moderada*	PRP duas etapas vs CS	Baseline 1m 3m	6,81 ± 0,6 2,44 ± 0,73 2,18 ± 0,65	< 0,001 (todos)	6,95 ± 0,49 2,59 ± 0,83 2,52 ± 0,71	< 0,001 (todos)	0,242 0,737 0,040
(ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020) STC leve a moderada	PRP etapa única vs Cirurgia vs TF+ Tala	Baseline 6m	8,53 ± 1,04 1,97 ± 0,72	< 0,001	(Cirurgia) 8,0 ± 1,2 2,4 ± 0,8 (TF + Tala) 8,0 ± 1,1 7,7 ± 1,4	(Cirurgia) 0,001 (TF + Tala) 0,058	(Cirurgia) 0,127 (TF + Tala) 0,001

(MALAHIAS, M. A. et al., 2018) STC leve a moderada*	PRP duas etapas vs Solução salina	Baseline 4sem 12sem	6,79 ± 2,92 NI NI	NI	5,40 ± 2,78 NI NI	NI	NI 0,164 0,09
(RAEISSADAT et al., 2018) STC leve a moderada	PRP duas etapas + Tala vs Tala	Baseline 10sem	6,82 ± 1,24 4,02 ± 1,92	< 0,001	6,24 ± 1,17 3,52 ± 2,02	< 0,001	0,28 0,845#
(ANJAYANI et al., 2014) NH	PRP duas etapas vs PPP	Baseline 2sem	NI	< 0,05	NI	> 0,05	NI
(WU, Y. T. et al., 2017) STC leve a moderada	PRP etapa única + Tala vs Tala	Baseline 1m 3m 6m	Média ± DP 6,50±0,30 3,89±0,28 2,91±0,23 1,97±0,23	<0,001 (all)	Média ± DP 6,29±0.31 3,88±0.28 3,36±0.26 2,99±0.27	<0,001 (todos)	0,631 0,540# 0,104# 0,018#

		Baseline	Mediana (1°-3°)		Mediana (1°-3°)		0,106
(XU, Z. et al., 2021) RL	PRP duas etapas vs Esteróide	1sem	6,0 (6,0-7,3)		6,0 (5,0-7,0)		NI
		1m	5,0 (5,0-6,0)	0,887	6,0 (5,0-6,0)	1,000	NI
		3m	3,0 (3,0-4,0)	<0,001	3,0 (3,0-5,0)	< 0,001	NI
		6m	3,0 (3,0-3,0)	(restante)	3,0 (2,0-4,0)	(restante)	NI
		1ano	3,0 (2,0-3,0)		2,0 (2,0-3,0)		NI
			2,0 (1,0-3,0)		2,0 (1,0-3,0)		NI

STC síndrome do túnel do carpo, ODH ombro doloroso do hemiplégico, NPDD neuropatia periférica diabética dolorosa, NH neuropatia hansênica, RL radiculopatia lombar; CS – 40 mg de acetato de metilprednisolona; RC - revisão clínica; TM - tratamento médico (controle glicêmico, complexo B vitamínico, ácido alfa-lipoico, inibidores seletivos de recaptção de serotonina e pregabalina); TF - tratamento farmacológico (AINEs, diclofenaco 150 mg/dia por 2 semanas e 1500 µg de vitamina B12 por dia por 6 semanas); PPP - plasma pobre em plaquetas; Esteróide - 2 mL de betametasona + 0,5 mL de solução salina estéril a 0,9% + 0,5 mL de lidocaína a 2%; * escala EVA normalizada para escala de [0-10]. #valor de p calculado considerando mudanças de escore, não valor absoluto.

4.4.2 Comparação da eficácia entre PRP e outras abordagens terapêuticas

Os estudos que avaliaram a intensidade da dor em participantes com síndrome do túnel do carpo mostraram resultados variados ao comparar os grupos tratados com PRP com outros grupos ativos. Nos estudos de Gado et al. (2020) e Wu et al. (2017), que compararam o tratamento com PRP combinado com o uso de talas de punho ao grupo que recebeu apenas talas de punho, observou-se maior redução da dor nos grupos tratados com PRP. Esse efeito foi evidente em todas as avaliações no estudo de Gado et al. (2020), especificamente durante o primeiro e o terceiro mês de acompanhamento ($p < 0,001$). No entanto, no estudo de Wu et al. (2017), o efeito analgésico do grupo de PRP foi superior apenas no sexto mês de acompanhamento (1 mês, $p = 0,540$; 3 meses, $p = 0,104$; 6 meses, $p = 0,018$). Por outro lado, o estudo de Raeissadat et al. (2018), que também comparou o PRP combinado com talas de punho versus apenas talas de punho, não encontrou diferença na intensidade da dor entre os grupos após 10 semanas de tratamento ($p = 0,845$).

Os estudos de Senna et al. (2019) e Hashim et al. (2020) compararam os efeitos do tratamento com PRP às injeções de acetato de metilprednisolona. No estudo de Senna et al. (2019), que fez acompanhamento de 1 mês e 3 meses, observou-se menor na intensidade da dor no terceiro mês de avaliação no grupo tratado com PRP em comparação com o grupo tratado com corticosteroides (1 mês, $p = 0,737$; 3 meses, $p = 0,04$). O estudo de Hashim et al. (2020) comparou a eficácia da terapia com PRP em etapa de centrifugação e em duas etapas de centrifugação com o tratamento com corticosteroides em pacientes acompanhados por um 1,5 e 3 meses. Os resultados indicaram eficácia semelhante entre a terapia com PRP com dois ciclos de centrifugação e o grupo tratado com corticosteroides (1,5 meses, $p = 0,073$; 3 meses, $p = 0,068$). No entanto, o grupo tratado com PRP de única centrifugação demonstrou redução maior na intensidade da dor em comparação com o grupo de corticosteroides durante os períodos de acompanhamento (1,5 meses, $p < 0,002$; 3 meses, $p = 0,005$), indicando que a terapia com PRP, especialmente com uma única etapa de centrifugação, pode ser opção terapêutica promissora para o alívio da dor na síndrome do túnel do carpo, apresentando eficácia comparável ou superior à terapia com corticosteroides.

No estudo de Eltabl et al. (2020), o grupo de PRP foi comparado a dois controles ativos: o grupo de cirurgia e o grupo tratado com talas de punho em combinação com

anti-inflamatórios não esteroidais (150 mg/dia de diclofenaco) mais vitamina B12 (1500 µg/dia). Tanto o PRP quanto a cirurgia induziram alívio da dor com intensidade semelhante no sexto mês (M ± DP 6 meses – Grupo PRP: 1,97 ± 0,72; Grupo de cirurgia: 2,4 ± 0,8, p = 0,127). No entanto, ao comparar o efeito do PRP com o grupo que usou talas de punho com tratamento farmacológico, a analgesia foi maior no grupo de PRP após 6 meses de tratamento (M ± DP 6 meses – Grupo de PRP: 1,97 ± 0,72; Grupo de Talas + PT: 7,7 ± 1,4, p = 0,001).

Bozkurt et al. (2022) compararam o tratamento com PRP mais cirurgia e o tratamento com PRP mais cirurgia com Matriderm (um substituto dérmico usado para melhorar o sucesso cirúrgico na síndrome do túnel do carpo) com grupos submetidos apenas à cirurgia ou cirurgia com Matriderm. Na avaliação entre os grupos, maior analgesia foi observada nos grupos tratados com PRP após 1 ano de tratamento (p < 0,05).

Hassanien et al. (2020) avaliaram os efeitos do PRP na intensidade da dor em diferentes condições de neuropatia. Participantes com neuropatia periférica diabética dolorosa foram divididos em dois grupos: um recebeu apenas tratamento médico, consistindo em controle glicêmico, complexo de vitamina B, ácido alfa-lipoico, e inibidores seletivos da recaptção de serotonina e pregabalina, enquanto o outro grupo recebeu tratamento médico e PRP. Ao comparar os dois grupos ao longo dos períodos de acompanhamento de 1, 3 e 6 meses, maior eficácia analgésica foi observada no grupo que recebeu PRP em comparação com o grupo que recebeu apenas tratamento médico (p < 0,001).

4.4.3 Efeito do protocolo de preparação do PRP na eficácia analgésica

A maioria dos estudos (9 de 12) preparou o PRP utilizando um processo de centrifugação em dois ciclos (Tabela 2). Entre esses, o tratamento com PRP foi eficaz na avaliação da intensidade da dor neuropática em 8 estudos (ANJAYANI et al., 2014; BOZKURT et al., 2022; GADO; EL-BANNA, 2020; HASSANIEN et al., 2020; RAEISSADAT et al., 2018; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; UZDU et al., 2021; XU, Z. et al., 2021). O efeito do PRP foi observado a partir da segunda semana após o tratamento (ANJAYANI et al., 2014) e durou até 1 ano (BOZKURT et al., 2022; XU, Z. et al., 2021).

Por outro lado, os estudos de Wu et al. (2017), Eltabl et al. (2020) e Hashim et

al. (2020) utilizaram apenas um ciclo de centrifugação para preparar o PRP. Todos eles demonstraram redução na intensidade da dor durante os períodos de acompanhamento de 1, 3 e 6 meses em comparação com o pré-tratamento. Além disso, Hashim et al. (2020) compararam a eficácia do tratamento com PRP preparado usando um ou dois ciclos de centrifugação. Quando as variáveis de resultado dos dois grupos de PRP foram comparadas, não houve diferença em sua melhora em todos os tempos de acompanhamento (1,5 meses, $p = 0,163$; 3 meses, $p = 0,292$) em participantes com síndrome do túnel do carpo. Esses achados indicam que o método de centrifugação utilizado para preparar o PRP não parece ter influência sobre sua eficácia no tratamento da dor neuropática.

4.5 Desfechos secundários

Nos estudos sobre dor neuropática associada a síndrome do túnel do carpo, parâmetros clinicamente relevantes para essa síndrome foram utilizados como desfechos secundários, avaliados com ferramentas cientificamente validadas. Entre eles o BCTQ, que avalia a gravidade dos sintomas e o estado funcional, análises eletrofisiológicas diagnósticas, incluindo os parâmetros LMD, LPS, VCNS, e medição por ultrassom da AST.

4.5.1 BCTQ

Nos estudos focados na dor neuropática associada a síndrome do túnel do carpo, 6 dos 8 ensaios incluídos utilizaram o questionário BCTQ como ferramenta de mensuração de eficácia (ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020; GADO; EL-BANNA, 2020; HASHIM et al., 2020; RAEISSADAT et al., 2018; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; WU, Y. T. et al., 2017). O questionário BCTQ consiste em duas subescalas: BCTQs (Tabela 5), que avalia a gravidade dos sintomas por meio de 11 perguntas pontuadas em escala de 1 a 5, e BCTQf (Tabela 6), que avalia o estado funcional usando 8 perguntas pontuadas de 1 a 5. Pontuações mais altas indicam maior gravidade e disfunção.

Conforme apresentado nas Tabelas 5 e 6, ao comparar as pontuações pré-tratamento com aquelas nos meses de acompanhamento, houve melhora tanto no BCTQs quanto no BCTQf nos participantes nos seis estudos que utilizaram o questionário.

Tabela 5 – Descrição dos estudos com base no desfecho severidade dos sintomas avaliado pela ferramenta BCTQ – subescala BCTQs

Autor, ano, doença	Método	Acompanhamento	Intervenção (In)		Comparação (Com)			p (In x Com)	
			Média ± DP	p (Basal - meses)	Média ± DP	p (Com)			
(HASHIM et al., 2020) STC leve a moderada	PRP etapa única vs CS	Basal 1,5m 3m	2,31± 0,65 1,63 ± 0,37 1,27±0,23	< 0,03 (todos)	2,32 ± 0,70 2,07 ± 0,60	0.2 < 0.003		0,005 < 0,001	
	PRP duas etapas vs CS	Basal 1,5m 3m	2,34 ± 0,56 1,71 ± 0,39 1,42 ± 0,34	< 0,03 (todos)	1,73 ± 0,52			0,01 0,01	
(GADO; EL-BANNA, 2020) STC leve a moderada *	PRP duas etapas + Tala vs Tala	Basal 1m 3m	2,32 ± 0,06 1,71 ± 0,08 1,59 ± 0,08	< 0,001 (todos)	2,30 ± 0,07 1,68 ± 0,10 1,60 ± 0,09	< 0.001 (todos)		0,957# 0,015#	
(SENNA; SHAAT; ALI, 2019) STC leve a moderada	PRP duas etapas vs CS	Basal 1m 3m	3,5 ± 0,4 2,4 ± 0,6 2,0 ± 0,7	< 0,001 (todos)	3,4 ± 0,4 2,5 ± 0,5 2,4 ± 0,7	< 0.001 (todos)		0,274 0,790 0,007	
(ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020) STC leve a moderada	PRP etapa única vs Cirurgia vs TF + Tala	Basal 6m	3,17 ± 0,38 1,0 ± 0,0	< 0,001	Cirurgia 3,17 ± 0,38 1,0 ± 0,0	TF+ Tala 3.23 ± 0,43 3.13 ± 0,67	Cirurgia < 0,001	TF+ Tala 0,264	Cirurgia 0,796 PT+ Tala 0,001

(RAEISSADAT et al., 2018) STC leve a moderada	PRP duas etapas + Tala vs Tala	Basal 10sem	2,43 ± 0,73 1,72 ± 0,52	< 0,001	2,76 ± 0,40 1,90 ± 0,42	< 0,001	0,58 0,922#
(WU, Y. T. et al., 2017) STC leve a moderada *	PRP etapa única + Tala vs Tala	Basal 1m 3m 6m	Média ± DP 2,36 ± 0,10 1,56 ± 0,06 1,43 ± 0,04 1,28 ± 0,12	< 0,001 (todos)	Média ± DP 2,27 ± 0,11 1,67 ± 0,08 1,65 ± 0,09 1,47 ± 0,07	< 0,001 (todos)	0,457 0,098# 0,017# 0,045#

STC - síndrome do túnel do carpo; CS – 40 mg de acetato de metilprednisolona; TF - tratamento farmacológico (AINEs, diclofenaco 150 mg/dia por 2 semanas e 1500 µg de vitamina B12 por dia por 6 semanas). *Nestes estudos, o resultado total do escore foi convertido em um escore médio para fins de comparação. #valor de p calculado considerando mudanças de escore, não valor absoluto.

Tabela 6 – Descrição dos estudos com base no desfecho estado funcional avaliado pela ferramenta BCTQ – subescala BCTQf

Autor, ano, doença	Método	Acompanhamento	Intervenção (In)		Comparação (Com)			p (In x Com)	
			Média ± DP	p (Baseline - meses)	Média ± DP	p (Com)			
(HASHIM et al., 2020) STC leve a moderada*	PRP etapa única vs CS	Basal 1,5m 3m	2,13 ± 0,78 1,45 ± 0,39 1,09 ± 0,12	< 0,03 (todos)	2,06 ± 0,60 1,74 ± 0,12 1,38 ± 0,26	0,02 < 0,003		0,019 < 0,0001	
	PRP duas etapas vs CS	Basal 1,5m 3m	2,08 ± 0,76 1,45 ± 0,35 1,20 ± 0,18		< 0,03 (todos)				0,011 0,004
(GADO; EL-BANNA, 2020) STC leve a moderada*	PRP duas etapas + Tala vs Tala	Basal 1m 3m	2,39 ± 0,09 1,74 ± 0,08 1,57 ± 0,07	< 0,001 (todos)	2,35 ± 0,09 1,74 ± 0,12 1,63 ± 0,14	< 0,001 (todos)		0,098# < 0,001#	
(SENNA; SHAAT; ALI, 2019) STC leve a moderada	PRP duas etapas vs CS	Basal 1m 3m	3,5 ± 0,4 3,1 ± 0,4 2,1 ± 0,6	< 0,001 (todos)	3,4 ± 0,5 3,0 ± 0,4 2,5 ± 0,6	< 0,001 (todos)		0,204 0,203 0,002	
(ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020) STC leve a moderada	PRP etapa única vs Cirurgia vs TF+ Tala	Basal 6m	2,93 ± 0,22 1,4 ± 0,03	< 0,001	Cirurgia 2,96 ± 0,33 1,07 ± 0,05	TF+ Tala 2,87 ± 0,34 2,81 ± 0,46	Cirurgia < 0,001	TF+ Tala 0,571	Cirurgia 0,017 PT+ Tala 0,001
(RAEISSADAT et al., 2018) STC leve a moderada	PRP duas etapas + Tala vs Tala	Basal 10sem	2,36 ± 0,83 1,83 ± 0,73	0,003	2,54 ± 0,63 1,82 ± 0,42	< 0,001		0,16 0,289#	

(WU, Y. T. et al., 2017) STC leve a moderada *	PRP		Média ± DP		Média ± DP		
	etapa única	Basal	2,40 ± 0,13	< 0.001 (todos)	2,27 ± 0,08	< 0,001 (todos)	0,387
	+	1m	1,53 ± 0,09		1,80 ± 0,09		0,002#
	Tala	3m	1,35 ± 0,05		1,70 ± 0,08		<0,001#
	vs	6m	1,30 ± 0,06		1,62 ± 0,08		0,001#
Tala							

STC - síndrome do túnel do carpo CS – 40 mg de acetato de metilprednisolona; TF - tratamento farmacológico (AINEs, diclofenaco 150 mg/dia por 2 semanas e 1500 µg de vitamina B12 por dia por 6 semanas). *Nestes estudos, o resultado total do escore foi convertido em um escore médio para fins de comparação. #valor de p calculado considerando mudanças de escore, não valor absoluto.

Para o BCTQs, no estudo de Hashim et al. (2020), tanto os grupos de PRP de centrifugação única quanto de centrifugação dupla mostraram reduções nas pontuações do BCTQs em 1,5 e 3 meses em comparação com o pré-tratamento ($p < 0,03$), indicando redução da gravidade dos sintomas. Resultados semelhantes foram observados em Senna et al. (2019), com melhora clínica no grupo de PRP após 1 e 3 meses ($p < 0,001$), e em Eltabl et al. (2020) com resultados positivos após 6 meses ($p < 0,001$). Gado et al. (2020) também relataram redução gradual dos sintomas para o grupo de PRP combinado com talas de punho ao longo do tempo, com melhoras após 1 e 3 meses do tratamento ($p < 0,001$). Da mesma forma, Raeissadat et al. (2018) identificaram melhora nas pontuações para os participantes que receberam PRP com talas de punho após 10 semanas ($p < 0,001$). Wu et al. (2017), que examinaram o tratamento de PRP com as talas de punho, encontraram resultados positivos em todos os meses de acompanhamento (1 mês, 3 meses e 6 meses) com $p < 0,001$. Esses resultados destacam a eficácia do tratamento com PRP, seja sozinho ou em combinação com outras terapias, na redução da gravidade dos sintomas clínicos de neuropatia associada a síndrome do túnel do carpo.

Em relação ao BCTQf, que avalia o estado funcional, os resultados dos participantes que receberam PRP foram promissores. No estudo conduzido por Hashim et al. (2020), o tratamento com PRP em ambos os grupos de centrifugação única e dupla induziu reduções nas pontuações em todos os pontos de avaliação, até 3 meses após o tratamento ($p < 0,03$). Da mesma forma, no estudo de Senna et al. (2019), os resultados mostraram a eficácia do PRP na melhora do estado funcional avaliado por BCTQf ($p < 0,001$) nos acompanhamentos de 1 mês e 3 meses. Gado et al. (2020) também relataram a eficácia do PRP combinado com talas de punho na redução do BCTQf ($p < 0,001$) nos tempos de 1 mês e 3 meses. Raeissadat et al. (2018) encontraram melhoras funcionais para os participantes que receberam PRP combinado com talas de punho na décima semana de avaliação ($p < 0,003$). Finalmente, o estudo de Eltabl et al. (2020) demonstrou a eficácia do uso de PRP na melhora do estado funcional na avaliação de 6 meses ($p < 0,001$), enquanto Wu et al., 2017, mostrou a eficácia do PRP combinado com talas de punho nos tempos de 1 mês, 3 meses e 6 meses ($p < 0,001$). Esses resultados demonstram que o PRP é capaz de induzir melhora no estado funcional para os participantes com neuropatia associada a síndrome do túnel do carpo.

Os estudos que investigaram a gravidade dos sintomas e o estado funcional na

síndrome do túnel do carpo utilizando o questionário BCTQ como desfecho secundário, também compararam a eficácia do PRP com outras abordagens terapêuticas. Nos estudos de Hashim et al. (2020) e Senna et al. (2019), o tratamento com PRP foi comparado à injeção de acetato de metilprednisolona. Hashim et al. (2020) demonstraram que os grupos tratados com PRP, de centrifugação única ou dupla, foram superiores ao grupo metilprednisolona tanto no BCTQs (1,5 meses, $p = 0,005$; 3 meses, $p < 0,0001$) quanto no BCTQf (1,5 meses, $p = 0,019$; 3 meses, $p < 0,0001$), após 1,5 e 3 meses dos tratamentos. No estudo de Senna et al. (2019) o grupo PRP foi superior ao grupo que recebeu injeção de corticosteroides, tanto para gravidade dos sintomas (BCTQs, 3 meses, $p = 0,007$) quanto para estado funcional (BCTQf, 3 meses, $p = 0,002$) no terceiro mês de acompanhamento. Os resultados sugerem que o tratamento com PRP resultou em melhora superior na gravidade dos sintomas e no estado funcional em comparação com o uso de corticosteroides, independentemente do protocolo de preparação de PRP. Nos estudos conduzidos por Gado et al. (2020), Raeissadat et al. (2018) e Wu et al. (2017), o tratamento combinado de PRP e talas de punho foi comparado ao tratamento com talas de punho. Gado et al. (2020), demonstraram que no grupo tratado com PRP combinado os benefícios do tratamento foram superiores aos observados no grupo talas de punho, tanto para o parâmetro BCTQs (3 meses, $p = 0,015$) quanto para BCTQf (3 meses, $p < 0,001$), por até 3 meses após o tratamento. Wu et al. (2017), demonstraram que, exceto pela pontuação de BCTQs no primeiro mês, houve melhora superior no grupo tratado com PRP em todas as avaliações de acompanhamento (1, 3 e 6 meses), tanto para BCTQs (3 meses, $p = 0,017$; 6 meses, $p = 0,045$) quanto para BCTQf (1 mês, $p = 0,002$; 3 meses, $p = 0,017$; 6 meses, $p = 0,045$), em relação ao grupo tratado apenas com talas de punho.

Por outro lado, no estudo de Raeissadat et al. (2018), que avaliou os participantes após 10 semanas de tratamento, não foram identificadas diferenças na redução das pontuações ao comparar os grupos que receberam PRP combinado com aqueles que usaram apenas talas de punho, nos questionários BCTQs e BCTQf. Finalmente, o estudo de Eltabl et al. (2020) comparou o grupo que recebeu PRP com outros dois grupos: o grupo tratado com talas de punho em associação com diclofenaco e vitamina B12, e o grupo que foi submetido à cirurgia. Após 6 meses das intervenções, quando comparado ao grupo de talas de punho, o grupo tratado com PRP foi superior ($p = 0,001$) tanto nas pontuações de BCTQs quanto de BCTQf. Na

comparação dos grupos PRP versus cirurgia, não houve diferença quanto aos efeitos de melhora de gravidade dos sintomas, entretanto a melhora funcional foi mais pronunciada nos pacientes submetidos à cirurgia ($p = 0,017$). Esses resultados destacam o potencial do PRP como alternativa eficaz e menos invasiva para o tratamento da síndrome do túnel do carpo.

Os estudos analisados sugerem que o tratamento com PRP é opção terapêutica capaz de melhorar a gravidade dos sintomas e o estado funcional em pacientes com síndrome do túnel do carpo, com eficácia geralmente superior à de outras abordagens terapêuticas consolidadas, como corticosteroides, talas de punho e até mesmo a cirurgia.

4.5.2 Testes eletrofisiológicos

Análises eletrofisiológicas também foram empregadas como medidas secundárias para avaliar a eficácia do PRP no tratamento da dor neuropática em participantes com síndrome do túnel do carpo. Nestes estudos, o impacto do PRP na integridade e função dos nervos periféricos foi investigado, com foco no nervo mediano. Os parâmetros mais frequentemente utilizados incluíram a LMD (Tabela 7) em milissegundos (ms), que mede a condução nervosa motora, seguida pela LPS (Tabela 8) em ms, que avalia a condução nervosa sensorial, e a VCNS (Tabela 9) em metros por segundo (m/s), medindo a velocidade da condução do estímulo sensorial nos nervos periféricos. Prolongamentos no tempo de LMD e LPS e redução da VCNS podem indicar alterações na condução nervosa.

Tabela 7 – Descrição dos estudos baseados no desfecho secundário latência motora distal (LMD)

Autor, ano, doença	Método	Acompanhamento	Intervenção (In)		Comparação (Com)		p (In x Com)
			Média ± DP	p (Baseline - meses)	Média ± DP	p (Com)	
(HASHIM et al., 2020) STC leve a moderada	PRP etapa única vs CS	Basal	5 ± 1,12	< 0,03 (todos)	5,05 ± 1,19	0,58	< 0,001
		1,5m	3,25 ± 0,79		4,85 ± 1,27		
		3m	2,3 ± 0,86		3,65 ± 0,93	< 0,003	
	PRP duas etapas vs CS	Basal	4,79 ± 1,4	< 0,03 (todos)			0,012
		1,5m	4 ± 1,29				0,001
		3m	2,58 ± 1,17				
(GADO; EL-BANNA, 2020) STC leve a moderada	PRP duas etapas + Tala vs Tala	Basal	4,97 ± 0,32	0,028	4,80 ± 0,36	0,050	0,530#
		1m	4,71 ± 0,32		4,54 ± 0,35		
		3m	4,67 ± 0,31		4,52 ± 0,34		
(SENNÄ; SHAAT; ALI, 2019) STC leve a moderada	PRP duas etapas vs CS	Basal	4,9 ± 0,9	< 0,001 (todos)	5,0 ± 0,7	< 0,001 (todos)	0,613
		1m	4,5 ± 0,6		4,6 ± 0,6		0,342
		3m	4,4 ± 0,6		4,5 ± 0,8		0,559
(ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020) STC leve a moderada	PRP etapa única vs Cirurgia vs TF+ Tala	Basal	5,47 ± 0,58	< 0,001	Cirurgia	TF+Tala	Cirurgia
		6m	3,86 ± 0,379		5,6 ± 0,49	5,41 ± 0,49	< 0,001
					3,73 ± 0,59	5,32 ± 0,59	0,001
(WU, Y. T. et al., 2017) STC leve a moderada	PRP etapa única + Tala vs Tala	Basal	Média ± DP		Média ± DP		
		1m	5,66 ± 0,27		5,21 ± 0,23		0,215
		3m	5,28 ± 0,23	<0,001	4,96 ± 0,22	0,041	0,199#
		6m	5,26 ± 0,25	0,006	4,98 ± 0,22	0,016	0,157#
			5,18 ± 0,26	0,001	4,74 ± 0,19	<0,001	0,934#

STC - síndrome do túnel do carpo; CS – 40mg de acetato de metilprednisolona TF - tratamento farmacológico (AINEs, diclofenaco 150 mg/dia por 2 semanas e 1500 µg de vitamina B12 por dia por 6 semanas). #valor de p calculado considerando mudanças de escore, não valor absoluto.

Tabela 8 – Descrição dos estudos baseados no desfecho secundário latência de pico sensorial (LPS)

Autor, ano, doença	Método	Acompanhamento	Intervenção (In)		Comparação (Com)				
			Média ± DP	p (Basal - meses)	Média ± DP	p (Com)		p (In x Com)	
(HASHIM et al., 2020) STC leve a moderada	PRP etapa única vs CS	Basal 1,5m 3m	4,99 ± 104 4,11 ± 0,82 3,7 ± 0,38	< 0,03 (todos)	4,58 ± 0,49 4,53 ± 0,54 4,14 ± 0,44	0,23 0,2		0,07	
	PRP duas etapas vs CS	Basal 1,5m 3m	4,6 ± 0,61 4,18 ± 0,57 3,55 ± 0,31	< 0,03 (todos)				0,23	
(SENNA; SHAAT; ALI, 2019) STC leve a moderada	PRP duas etapas vs CS	Basal 1m 3m	5,2 ± 0,5 4,2 ± 0,8 3,8 ± 0,8	< 0,001 (todos)	4,9 ± 0,5 4,1 ± 0,6 4,1 ± 0,7	< 0,001 (todos)		0,068 0,537 0,037	
(ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020) STC leve a moderada	PRP etapa única vs Cirurgia vs TF+ Tala	Basal 6m	5,1 ± 0,96 2,95 ± 0,56	< 0,001	Cirurgia 5,24 ± 0,885 2,93 ± 0,56	TF+ Tala 5,52 ± 0,87 5,46 ± 0,99	Cirurgia < 0,001	TF+ Tala 0,083	Cirurgia 0,196 TF+ Tala <0,001

STC - síndrome do túnel do carpo; CS – 40mg de acetato de metilprednisolona; TF - tratamento farmacológico (AINEs, diclofenaco 150 mg/dia por 2 semanas e 1500 µg de vitamina B12 por dia por 6 semanas). #valor de p calculado considerando mudanças de escore, não valor absoluto.

Tabela 9 – Descrição dos estudos baseados no desfecho secundário velocidade de condução nervosa sensorial (VCNS)

Autor, ano, doença	Método	Acompanhamento	Intervenção (In)		Comparação (Com)		p (In x Com)
			Média ± DP	p (Basal - meses)	Média ± DP	p (Com)	
(GADO; EL-BANNA, 2020) STC leve a moderada	PRP duas etapas + Tala vs Tala	Basal	32,83 ± 3.50		33,32 ± 3,35		
		1m	34,28 ± 3.36	0,365	34,85 ± 3,34	0,323	0562#
		3m	34,73 ± 3.23	0,182	35,32 ± 3,32	0,149	0,845#
(SENNÁ; SHAAT; ALI, 2019) STC leve a moderada	PRP duas etapas vs CS	Basal	32,2 ± 1.9	< 0,001	31,4 ± 2,2	< 0,001	0,080
		1m	34,9 ± 2.5	(todos)	34,2 ± 2,5	(todos)	0,205
		3m	35,7 ± 3.6		34,3 ± 2,8		0,049
(WU, Y. T. et al., 2017) STC leve a moderada	PRP etapa única + Tala vs Tala	Basal	Média ± DP		Média ± DP		
		1m	30,18 ± 1.29	<0,001	32,35±1,10	<0,001	0,205
		3m	32,45 ± 1.25	(todos)	34,74±1,21	(todos)	0,779#
		6m	32,82 ± 1.27		35,05±1,28		0,917#
			33,92 ± 1.34		36,17±1,34		0,925#

STC - síndrome do túnel do carpo; CS – 40mg de acetato de metilprednisolona. #valor de p calculado considerando mudanças de escore, não valor absoluto.

Como evidenciado nas Tabelas 7, 8 e 9, de maneira geral, os grupos submetidos ao tratamento com PRP mostraram melhoras em todas as medidas de LMD, LPS e VCNS nas avaliações de acompanhamento em comparação com as medidas pré-tratamento ($p < 0,05$), exceto no estudo de Gado et al. (2020) para VCNS (ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020; GADO; EL-BANNA, 2020; HASHIM et al., 2020; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; WU, Y. T. et al., 2017).

Senna et al. (2019), avaliaram os efeitos do tratamento com PRP sobre medidas eletrofisiológicas do nervo mediano em participantes com síndrome do túnel do carpo, e observaram que o tratamento com PRP melhorou os parâmetros de LMD, LPS e VCNS no primeiro e terceiro mês após o tratamento ($p < 0,001$). Da mesma forma, o estudo de Hashim et al. (2020), que investigou dois protocolos de preparação de PRP com centrifugação de um ciclo e dois ciclos, mostrou que ambos os grupos de PRP melhoram os parâmetros de LMD e LPS em 1,5 e 3 meses, quando comparados aos valores pré-tratamento ($p < 0,03$). Eltabl et al. (2020) também mostraram que os participantes no grupo PRP exibiram melhoras nos parâmetros LMD e LPS ($p < 0,001$) 6 meses após o tratamento.

Os estudos conduzidos por Gado et al. (2020) e Wu et al. (2017), avaliaram os parâmetros eletrofisiológicos LMD e VCNS em participantes tratados com PRP combinado com talas de punho. Wu et al. (2017) mostraram melhora em todos os tempos de acompanhamento, (um, três e seis meses), tanto para LMD quanto para VCNS ($p < 0,001$). No entanto, Gado et al. (2020) observaram melhora apenas para o parâmetro LMD no primeiro ($p = 0,028$) e terceiro mês ($p = 0,012$) após o tratamento, mas não para o parâmetro VCNS.

Ainda analisando medidas eletrofisiológicas de nervos periféricos, os estudos também investigaram a eficácia do PRP em participantes com síndrome do túnel do carpo de forma comparativa com outras abordagens terapêuticas. Ao avaliar o parâmetro LMD, que mede a condução nervosa motora, não foram observadas diferenças estatísticas ao comparar o grupo de participantes que usaram exclusivamente talas de punho com o grupo tratado com injeção de PRP combinada com talas de punho em, tanto no primeiro quanto no terceiro mês após o tratamento (GADO; EL-BANNA, 2020). Este resultado foi corroborado por Wu et al., 2017, que conduziu um estudo com os mesmos grupos ativos e avaliou LMD com acompanhamento de 6 meses.

Senna et al. (2019) não encontraram diferença nos valores de LMD ao

comparar o uso de PRP com o uso de acetato de metilprednisolona nos tempos de 1 e 3 meses após os tratamentos. Por outro lado, o estudo de Hashim et al. (2020) apresentou resultados diferentes, pois demonstrou melhora superior no LMD nos grupos tratados com PRP, tanto com centrifugação de uma etapa quanto de duas etapas, em comparação com o grupo tratado com corticosteroides, nos tempos de 1,5 e 3 meses de acompanhamento (1,5 meses, $p < 0,001$; 3 meses, $p < 0,001$). Finalmente, ainda analisando o parâmetro eletrofisiológico LMD, o estudo de Eltabl et al. (2020) revelou que o PRP induziu efeito superior ao tratamento farmacológico combinado com talas de punho após 6 meses de acompanhamento ($p = 0,001$), embora não tenha mostrado diferença de efeito quando comparado ao procedimento cirúrgico. Em relação aos desfechos LPS e VCNS, que são parâmetros de condução nervosa sensorial nos nervos periféricos, a maioria dos estudos não encontrou diferenças entre os grupos, sugerindo que o PRP provavelmente não oferece vantagens sobre outras abordagens terapêuticas nesses parâmetros. No entanto, é importante destacar que houve uma exceção, o estudo de Senna et al. (2019), que demonstrou a superioridade do PRP em comparação ao acetato de metilprednisolona na avaliação dos parâmetros LPS ($p = 0,037$) e VCNS ($p = 0,049$).

4.5.3 Efeito da AST do nervo mediano

AST representa a área de secção transversal do nervo mediano, e é medida importante para avaliar a integridade do nervo mediano em portadores de síndrome do túnel do carpo. AST foi avaliada em três estudos: Gado et al. (2020), Senna et al. (2019) e Wu et al. (2017) (Tabela 10). Todos esses estudos realizaram medições da AST do nervo mediano na entrada proximal do túnel do carpo, usando o osso pisiforme como ponto de referência (GADO; EL-BANNA, 2020; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; WU, Y. T. et al., 2017).

Tabela 10 – Descrição dos estudos baseados no desfecho secundário de área de secção transversal (AST) do nervo mediano

Autor, ano, doença	Método	Acompanhamento	Intervenção (In)		Comparação (Com)		p (In x Com)
			Média ± DP	p (Basal - meses)	Média ± DP	p (Com)	
(GADO; EL-BANNA, 2020) STC leve a moderada	PRP duas etapas + Tala vs Tala	Basal	13,60 ± 0,67	0,020 < 0,001	13,34 ± 0,71	0,047 < 0,001	0,195# 0,004#
		1m	12,03 ± 0,94		12,32 ± 0,84		
		3m	11,60 ± 0,93		12,08 ± 0,81		
(SENNÁ; SHAAT; ALI, 2019) STC leve a moderada	PRP duas etapas vs CS	Basal	13,6 ± 1,2	< 0,001 (todos)	13,2 ± 1,3	< 0,001 (todos)	0,215 0,414 0,340
		1m	10,9 ± 1,3		11,2 ± 1,6		
		3m	10,6 ± 1,4		10,9 ± 1,7		
(WU, Y. T. et al., 2017) STC leve a moderada	PRP etapa única + Tala vs Tala	Basal	Média ± DP	<0,001 (todos)	Média ± DP	<0,001 (todos)	0,343 0,004# 0,003# 0,004#
		1m	14,01 ± 0,82		12,91 ± 0,81		
		3m	11,86 ± 0,76		11,72 ± 0,81		
		6m	11,35 ± 0,74		11,23 ± 0,72		
			10,93 ± 0,75		10,87 ± 0,76		

STC - síndrome do túnel do carpo; CS – 40 mg de acetato de metilprednisolona. #valor de p calculado considerando mudanças de escore, não valor absoluto.

Os efeitos do PRP sobre a AST do nervo mediano foram investigados comparando os valores pós-tratamento com as medições pré-tratamento. Conforme apresentado na Tabela 10, houve melhora em todas as medições da AST do nervo mediano nos grupos tratados com PRP. No estudo de Senna et al. (2019), que avaliou exclusivamente o tratamento com PRP, houve melhora no primeiro e terceiro meses de acompanhamento em comparação com o pré-tratamento ($p < 0,001$). Da mesma forma, houve melhora nas medições da AST do nervo mediano quando o tratamento com PRP foi combinado com talas de punho, no primeiro mês ($p = 0,020$) e no terceiro mês ($p < 0,001$) de acompanhamento (GADO; EL-BANNA, 2020), e após o sexto mês de acompanhamento ($p < 0,001$) no estudo de Wu et al. (2017) na síndrome do túnel do carpo.

Os estudos que avaliaram as medições da AST como desfecho secundário também compararam a eficácia do PRP com outras abordagens terapêuticas. Ao comparar o grupo de participantes que usou exclusivamente talas de punho com o grupo tratado com PRP combinada com talas de punho, efeito adicional do PRP foi observado com efeito superior no grupo tratado com PRP desde o primeiro mês até o sexto mês de acompanhamento ($p < 0,004$) (WU, Y. T. et al., 2017). Da mesma forma, no estudo de Gado et al. (2020), o efeito do PRP associado a talas de punho foi superior ao uso exclusivo de talas de punho no terceiro mês de avaliação ($p = 0,004$).

Em contraste, no estudo de Senna et al. (2019), que comparou o tratamento com PRP com a injeção de acetato de metilprednisolona, houve efeito semelhante em ambos os grupos, indicando que ambas as abordagens foram igualmente eficazes na melhora da área de secção transversal do nervo mediano.

4.6 Efeitos adversos

Dentre os 12 estudos incluídos nesta revisão, 8 forneceram informações sobre efeitos adversos, e observou-se que nenhum deles relatou efeitos adversos graves em pacientes tratados com PRP (GADO; EL-BANNA, 2020; HASSANIEN et al., 2020; MALAHIAS, M. A. et al., 2018; RAEISSADAT et al., 2018; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; UZDU et al., 2021; WU, Y. T. et al., 2017; XU, Z. et al., 2021). Alguns efeitos adversos leves foram relatados, como coceira, dor, parestesia e sensação de queimação (HASSANIEN et al., 2020; RAEISSADAT et al., 2018; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; UZDU et al., 2021). No entanto, esses efeitos foram facilmente controlados com a

aplicação de gelo local ou o uso de paracetamol e vitamina B. Em outros 4 estudos, não foram mencionadas informações sobre efeitos adversos dos tratamentos (ANJAYANI et al., 2014; BOZKURT et al., 2022; ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020; HASHIM et al., 2020).

5 DISCUSSÃO

Embora o tratamento da dor neuropática tenha avançado nos últimos anos, com foco em abordagens farmacológicas (BARON; BINDER; WASNER, 2010; BERNATONIENE et al., 2023), essa condição ainda representa um desafio significativo para a saúde pública (ROSENBERGER et al., 2020). Não apenas problemas frequentes de baixa eficácia, mas também efeitos indesejados persistentes que comprometem a qualidade de vida, tornam a relação custo-benefício da farmacoterapia desfavorável para o paciente, reduzindo sua adesão ao tratamento (FINNERUP et al., 2015; MOISSET; BOUHASSIRA; ATTAL, 2021). Nesse cenário, a medicina regenerativa tem se mostrado promissora como estratégia terapêutica neuroregenerativa para o tratamento da dor neuropática (BUCHHEIT et al., 2020). Entre as abordagens com potencial neuroregenerativo investigadas, o PRP tem sido considerado de grande potencial, em função dos resultados clínicos. As terapias com PRP têm sido usadas por mais de 30 anos na medicina regenerativa e têm despertado crescente interesse em diferentes áreas médicas (EVERTS, P. et al., 2020). Atualmente, são vistas como opções de tratamento devido aos benefícios clínicos relatados por pacientes com diversas condições clínicas, inclusive dor neuropática (REF; BELK et al., 2021; FILARDO et al., 2018; XUAN et al., 2020).

Na presente revisão sistemática, foram incluídos 12 estudos, elegíveis dentro de critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, que avaliaram a eficácia analgésica do PRP para o tratamento da dor neuropática em participantes com diferentes condições de neuropatia. A maioria dos estudos clínicos randomizados focou no uso de infusões de PRP guiadas por ultrassom para tratar pacientes com síndrome do túnel do carpo leve a moderada, a neuropatia por compressão mais comum, que decorre da compressão do nervo mediano ao passar pelo túnel do carpo (WIPPERMAN; GOERL, 2016). Os outros tipos de neuropatia avaliados nos estudos foram: ombro doloroso do hemiplégico (UZDU et al., 2021), neuropatia hansênica (ANJAYANI et al., 2014), neuropatia periférica diabética dolorosa (HASSANIEN et al., 2020) e radiculopatia lombar por hérnia de disco (XU, Z. et al., 2021). No geral, a análise dos estudos clínicos incluídos nesta revisão indica que o tratamento com PRP é eficaz no alívio da dor em pacientes com neuropatia decorrente de síndrome do túnel do carpo leve a moderada, assim como em outras neuropatias dolorosas, como neuropatia periférica diabética dolorosa e radiculopatia lombar devido à hérnia de

disco. Esse achado está alinhado com a revisão sistemática de Buntragulpoontawee et al. (2021), que destacou o PRP como injetável eficaz para o alívio da dor em neuropatias por aprisionamento (BUNTRAGULPOONTAWEE et al., 2021).

Os ensaios clínicos incluídos nesta revisão sistemática apresentaram resultados positivos do tratamento com PRP para pacientes com síndrome do túnel do carpo leve a moderada. A compressão prolongada do nervo mediano e a isquemia dentro do túnel do carpo podem levar a danos permanentes e inflamação asséptica. Sem tratamento adequado, os sintomas de síndrome do túnel do carpo podem piorar com o tempo (PADUA et al., 2016).

Na presente revisão sistemática, o tratamento com PRP demonstrou eficácia analgésica em pacientes com síndrome do túnel do carpo de leve a moderada. A aplicação local de PRP resultou na redução da intensidade da dor, conforme avaliada pela escala EVA comparado ao pré-tratamento. Esse efeito analgésico foi observado tanto quando o PRP foi utilizado isoladamente quanto em combinação com talas de punho, em estudos com tempo de avaliação de até 6 meses. Embora a maioria dos estudos tenha demonstrado eficácia analgésica do PRP, um em específico conduzido por Malahias et al. (2018) não encontrou diferenças estatísticas entre o grupo tratado com PRP e o grupo placebo avaliados no período de 3 meses. Os autores sugeriram que esse resultado pode ser explicado pelo efeito analgésico do placebo, que é bem descrito e representa uma das limitações de estudos clínicos de dor (MALAHIAS, M. A. et al., 2018).

Esses achados são consistentes com outra revisão sistemática que avaliou o uso de injeções de PRP guiadas por ultrassom para o tratamento de pacientes com síndrome do túnel do carpo, a qual revelou que todos os estudos demonstraram eficácia analgésica até o sexto mês de avaliação, apresentando redução no escore de dor avaliado pela EVA em comparação com os valores iniciais (MALAHIAS, M.-A. et al., 2019). Portanto, baseado nessas evidências, parece haver um suporte sólido para o uso do PRP como opção de tratamento eficaz para aliviar a dor associada à síndrome do túnel do carpo. No entanto, é importante considerar o papel do efeito placebo em estudos futuros.

Tratamentos convencionais, como fármacos corticoides e talas de punho, têm mostrado limitações no alívio da dor na síndrome do túnel do carpo (PADUA et al., 2016). Na presente revisão sistemática, ao avaliar a eficácia comparada com outros tratamentos conservadores, a injeção local de PRP mostrou-se superior na maioria

dos estudos em comparação com o tratamento com o corticoide acetato de metilprednisolona e com talas de punho, tanto nas avaliações de 3 quanto de 6 meses. Em consonância com diversas revisões sistemáticas e meta-análises que comparam a terapia com PRP a tratamentos conservadores. Uma dessas revisões, direcionada ao uso de PRP no tratamento não cirúrgico de casos leves a moderados de síndrome do túnel do carpo, avaliada até o sexto mês, mostrou que os níveis de dor foram mais baixos após a injeção de PRP em comparação com o controle (corticosteroide e talas de punho), com pontuações EVA reduzidos aos 3 meses após a intervenção (DAVEY et al., 2021).

Resultado semelhante foi obtido por outra revisão sistemática e meta-análise que comparou o PRP com outros tratamentos conservadores para pacientes com síndrome do túnel do carpo, demonstrando que a injeção local de PRP é mais eficaz do que outros tratamentos conservadores em termos de eficácia no alívio da dor no tempo de acompanhamento de 3 meses (JIANG et al., 2022). Essa convergência de evidências sugere fortemente que o PRP pode ser opção de tratamento mais eficaz em comparação com os tratamentos conservadores tradicionais para pacientes com síndrome do túnel do carpo, proporcionando alívio da dor em curto prazo de forma mais consistente.

Revisão sistemática e meta-análise mais recente investigou o uso de injeções de PRP guiadas por ultrassom para o tratamento de tendinopatias, incluindo estudos sobre síndrome do túnel do carpo. Essa análise evidenciou redução nos escores EVA aos 3 e aos 6 meses, comparado ao controle (corticosteroide, talas de punho, placebo). No entanto, é importante ressaltar que a certeza da evidência dessas comparações foi classificada como baixa ou muito baixa, devido ao risco de viés (MASIELLO et al., 2023).

Por fim, outra revisão sistemática e meta-análise comparou a eficácia de corticosteroides, dextrose a 5% (D5W) e injeções de PRP para o tratamento da síndrome do túnel do carpo em um período de 6 meses. Os resultados deste estudo sugeriram que a injeção de PRP tinha maior probabilidade de reduzir a dor. Concluindo que a injeção de PRP é o tratamento mais recomendado entre as opções de injeção de corticosteroide, D5W e PRP (GAO et al., 2023).

Em suma, evidências recentes de revisões sistemáticas e meta-análises indicam que as injeções de PRP são promissoras no tratamento da síndrome do túnel do carpo. No entanto, é importante reconhecer que a certeza dessas evidências pode

ser limitada devido ao risco de viés. Apesar disso, há tendência geral indicando que a injeção de PRP pode oferecer alívio da dor superiores em relação a outras opções de tratamento ao longo de um período de 6 meses. Embora mais pesquisas sejam necessárias para confirmar esses achados e avaliar adequadamente a eficácia a longo prazo do PRP no tratamento da síndrome do túnel do carpo, as evidências atuais sugerem que a injeção de PRP pode ser opção terapêutica valiosa para pacientes que buscam alívio dos sintomas associados a esta condição.

Na presente revisão sistemática, além da síndrome do túnel do carpo, 4 estudos investigaram os efeitos do PRP na intensidade da dor em pacientes com outras condições de neuropatias dolorosas. A neuropatia dolorosa diabética, uma complicação grave do diabetes, foi examinada em um desses estudos. Nessa condição, o estresse oxidativo e as flutuações metabólicas decorrentes da hiperglicemia são responsáveis por danos neurais, desencadeando um ambiente inflamatório que sensibiliza tanto neurônios danificados quanto intactos, resultando em dor persistente (LEME et al., 2022). Os participantes com neuropatia dolorosa diabética foram submetidos a um tratamento combinado de PRP e protocolo médico, incluindo controle glicêmico, complexo de vitamina B, ácido alfa-lipoico, inibidores seletivos da recaptção de serotonina e pregabalina. Em contraste, outro grupo recebeu apenas o tratamento médico convencional. O grupo tratado com PRP mostrou reduções na escala de dor, já evidentes ao final do primeiro mês e mantidas ao longo dos 6 meses de estudo. Este é o único ensaio clínico até o momento a investigar a injeção de PRP como abordagem terapêutica inovadora para a dor neuropática diabética.

Um estudo de caso realizado em 2022 por Leme et al. do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) relatou o tratamento bem-sucedido de úlceras de pé diabético e alívio da dor utilizando PRP em gel, obtido pela adição de soro autólogo de trombina. O paciente, um homem de 68 anos com diabetes mellitus tipo 2, recebeu uma aplicação semanal de PRP, totalizando 8 sessões. Seu escore de dor na escala EVA diminuiu de 10/10 para 2/10 já na terceira semana, alcançando remissão completa (0/10). O acompanhamento ambulatorial do paciente ao longo de 3 anos não registrou recidiva (LEME et al., 2022). Esses resultados destacam o potencial do PRP como intervenção terapêutica promissora no tratamento da dor neuropática diabética e de suas complicações, oferecendo nova perspectiva para o manejo clínico dessa condição desafiadora. No entanto, são necessários mais

estudos clínicos controlados para validar sua eficácia e determinar a extensão de seu benefício em ampla gama de pacientes com neuropatia diabética.

Na presente revisão sistemática, também foi investigada a neuropatia hansênica, uma condição que afeta os nervos periféricos devido à infecção pelo *Mycobacterium leprae* (ANJAYANI et al., 2014). O estudo analisou a eficácia da injeção perineural de PRP na percepção da dor, utilizando a escala EVA como métrica. Os resultados revelaram que a injeção de PRP foi capaz de melhorar a percepção da dor dos participantes avaliados na segunda semana após o tratamento. Notavelmente, enquanto o grupo que recebeu PRP demonstrou melhora no EVA, o grupo placebo não apresentou alterações. No entanto, é importante observar que a literatura atual não fornece estudos adicionais que explorem os efeitos da terapia com PRP na sensação dolorosa em neuropatia hansênica. Esses achados ressaltam a necessidade de mais pesquisas para entender completamente o potencial terapêutico do PRP nessa condição específica.

A radiculopatia lombar é uma condição incapacitante caracterizada pela dor que se irradia para as extremidades inferiores ao longo da distribuição de uma raiz nervosa, frequentemente descrita como afiada, elétrica ou de queimação (SARAF et al., 2023). Os tratamentos comuns incluem neurocirurgia ou esteroides epidurais lombares guiados para alívio da dor (LE, V.-T.; NGUYEN DAO; NGUYEN, 2023). Na presente revisão sistemática, investigou-se o efeito do PRP na radiculopatia lombar devido à hérnia de disco ao longo de um ano. Observou-se redução nos escores de dor pela escala EVA já a partir de 1 mês de acompanhamento, mantendo-se esse efeito por até 12 meses. O alívio da dor também foi alcançado com o uso do corticoide betametasona, embora não tenha havido comparação direta entre os tratamentos.

Um estudo comparativo entre injeções de acetato de metilprednisolona e PRP demonstrou melhora na escala de dor EVA nos participantes com radiculopatia lombar discogênica em todos os períodos de acompanhamento (1, 3 e 6 meses). Contudo, houve diferença na eficácia entre os grupos em momentos diferentes, com melhores resultados no grupo de corticosteroides em 1 mês e no grupo PRP em 6 meses, sugerindo que, embora ambos proporcionem alívio da dor até 3 meses, a eficácia sustentada por 6 meses foi observada apenas com PRP (SARAF et al., 2023).

Outros estudos também destacam a eficácia do PRP no alívio da dor em pacientes com radiculopatia lombar, com efeitos sustentados por até 12 meses em alguns casos. No entanto, é importante notar que alguns estudos carecem de rigoroso

design de pesquisa. Bise et al. (2020), por exemplo, conduziram um ensaio clínico não randomizado, onde pacientes com dor radicular lombar persistente foram avaliados prospectivamente quanto à dor usando a escala numérica de avaliação (NRS), e os pacientes que receberam injeções de PRP relataram redução da dor com efeitos sustentados por um período de 6 semanas sem complicações (BISE et al., 2020). O estudo prospectivo de Le et al. (2023) mostrou que pacientes com radiculopatia lombar devido a hérnia de disco lombar receberam uma única injeção de PRP e observaram melhora sustentada na escala EVA ao longo de um período de 12 meses sem complicações associadas (LE, V.-T.; NGUYEN DAO; NGUYEN, 2023). Por fim, um estudo piloto duplo-cego randomizado comparou os resultados da escala EVA de corticoide e PRP em pacientes com dor predominantemente radicular causada por prolapso do disco intervertebral lombar. O grupo PRP não apresentou melhora superior ao grupo de corticoide inicialmente em 1 semana, mas apresentou melhora superior na avaliação de 6 semanas. O estudo observou melhora em 56% e 30% dos participantes do grupo PRP aos 6 meses e 1 ano, respectivamente, porém não houve comparação estatística entre os dois grupos (GUPTA et al., 2024). Embora o uso do PRP tenha mostrado eficácia no alívio da dor em curto prazo, os estudos destacam resultados variáveis em relação à sua eficácia a longo prazo. Ainda que tanto as injeções de corticosteroides quanto as de PRP tenham demonstrado benefícios no tratamento da radiculopatia lombar, evidências emergentes sugerem que o PRP pode oferecer eficácia a longo prazo superior, especialmente em relação à sustentação dos efeitos analgésicos. No entanto, mais pesquisas, especialmente ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, são necessárias para confirmar essas conclusões.

O AVC é uma condição neurológica incapacitante, com a dor hemiplégica sendo uma das apresentações mais comuns, afetando até 84% dos sobreviventes de AVC. Na presente revisão sistemática, apenas um estudo examinou os efeitos do PRP na dor no ombro decorrente de hemiplegia pós-AVC (WILSON; CHAE, 2015). No estudo, o grupo que recebeu tratamento com PRP foi comparado a um grupo controle que recebeu solução salina como placebo, e não foram encontradas diferenças entre os grupos nos tempos de avaliação indicando que as injeções de PRP não demonstraram superioridade analgésica sobre o placebo. Os autores atribuíram o resultado ao uso de técnicas de reabilitação, que incluíram medidas preventivas para a dor, como posicionamento adequado, e fisioterapia supervisionada, que foram aplicadas a todos os participantes ao longo do estudo (UZDU et al., 2021). Embora esses resultados

representem contribuição importante para o entendimento do potencial terapêutico do PRP no tratamento da dor hemiplégica pós-AVC, é válido ressaltar que este é um estudo inédito, não tendo sido encontrado outro na literatura revisada. Assim, são necessárias mais pesquisas, especialmente estudos com um número maior de pacientes, para confirmar esses achados e entender melhor o papel do PRP no manejo da dor hemiplégica após um AVC. Essa ampliação da investigação é essencial para fornecer base sólida de evidências e orientar decisões clínicas fundamentadas.

Os mecanismos subjacentes aos efeitos analgésicos do PRP ainda não são totalmente compreendidos (BOHREN et al., 2022; BUCHHEIT et al., 2020), mas algumas hipóteses têm sido propostas. Uma delas sugere que, após a aplicação, o PRP pode modificar o microambiente tecidual (EVERTS, P. et al., 2020). Danos nos tecidos, inflamação ou lesão do sistema nervoso podem culminar em dor neuropática crônica (KUFFLER, 2013), muitas vezes associada a inflamação exacerbada tanto no sistema nervoso periférico quanto central, contribuindo para a instalação e perpetuação da dor persistente (ELLIS; BENNETT, 2013). Estudos indicam que diversos agentes inflamatórios desempenham papel decisivo na mediação da dor neuropática (AUSTIN; MOALEM-TAYLOR, 2010; THACKER et al., 2007). A neuroinflamação, resposta inflamatória que afeta tanto o sistema nervoso periférico quanto o central, envolve a ativação de células gliais, como CS, micróglia e astrócitos, além da infiltração de células do sistema imunológico, como plaquetas, macrófagos, neutrófilos, mastócitos e linfócitos T (COSTIGAN et al., 2009; JI, R.-R. et al., 2018). Esse processo de ativação e migração celular para áreas inflamadas acarreta implicações, como sensibilização periférica e central (JI et al., 2018). Mediadores químicos pró-inflamatórios, como citocinas IL-1 β , TNF- α , IL-6, quimiocinas CCL2, CXCL1 e mediadores lipídicos, liberados durante a resposta inflamatória, têm o efeito indesejável de sensibilizar e estimular os nociceptores, seus alvos sinápticos centrais ou ambos (COLLEONI; SACERDOTE, 2010; MEDZHITOV, 2008), promovendo assim plasticidade mal adaptativa a longo prazo, resultando em dor neuropática persistente (ELLIS; BENNETT, 2013; NAVARRO; VIVÓ; VALERO-CABRÉ, 2007).

Logo após o trauma, o plasma rico em plaquetas infiltra-se nos locais da ferida, sendo as plaquetas células cruciais para iniciar o processo de cicatrização, o que eventualmente leva à restauração da função fisiológica normal, associada à eliminação da dor neuropática (KUFFLER, 2013). Contudo, em lesões crônicas, a regeneração tecidual pode ser interrompida durante o estágio inflamatório, resultando

em inflamação patológica e impedindo o início dos estágios avançados de cicatrização de feridas (ZAREI; SOLEIMANINEJAD, 2018). Se não houver inflamação após o trauma, ou se a inflamação for pequena ou muito grande, a cicatrização da ferida e a regeneração dos axônios não ocorrem, o tecido danificado permanece como ferida crônica e os axônios lesionados persistem gerando dor neuropática crônica (KUFFLER, 2013). Durante fase inflamatória prolongada, ocorre produção anormal de citocinas pró-inflamatórias (MULDER; VANDE BERG, 2002), levando a degradação da matriz extracelular devido ao aumento das células inflamatórias, o que, por fim, resulta em maior secreção de metaloproteinases de matriz (MMP) e na perda de fatores de crescimento vitais necessários para a cicatrização adequada de feridas (GUO; DIPIETRO, 2010)

O PRP é reconhecido por conter combinação de fatores de crescimento, incluindo TGF- β , HGF, PDGF, FGF, VEGF, IGF que auxiliam na regeneração nervosa e no alívio da dor (BELK et al., 2021; BOHREN et al., 2022; HASHIM et al., 2020; SÁNCHEZ et al., 2017). Seus efeitos analgésicos são atribuídos à modulação neuroimune, que resulta no controle da neuroinflamação. O PRP atua regulando o balanço de citocinas, pró e anti-inflamatórias, favorecendo as últimas (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 e TGF- β 1) (KUFFLER, 2020, 2023). Estudos demonstraram que o PRP pode alterar a liberação de citocinas/quimiocinas pró-inflamatórias, mediadas por células imunológicas como os monócitos (EL-SHARKAWY et al., 2007a), sugerindo sua capacidade de suprimir a inflamação. Por exemplo, em ratos com neuroinflamação induzida, a aplicação de PRP resultou na diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-18 (JI, L.; JIN; LI, 2023).

Foi observado que os fatores de crescimento liberados pelas plaquetas possuem ação antiinflamatória. Por exemplo, o TGF- β , conhecido por sua atividade antiinflamatória e sua capacidade de inibir a dor neuropática, suprimiu a ativação glial da medula espinhal e a neuroinflamação após lesão nervosa (CHEN, G. et al., 2015; ECHEVERRY et al., 2009). Além disso, um efeito analgésico semelhante foi observado com a terapia genética para aumentar a produção de HGF (NHO et al., 2018), que também foi associado à inibição de fatores pró-inflamatórios, ao aumento de citocinas antiinflamatórias e à atenuação da ativação de células gliais e imunológicas (HUH; JI; CHEN, 2017; NHO et al., 2018). Dessa forma, o PRP pode agir reduzindo o ambiente pró-inflamatório no local da lesão, o que contribui para a redução da sensibilização dos neurônios nociceptivos, frequentemente hiperexcitáveis nos

estados de dor neuropática (BUCHHEIT et al., 2020).

Em adição, o PRP estimula a proliferação e migração das CS, além de induzir a angiogênese (SÁNCHEZ et al., 2017; WANG, S.; LIU; WANG, 2022). O estágio final da cicatrização de feridas, conhecido como fase regenerativa, implica na regeneração dos axônios em associação com as CS em proliferação, seguida pela reinervação de seus alvos originais. Esse estágio é eficaz na eliminação da hiperexcitabilidade dos neurônios nociceptivos e, conseqüentemente, da dor neuropática (KUFFLER, 2013). Um estudo conduzido por Zheng et al., em 2016, avaliou os efeitos modulatórios do PRP sobre as CS utilizando culturas primárias de ratos expostas a diferentes concentrações de PRP. Os resultados indicaram que concentrações de 2,5-20% de PRP estimularam a proliferação e migração das CS, de maneira dose-dependente. Além disso, houve aumento significativo na expressão e secreção de fator de crescimento nervoso e fator neurotrófico derivado de células gliais (ZHENG et al., 2016). O PRP contém alta concentração de fatores de crescimento, que promovem a proliferação e migração de SC (KUFFLER, 2023). Um recente estudo in vitro dos efeitos do PRP nas CS sugere que o PDGF e o fator de IGF-1 podem ser as principais citocinas que afetam a proliferação e migração das SC (PEREIRA; PAXTON; LI, 2020). Esses achados sugerem que o PRP pode exercer efeitos modulatórios positivos, potencialmente desempenhando papel essencial na preservação da saúde das CS após lesões do nervo periférico, facilitando assim o reparo neural e a eliminação da dor neuropática.

O efeito analgésico do PRP está associado à indução de angiogênese (BIR et al., 2011; WANG, S.; LIU; WANG, 2022). Fatores plaquetários, como FGF, TGF- β e VEGF, estimulam as células endoteliais a produzirem novos vasos sanguíneos (EVERTS, P. et al., 2020). Estudos têm demonstrado os efeitos analgésicos do PRP em feridas pós-cirúrgicas e cuidados com a pele, realçando a importância dos aspectos fisiológicos da dor relacionados à lesão vascular e à hipóxia do tecido cutâneo (MOHAMMADI et al., 2017). A angiogênese é um processo complexo que envolve a formação de novos vasos a partir de vasos sanguíneos preexistentes, impulsionada por mecanismos biológicos como migração, proliferação e diferenciação celular. Esses novos vasos são essenciais para restaurar o fluxo sanguíneo, sustentar a atividade metabólica necessária para a reparação e regeneração tecidual, bem como facilitar o fornecimento de oxigênio e nutrientes, e a remoção de subprodutos metabólicos (RA HARA; BASU, 2014). Estudos como o de Bir et al. evidenciaram que

o PRP promove a neovascularização isquêmica, possivelmente através do estímulo à angiogênese, vasculogênese e arteriogênese (BIR et al., 2011).

Os grânulos densos das plaquetas liberam moléculas como ATP e serotonina, desempenhando papéis importantes em diversas funções biológicas (HOLINSTAT, 2017), incluindo a modulação da dor. No entanto, há escassez de estudos investigando seus efeitos específicos na dor neuropática. Os efeitos analgésicos das plaquetas ativadas podem estar relacionados à liberação de 5-HT (EVERTS, P. et al., 2020). Pesquisas recentes têm se concentrado no papel do 5-HT e de seus receptores na modulação de informações nocivas, levando ao desenvolvimento de fármacos como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (PATETSOS; HORJALES-ARAUJO, 2016). No entanto, ainda há necessidade de mais estudos para compreender os mecanismos moleculares por trás dos efeitos moduladores da dor relacionados ao 5-HT derivados do PRP (EVERTS, P. et al., 2020).

Diante do que foi exposto, o PRP emerge como promissora abordagem terapêutica para o tratamento da dor neuropática, destacando-se por seus constituintes plaquetários, especialmente os fatores de crescimento. Mecanismos sugeridos para sua eficácia analgésica incluem a capacidade de modificar o microambiente tecidual após a aplicação, resultando no controle da neuroinflamação, estímulo da proliferação e migração das CS, e indução da angiogênese. Esses efeitos combinados delineiam abordagem terapêutica multifacetada e abrangente no alívio da dor neuropática. Contudo, a compreensão completa dos mecanismos subjacentes e a otimização do uso do PRP como opção terapêutica eficaz requerem pesquisas adicionais.

Na neuropatia STC, os tratamentos conservadores tradicionais como fármacos orais e talas de punho têm limitações no alívio dos sintomas e melhora funcional (PADUA et al., 2016). A imobilização do punho usando órtese geralmente é oferecida a pessoas com achados leves a moderados, mas sua eficácia permanece incerta conforme recente revisão sistemática que avaliou os efeitos nos sintomas ou na função da mão da imobilização com as talas de punho para pessoas com essa condição (KARJALAINEN et al., 2023). Assim como a injeção local de corticosteroide, apesar de sua eficácia comprovada em revisão sistemática recente para os casos leves a moderados da síndrome, o aumento da dosagem é necessário após o terceiro mês para manter suas vantagens sintomáticas e funcionais. Além disso, há falta de clareza sobre a estratégia ideal para o tratamento a longo prazo (KHALIL; AZAM

RATHORE, 2024). Nesse sentido, o PRP vem se destacando, com diversos estudos avaliando seus efeitos na STC leve a moderada. As injeções de PRP têm se mostrado mais custo-efetivas do que as injeções de corticosteroides, tanto do ponto de vista da saúde quanto da sociedade (KLIFTO et al., 2024).

A presente análise indica que o tratamento com PRP induz ainda melhoras na gravidade dos sintomas e no status funcional de participantes com síndrome do túnel do carpo, conforme avaliado pelos questionários BCTQs e BCTQf. Além disso, o PRP demonstrou efeitos superiores em comparação com outras abordagens terapêuticas, como corticosteroides, talas de punho e equiparou-se à cirurgia, tornando-o opção menos invasiva. O tratamento com PRP também mostrou efeitos positivos relacionados à função nervosa, refletidos por melhoras em indicadores eletrofisiológicos da função sensorial, como LPS, VCNS, e função motora, como LMD. A avaliação da condução nervosa é comumente usada para auxiliar no diagnóstico de síndrome do túnel do carpo, detectando condução prejudicada no nervo mediano, com condução normal em outras áreas (WIPPERMAN; GOERL, 2016). Essas medidas também são empregadas como ferramenta para comparar as condições pré-tratamento e pós-tratamento em estudos clínicos de síndrome do túnel do carpo (WANG, L., 2018). Além disso, a AST do nervo mediano pode ser usada para auxiliar no diagnóstico de síndrome do túnel do carpo (WIPPERMAN; GOERL, 2016), permitindo a identificação de lesões ocupando espaço dentro e ao redor do nervo mediano e confirmando anormalidades neste nervo (KANG et al., 2009), além de ser considerada um indicador objetivo (GAO et al., 2023). Na presente análise, os estudos indicam que o tratamento com PRP tem um impacto positivo na AST do nervo mediano em pacientes com síndrome do túnel do carpo, possivelmente devido à redução do inchaço da tenossinovite flexora (ALLAMPALLAM; CHAKRABORTY; ROBINSON, 2000). Esses efeitos benéficos adicionais podem indicar redução na compressão nervosa, o que levaria a melhoras na função neural.

Nos últimos anos, várias revisões sistemáticas e meta-análises avaliaram o uso de PRP no tratamento de pacientes com síndrome do túnel do carpo leve a moderada. De um modo geral, esses estudos apontam que a injeção local de PRP é mais eficaz do que outros tratamentos conservadores no alívio da dor (GAO et al., 2023; JIANG et al., 2022; MALAHIAS, M.-A. et al., 2019) e na melhora dos sintomas e função do punho (DAVEY et al., 2021b; DONG et al., 2020; GAO et al., 2023; JIANG et al., 2022; MALAHIAS, M.-A. et al., 2019), bem como na melhora dos resultados eletrofisiológicos

da função nervosa e na redução do inchaço do nervo mediano (DAVEY et al., 2021; DONG et al., 2020; JIANG et al., 2022).

Os fatores de crescimento liberados pelas plaquetas se ligam à superfície externa da membrana celular da célula alvo por meio de receptores transmembranares, induzindo a ativação de proteínas de sinalização endógenas que, por sua vez, ativam segundos mensageiros intracelulares. Esses segundos mensageiros, por sua vez, induzem várias expressões genéticas intracelulares, incluindo proliferação celular, formação de matriz e síntese de colágeno (WANG, S.; LIU; WANG, 2022).

Em estudos histológicos da síndrome do túnel do carpo, observou-se que os fatores de crescimento liberados pela injeção de PRP ao redor do nervo resultaram em maior resposta mitogênica, aumento na produção de colágeno tipo III e diminuição da produção de colágeno tipo I (JIANG et al., 2022). Por exemplo, o estudo histológico realizado por Allampallam et al. demonstrou que o tratamento com fatores de crescimento resultou em resposta miogênica mais elevada do que nas células de controle, maior estimulação da produção de colágeno tipo III e colágeno α -2, e menor estimulação da produção de colágeno tipo I (ALLAMPALLAM; CHAKRABORTY; ROBINSON, 2000). Além disso, estudos como o de Hirata et al. mostraram que o fator de VEGF, expresso na tenossinovite na STC, está correlacionado com alterações histológicas observadas, incluindo aumento na produção de colágeno tipo III e angiogênese (HIRATA et al., 2004).

Os mecanismos de reparo do PRP no nervo mediano foram investigados por Park et al., que sugeriram que a injeção de PRP no túnel do carpo de coelhos com lesão do nervo mediano induzida por dextrose pode influenciar a remodelação do colágeno e a proliferação vascular no tecido conjuntivo subsinovial do túnel do carpo. (PARK, G.-Y.; KWON, 2014). Outro estudo, como o de Galán et al., sugeriram que o PRP pode estimular a regeneração das artérias endovasculares e trofoblásticas, aumentar o efeito da transferência axoplasmática de fatores tróficos e fornecer nutrientes para a proliferação celular e o crescimento do axônio neural em pacientes com fratura distal do rádio combinada com lesão do nervo mediano (GALÁN et al., 2022).

Esses achados indicam um redirecionamento para reparação tecidual, reversão do inchaço do túnel do carpo causado pelo espessamento tenossinovial comprimindo o nervo mediano, melhora do status de isquemia nervosa e promoção da reparação

do nervo. Essas descobertas sugerem um potencial mecanismo de ação do PRP no tratamento da síndrome do túnel do carpo (JIANG et al., 2022; MALAHIAS, M.-A. et al., 2019).

Além das evidências sobre eficácia e segurança, a consolidação do PRP como abordagem terapêutica para o controle da dor neuropática, quer a padronização do melhor protocolo de preparação e tratamento, considerando que a literatura não tem consenso quanto ao processo ideal de preparação do PRP. Vários fatores, como o tempo e a velocidade de centrifugação, o volume de sangue retirado e reinjetado no corpo, bem como o conteúdo de plaquetas e leucócitos, podem variar substancialmente entre os estudos (EVERTS, P. et al., 2020; LANA et al., 2017; MAUTNER et al., 2015). Essa falta de uniformidade é ainda mais complicada pela disponibilidade de múltiplos sistemas comerciais de preparação de PRP no mercado, cada um com seus procedimentos de coleta e características de preparo (LE, A. D. K. et al., 2018; PACHITO et al., 2020).

Na presente revisão sistemática, os dados referentes aos protocolos de preparação foram inconsistentes, com ensaios clínicos apresentando falhas em detalhar o processo de preparação do PRP, o que dificulta sua reprodução. Além disso, os estudos forneceram poucos dados sobre a composição final do PRP, com poucos relatando o enriquecimento plaquetário e ausência de informações sobre o conteúdo leucocitário e de fatores de crescimento. A falta de padronização dos protocolos tem sido questionada na literatura, com um apelo para sua padronização. Uma revisão sistemática de estudos ortopédicos destacou a escassez de estudos que fornecem descrição clara do protocolo de preparação que poderia ser reproduzido por pesquisadores subsequentes, bem como métricas quantitativas sobre a composição do PRP final (CHAHLA et al., 2017).

Embora os protocolos de preparação do PRP não tenham sido padronizados nos estudos analisados na presente revisão, os resultados não sugeriram influência significativa dos diferentes métodos de produção sobre o efeito analgésico do PRP. Isso sugere que, apesar das variações nos procedimentos de preparação, o PRP ainda demonstra eficácia no alívio da dor neuropática. No entanto, é importante ressaltar a necessidade de mais pesquisas para compreender melhor os efeitos específicos de cada protocolo de preparação do PRP e determinar se alguma abordagem específica pode ser mais vantajosa em termos de eficácia e segurança. Esses estudos adicionais podem ajudar a estabelecer diretrizes mais claras para o

uso clínico do PRP no tratamento da dor neuropática, contribuindo para abordagem mais uniforme e eficaz no manejo dessa condição clínica.

Além disso, com base na presente revisão, não foram identificados casos de complicações graves ou efeitos adversos significativos associados ao uso de PRP. Os resultados indicam que o PRP é opção segura de tratamento para a dor neuropática. Essa conclusão está condizente com diversas revisões sistemáticas e meta-análises que avaliaram a segurança do PRP em variedade de condições clínicas, como úlcera no pé diabético (DENG et al., 2023), feridas crônicas (MEZNERICS et al., 2022), osteoartrite (DAI et al., 2017; DING et al., 2023; XIONG et al., 2023), STC (DONG et al., 2020; HONG et al., 2022).

Na avaliação do viés nos estudos incluídos na presente revisão, direcionada ao desfecho da intensidade da dor, observou-se que não houve falhas nos dados do resultado. Todos os estudos utilizaram a escala EVA como medida para avaliar o desfecho, o que resultou em um baixo risco de viés nesse domínio para todos os estudos. No entanto, os vieses relacionados à seleção do resultado relatado mostraram ser o ponto de maior impacto na qualidade dos estudos. Quanto à qualidade metodológica, a maioria dos estudos analisados variou de rigor metodológico baixo a moderado. 3 estudos levantaram algumas preocupações, com pelo menos um domínio apresentando "algumas suspeitas", enquanto 4 estudos foram classificados com alto risco de viés, com pelo menos um domínio apresentando alto risco. Apenas 5 estudos foram classificados com baixo risco de viés, ou seja, sem riscos em todos os domínios avaliados. Além disso, entre as limitações identificadas, destacam-se os tamanhos de amostra relativamente pequenos e o curto período de acompanhamento, com duração máxima de um ano, sendo estes os problemas mais comuns encontrados. Isso é relevante, uma vez que a recuperação nervosa é um processo bastante lento, que pode durar até 18 meses, evidenciando que o tempo de acompanhamento foi insuficiente para avaliar eventual efeito regenerativo do PRP (DONG et al., 2020). Em adição, a heterogeneidade no desenho do estudo e nos métodos de pesquisa usados entre os estudos analisados limita substancialmente a capacidade de estabelecer um efeito confiável e reproduzível do PRP no contexto da dor neuropática. Essas limitações metodológicas tornam difícil que conclusões definitivas sobre os reais benefícios do PRP no alívio da dor neuropática sejam alcançadas.

Revisões sistemáticas que avaliaram a intensidade de dor pela escala EVA em

terapias com PRP para diferentes condições dolorosas (rupturas do manguito rotador, epicondilite lateral, capsulite adesiva, STC) apresentaram diferenças consideráveis na metodologia experimental entre os estudos incluídos (BLANCHARD et al., 2023; DONG et al., 2020; HAUNSCHILD et al., 2020; XU, Y. et al., 2024), bem como baixa representatividade da amostra (CATAPANO et al., 2020; HAUNSCHILD et al., 2020; XIONG et al., 2023) e elevado potencial de viés (CATAPANO et al., 2020; DONG et al., 2020; HAUNSCHILD et al., 2020; XU, Y. et al., 2024).

Nesse sentido, é imperativo que sejam conduzidos estudos adicionais, com rigor metodológico, com o objetivo de alcançar compreensão abrangente do papel do PRP no manejo da dor em várias neuropatias, considerando também seus mecanismos de ação e fatores que podem influenciar sua eficácia. Esses esforços permitirão o estabelecimento de diretrizes claras para o uso clínico do PRP como tratamento, contribuindo assim para a melhora da qualidade de vida dos pacientes que sofrem de neuropatias, e simultaneamente garantindo a base científica necessária para sua aplicação clínica segura e eficaz.

6 CONCLUSÃO

Novas estratégias para o tratamento da dor neuropática são cruciais. Com base na presente revisão sistemática, é possível propor que o PRP apresenta resultados satisfatórios e promissores em termos de eficácia e segurança, para o tratamento de síndromes de dor neuropática. No entanto, é essencial enfatizar que são necessárias triagens clínicas adicionais com maior rigor metodológico para chegar a conclusão definitiva sobre o verdadeiro valor terapêutico do PRP para o tratamento da dor neuropática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKEDA, K. et al. Platelet-rich plasma in the management of chronic low back pain: a critical review. **Journal of Pain Research**, v. Volume 12, p. 753–767, fev. 2019.
- ALLAMPALLAM, K.; CHAKRABORTY, J.; ROBINSON, J. Effect of Ascorbic Acid and Growth Factors on Collagen Metabolism of Flexor Retinaculum Cells From Individuals With and Without Carpal Tunnel Syndrome. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 42, n. 3, p. 251–259, mar. 2000.
- ALLES, S. R. A.; SMITH, P. A. Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. **Pharmacological Reviews**, v. 70, n. 2, p. 315–347, abr. 2018.
- ALVES, R.; GRIMALT, R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. **Skin Appendage Disorders**, v. 4, n. 1, p. 18–24, 2018.
- ANITUA, E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. **The International journal of oral & maxillofacial implants**, v. 14, n. 4, p. 529–35, 1999.
- ANITUA, Eduardo et al. Autologous fibrin matrices: A potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 77A, n. 2, p. 285–293, maio 2006.
- ANITUA, Eduardo et al. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 84B, n. 2, p. 415–421, fev. 2008.
- ANJAYANI, S. et al. Sensory improvement of leprosy peripheral neuropathy in patients treated with perineural injection of platelet-rich plasma. **International journal of dermatology**, v. 53, n. 1, p. 109–13, jan. 2014.
- ARAKI, J. et al. Optimized Preparation Method of Platelet-Concentrated Plasma and Noncoagulating Platelet-Derived Factor Concentrates: Maximization of Platelet Concentration and Removal of Fibrinogen. **Tissue Engineering Part C: Methods**, v. 18, n. 3, p. 176–185, mar. 2012.
- ARREOLA, R. et al. Immunomodulatory effects mediated by serotonin. **Journal of immunology research**, 2015.
- ATTAL, N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. **Revue neurologique**, v. 175, n. 1–2, p. 46–50, 2019.
- ATTAL, Nadine; BOUHASSIRA, D.; COLVIN, L. Advances and challenges in neuropathic pain: a narrative review and future directions. **British journal of anaesthesia**, v. 131, n. 1, p. 79–92, jul. 2023.
- AUSTIN, P. J.; MOALEM-TAYLOR, G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: Involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. **Journal of Neuroimmunology**, v. 229, n. 1–2, p. 26–50, dez. 2010.

BAHIA, P. K. et al. A Functional Role for Small-Conductance Calcium-Activated Potassium Channels in Sensory Pathways Including Nociceptive Processes. **The Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 14, p. 3489–3498, abr. 2005.

BANNISTER, K. et al. Neuropathic Pain: Mechanism-Based Therapeutics. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 60, p. 257–274, jan. 2020.

BARKE, A. et al. Classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11): results of the 2017 international World Health Organization field testing. **Pain**, v. 163, n. 2, p. e310–e318, fev. 2022.

BARMAN, A. et al. Platelet-rich plasma injection in the treatment of patellar tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. **Knee Surgery & Related Research**, v. 34, n. 1, p. 22, dez. 2022.

BARON, R.; BINDER, A.; WASNER, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. **The Lancet. Neurology**, v. 9, n. 8, p. 807–19, ago. 2010.

BARRIENTOS, S. et al. PERSPECTIVE ARTICLE: Growth factors and cytokines in wound healing. **Wound Repair and Regeneration**, v. 16, n. 5, p. 585–601, set. 2008.

BASKOZOS, G. et al. Epidemiology of neuropathic pain: an analysis of prevalence and associated factors in UK Biobank. **Pain reports**, v. 8, n. 2, mar. 2023.

BASSO, L.; ALTIER, C. Transient Receptor Potential Channels in neuropathic pain. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 32, p. 9–15, fev. 2017.

BEAMER, E. et al. Purinergic mechanisms in neuroinflammation: An update from molecules to behavior. **Neuropharmacology**, v. 104, p. 94–104, maio 2016.

BEHROOZI, Z. et al. Platelet-rich plasma in umbilical cord blood reduces neuropathic pain in spinal cord injury by altering the expression of ATP receptors. **Physiology & behavior**, v. 228, jan. 2021.

BELK, J. W. et al. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **The American Journal of Sports Medicine**, v. 49, n. 1, p. 249–260, jan. 2021.

BENNELL, K. L.; HUNTER, D. J.; PATERSON, K. L. Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis. **Current Rheumatology Reports**, v. 19, n. 5, p. 24, maio 2017.

BENNETT, M. I. et al. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review. **Pain**, v. 153, n. 2, p. 359–365, fev. 2012.

BERNATONIENE, J. et al. Novel Drug Targets and Emerging Pharmacotherapies in Neuropathic Pain. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 7, p. 1799, 23 jun. 2023.

BHANOT, S.; ALEX, J. C. Current Applications of Platelet Gels in Facial Plastic

Surgery. **Facial Plastic Surgery**, v. 18, n. 1, p. 027–034, 2002.

BIEL, M. et al. Hyperpolarization-Activated Cation Channels: From Genes to Function. **Physiological Reviews**, v. 89, n. 3, p. 847–885, jul. 2009.

BIR, S. C. et al. Therapeutic Treatment with Sustained-Release Platelet-Rich Plasma Restores Blood Perfusion by Augmenting Ischemia-Induced Angiogenesis and Arteriogenesis in Diabetic Mice. **Journal of Vascular Research**, v. 48, n. 3, p. 195–205, 2011.

BISE, S. et al. Comparison of interlaminar CT-guided epidural platelet-rich plasma versus steroid injection in patients with lumbar radicular pain. **European Radiology**, v. 30, n. 6, p. 3152–3160, jun. 2020.

BLAIR, P.; FLAUMENHAFT, R. Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. **Blood Reviews**, v. 23, n. 4, p. 177–189, jul. 2009.

BLANCHARD, E. et al. Platelet-Rich Plasma for Adhesive Capsulitis: A Systematic Review. **Cureus**, v. 15, n. 10, out. 2023.

BLANCO, E. et al. Prevalencia del dolor neuropático (DN), según DN4, en atención primaria. **SEMERGEN - Medicina de Familia**, v. 38, n. 4, p. 203–210, maio 2012.

BOHREN, Y. et al. Platelet-rich plasma and cytokines in neuropathic pain: A narrative review and a clinical perspective. **European journal of pain (London, England)**, v. 26, n. 1, p. 43–60, jan. 2022.

BOS-MIKICH, A.; DE OLIVEIRA, R.; FRANTZ, N. Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 35, n. 5, p. 753–756, maio 2018.

BOUHASSIRA, D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. **Revue neurologique**, v. 175, n. 1–2, p. 16–25, 2019.

BOUHASSIRA, Didier et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). **Pain**, v. 114, n. 1–2, p. 29–36, mar. 2005.

BOUHASSIRA, Didier et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. **Pain**, v. 136, n. 3, p. 380–387, jun. 2008.

BOURINET, E. et al. Calcium-Permeable Ion Channels in Pain Signaling. **Physiological Reviews**, v. 94, n. 1, p. 81–140, jan. 2014.

BOZKURT, M. et al. Matriderm and platelet-rich plasma combination in the treatment of recurrent carpal tunnel syndrome: a new approach. **European Journal of Plastic Surgery**, v. 45, n. 2, p. 299–306, abr. 2022.

BUCHHEIT, T. et al. Neuroimmune modulation of pain and regenerative pain medicine. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 5, p. 2164–2176, abr. 2020.

BUNTRAGULPOONTAWEE, M. et al. The Effectiveness and Safety of Commonly

Used Injectates for Ultrasound-Guided Hydrodissection Treatment of Peripheral Nerve Entrapment Syndromes: A Systematic Review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, mar. 2021.

CAMPOS, L. O. et al. Dor neuropática - perspectivas atuais e desafios futuros. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 3, p. 9691–9704, mar. 2023.

CAO, Y. et al. A narrative review of the research progress and clinical application of platelet-rich plasma. **Annals of Palliative Medicine**, v. 10, n. 4, p. 4823–4829, abr. 2021.

CATAPANO, M. et al. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injections for Nonsurgical Management of Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 101, n. 5, p. 897–906, maio 2020.

CAVALLI, E. et al. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. **International journal of immunopathology and pharmacology**, v. 33, 2019.

CERVELLI, V. et al. P.R.L. Platelet Rich Lipotransfert: Our Experience and Current State of Art in the Combined Use of Fat and PRP. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 1–9, 2013.

CHAHLA, J. et al. A Call for Standardization in Platelet-Rich Plasma Preparation Protocols and Composition Reporting. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 99, n. 20, p. 1769–1779, out. 2017.

CHEN, G. et al. Intrathecal bone marrow stromal cells inhibit neuropathic pain via TGF- β secretion. **The Journal of clinical investigation**, v. 125, n. 8, p. 3226–40, ago. 2015.

CHEN, X. et al. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma on Tendon and Ligament Healing: A Systematic Review and Meta-analysis With Bias Assessment. **The American Journal of Sports Medicine**, v. 46, n. 8, p. 2020–2032, jul. 2018.

CHEN, X. T. et al. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma for Improving Pain and Function in Lateral Epicondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis with Risk-of-Bias Assessment. **Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery**, v. 37, n. 9, p. 2937–2952, set. 2021.

CIAPAŁA, K.; MIKA, J. Advances in Neuropathic Pain Research: Selected Intracellular Factors as Potential Targets for Multidirectional Analgesics. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 11, p. 1624, nov. 2023.

COLLEONI, M.; SACERDOTE, P. Murine models of human neuropathic pain. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1802, n. 10, p. 924–933, out. 2010.

COLLOCA, L. et al. Neuropathic pain. **Nature reviews. Disease primers**, v. 3, p. 17002, fev. 2017.

- CONDE MONTERO, E.; FERNÁNDEZ SANTOS, M. E.; SUÁREZ FERNÁNDEZ, R. Plasma rico en plaquetas: aplicaciones en dermatología. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 106, n. 2, p. 104–111, mar. 2015.
- COSTIGAN, M. et al. T-cell infiltration and signaling in the adult dorsal spinal cord is a major contributor to neuropathic pain-like hypersensitivity. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 29, n. 46, p. 14415–22, nov. 2009.
- CRUCCU, G.; TRUINI, A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. **Pain and therapy**, v. 6, n. Suppl 1, p. 35–42, dez. 2017.
- DAI, W.-L. et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association**, v. 33, n. 3, p. 659- 670.e1, mar. 2017.
- D'ARCO, M. et al. The Upregulation of $\alpha_2 \delta$ -1 Subunit Modulates Activity-Dependent Ca^{2+} Signals in Sensory Neurons. **The Journal of Neuroscience**, v. 35, n. 15, p. 5891–5903, abr. 2015.
- DAVEY, M. S. et al. Platelet-rich plasma in non-operative management of mild to moderate carpal tunnel syndrome – A systematic review & meta-analysis of short-term outcomes. **Journal of Orthopaedics**, v. 25, p. 155–161, maio 2021.
- DE MORAES VIEIRA, É. B. et al. Prevalence, Characteristics, and Factors Associated With Chronic Pain With and Without Neuropathic Characteristics in São Luís, Brazil. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 44, n. 2, p. 239–251, ago. 2012.
- DENG, J. et al. Efficacy and safety of autologous platelet-rich plasma for diabetic foot ulcer healing: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of orthopaedic surgery and research**, v. 18, n. 1, p. 370, maio 2023.
- DERRY, S. et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, jan. 2019.
- DEVOR, M. Sodium Channels and Mechanisms of Neuropathic Pain. **The Journal of Pain**, v. 7, n. 1, p. S3–S12, jan. 2006.
- DIELEMAN, J. P. et al. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population ☆. **Pain**, v. 137, n. 3, p. 681–688, jul. 2008.
- DING, S.-L. et al. Safety and efficacy of intra-articular injection of platelet-rich plasma for the treatment of ankle osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. **International orthopaedics**, v. 47, n. 8, p. 1963–1974, ago. 2023.
- DONG, C. et al. Effect of Platelet-Rich Plasma Injection on Mild or Moderate Carpal Tunnel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **BioMed Research International**, v. 2020, p. 1–14, nov. 2020.

DOTH, A. H. et al. The burden of neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis of health utilities. **Pain**, v. 149, n. 2, p. 338–344, maio 2010.

DUCREUX, D. et al. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. **Brain**, v. 129, n. 4, p. 963–976, abr. 2006.

ECHEVERRY, S. et al. Transforming growth factor-beta1 impairs neuropathic pain through pleiotropic effects. **Molecular pain**, v. 5, p. 16, mar. 2009.

ECKELI, F. D.; TEIXEIRA, R. A.; GOUVÊA, Á. L. Neuropathic pain evaluation tools. **Revista Dor**, v. 17, 2016.

EIJKELKAMP, N. et al. Neurological perspectives on voltage-gated sodium channels. **Brain**, v. 135, n. 9, p. 2585–2612, set. 2012.

EISENBERG, E.; SUZAN, E. Drug Combinations in the Treatment of Neuropathic Pain. **Current Pain and Headache Reports**, v. 18, n. 12, p. 463, dez. 2014.

ELLIS, A.; BENNETT, D. L. H. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. **British journal of anaesthesia**, v. 111, n. 1, p. 26–37, jul. 2013.

ELTABL, M.; SAIF, D.; ALEMAM, S. Platelet-rich plasma injection versus surgical and medical treatment of mild-moderate carpal tunnel syndrome. **Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery**, v. 56, n. 1, dez. 2020.

EROSA, S. C. et al. Tapentadol, Buprenorphine, and Levorphanol for the Treatment of Neuropathic Pain: a Systematic Review. **Current Pain and Headache Reports**, v. 25, n. 3, p. 18, mar. 2021.

EVERTS, P. et al. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 20, out. 2020.

EVERTS, P. A. M. et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. **The journal of extra-corporeal technology**, v. 38, n. 2, p. 174–87, jun. 2006.

FADADU, P. P. et al. Review of concentration yields in commercially available platelet-rich plasma (PRP) systems: a call for PRP standardization. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 44, n. 6, p. 652–659, jun. 2019.

FILARDO, G. et al. Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: results and indications. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, v. 26, n. 7, p. 1984–1999, jul. 2018.

FILARDO, G. et al. PRP Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **CARTILAGE**, v. 13, n. 1_suppl, p. 364S–375S, dez. 2021.

FINNERUP, N. B. et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. **Pain**, v. 157, n. 8, p. 1599–1606, ago. 2016.

FINNERUP, N. B. et al. Neuropathic pain clinical trials: factors associated with decreases in estimated drug efficacy. **Pain**, v. 159, n. 11, p. 2339–2346, nov. 2018.

FINNERUP, N. B. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 2, p. 162–173, fev. 2015.

FINNERUP, N. B.; KUNER, R.; JENSEN, T. S. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. **Physiological reviews**, v. 101, n. 1, p. 259–301, jan. 2021.

GADO, S. E.; EL-BANNA, H. S. Efficacy of platelet-rich plasma injection in mild and moderate carpal tunnel syndrome: randomized control study. **Egyptian Rheumatology and Rehabilitation**, v. 47, n. 1, dez. 2020.

GALÁN, V. et al. The Effectiveness of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) in the Treatment of Nerve Compression Syndromes of the Upper Extremity: A Retrospective Observational Clinical Study. **Journal of clinical medicine**, v. 11, n. 16, ago. 2022.

GAO, N. et al. Comparison of the Short-Term Clinical Effectiveness of 5% Dextrose Water, Platelet-rich Plasma and Corticosteroid Injections for Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 104, n. 5, p. 799–811, maio 2023.

GARCÍA-CONCA, V. et al. Efficacy and safety of treatment of hyposecretory dry eye with platelet-rich plasma. **Acta Ophthalmologica**, v. 97, n. 2, mar. 2019.

GILRON, I.; BARON, R.; JENSEN, T. Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 90, n. 4, p. 532–545, abr. 2015.

GREMME, T.; FRELINGER, A.; MICHELSON, A. Platelet Physiology. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 42, n. 03, p. 191–204, fev. 2016.

GROSSEN, A. A. et al. Platelet-Rich Plasma Injections: Pharmacological and Clinical Considerations in Pain Management. **Current Pain and Headache Reports**, v. 26, n. 10, p. 741–749, out. 2022.

GUO, S.; DIPIETRO, L. A. Factors Affecting Wound Healing. **Journal of Dental Research**, v. 89, n. 3, p. 219–229, mar. 2010.

GUPTA, A. et al. Lumbar Transforaminal Injection of Steroids versus Platelet-Rich Plasma for Prolapse Lumbar Intervertebral Disc with Radiculopathy: A Randomized Double-Blind Controlled Pilot Study. **Asian spine journal**, v. 18, n. 1, p. 58–65, fev. 2024.

HAINS, B. C. et al. Altered Sodium Channel Expression in Second-Order Spinal Sensory Neurons Contributes to Pain after Peripheral Nerve Injury. **The Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 20, p. 4832–4839, maio 2004.

HAMID, A. M. S.; SAZLINA, S. G. Platelet-rich plasma for rotator cuff tendinopathy: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 16, n. 5, maio 2021.

HASHIM, N. A. et al. Comparison of efficiency between platelet rich plasma and corticosteroid injection therapies in patients with Carpal tunnel syndrome: a prospective randomized controlled study. **Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery**, v. 56, n. 1, dez. 2020.

HASSANIEN, M. et al. Perineural platelet-rich plasma for diabetic neuropathic pain, could it make a difference? **Pain Medicine (United States)**, v. 21, n. 4, p. 757–765, 2020.

HAUNSCHILD, E. D. et al. Platelet-Rich Plasma Augmentation in Meniscal Repair Surgery: A Systematic Review of Comparative Studies. **Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery**, v. 36, n. 6, p. 1765–1774, jun. 2020.

HERR, N.; BODE, C.; DUERSCHMIED, D. The Effects of Serotonin in Immune Cells. **Frontiers in cardiovascular medicine**, v. 4, p. 48, 2017.

HIGGINS, J. et al. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated march 2023)**.

HIRATA, H. et al. The relationship of VEGF and PGE2 expression to extracellular matrix remodelling of the tenosynovium in the carpal tunnel syndrome. **The Journal of Pathology**, v. 204, n. 5, p. 605–612, dez. 2004.

HOLINSTAT, M. Normal platelet function. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 36, n. 2, p. 195–198, jun. 2017.

HONG, P. et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma in the treatment of carpal tunnel syndrome: A network meta-analysis of different injection treatments. **Frontiers in pharmacology**, v. 13, 2022.

<https://rayyan.qcri.org/>. Disponível em: <<https://rayyan.qcri.org/>>.

HUANG, S.-H. et al. Platelet-Rich Plasma Injection in Burn Scar Areas Alleviates Neuropathic Scar Pain. **International Journal of Medical Sciences**, v. 15, n. 3, p. 238–247, 2018.

HUH, Y.; JI, R.-R.; CHEN, G. Neuroinflammation, Bone Marrow Stem Cells, and Chronic Pain. **Frontiers in Immunology**, v. 8, ago. 2017.

HUNG, A. L.; LIM, M.; DOSHI, T. L. Targeting cytokines for treatment of neuropathic pain. **Scandinavian Journal of Pain**, v. 17, n. 1, p. 287–293, out. 2017.

IASP. **Pain Terms**. Disponível em: <<https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>>. Acesso em: 9 mar. 2023.

ILLES, P. et al. Regulation of Microglial Functions by Purinergic Mechanisms in the Healthy and Diseased CNS. **Cells**, v. 9, n. 5, abr. 2020.

JAIN, D. et al. Intradiscal Platelet-Rich Plasma Injection for Discogenic Low Back Pain and Correlation with Platelet Concentration: A Prospective Clinical Trial. **Pain Medicine**, v. 21, n. 11, p. 2719–2725, nov. 2020.

JENSEN, T. S. et al. A new definition of neuropathic pain. **Pain**, v. 152, n. 10, p. 2204–2205, out. 2011.

JENSEN, T. S.; FINNERUP, N. B. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 9, p. 924–935, set. 2014.

JI, L.; JIN, R.-J.; LI, L. Platelet-rich Plasma Improves Radiotherapy-induced Emotional Disorder and Cognitive Dysfunction, Neuroinflammation in Aged Rats by Inhibiting the Activation of NLRP3 Inflammasomes. **Neurochemical research**, v. 48, n. 8, p. 2531–2541, ago. 2023.

JI, R.-R. et al. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. **Anesthesiology**, v. 129, n. 2, p. 343–366, ago. 2018.

JIANG, J. et al. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma for Patients With Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review and meta-Analysis of Current Evidence in Randomized Controlled Trials. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 27 abr. 2022.

KANG, H. J. et al. Carpal Tunnel Syndrome Caused by Space Occupying Lesions. **Yonsei Medical Journal**, v. 50, n. 2, p. 257, 2009.

KARJALAINEN, T. V et al. Autologous blood and platelet-rich plasma injection therapy for lateral elbow pain. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2021, n. 9, set. 2021.

KARJALAINEN, T. V et al. Splinting for carpal tunnel syndrome. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2023, n. 2, fev. 2023.

KHALIL, M. T.; AZAM RATHORE, F. How effective is local corticosteroid injection in patients with carpal tunnel syndrome?-A Cochrane Review summary with commentary. **International journal of rheumatic diseases**, v. 27, n. 3, mar. 2024.

KIM, H. et al. Anti-inflammatory effect of platelet-rich plasma on nucleus pulposus cells with response of TNF- α and IL-1. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 32, n. 4, p. 551–556, abr. 2014.

KLIFTO, K. M. et al. Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroid Injections for the Treatment of Mild-to-Moderate Carpal Tunnel Syndrome: A Markov Cost-Effectiveness Decision Analysis. **Hand (New York, N.Y.)**, v. 19, n. 1, p. 113–127, jan 2024.

KNEZEVIC, N. N. et al. Is Platelet-Rich Plasma a Future Therapy in Pain Management? **Medical Clinics of North America**, v. 100, n. 1, p. 199–217, jan. 2016.

KRASNA, M. et al. Platelet gel stimulates proliferation of human dermal fibroblasts in vitro. **Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica**, v. 16, n. 3, p. 105–110, set. 2007.

KUBOTA, G. et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma for Bone Fusion in Transforaminal Lumbar Interbody Fusion. **Asian Spine Journal**, v. 12, n. 1, p. 112–

118, fev. 2018.

KUFFLER, D. P. Evolving techniques for reducing phantom limb pain. **Experimental Biology and Medicine**, v. 248, n. 7, p. 561–572, abr. 2023.

KUFFLER, D. P. Mechanisms for Reducing Neuropathic Pain. **Molecular neurobiology**, v. 57, n. 1, p. 67–87, jan. 2020.

KUFFLER, D. P. Platelet-Rich Plasma and the Elimination of Neuropathic Pain. **Molecular Neurobiology**, v. 48, n. 2, p. 315–332, out. 2013.

LALO, U. et al. P2X1 and P2X5 subunits form the functional P2X receptor in mouse cortical astrocytes. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 28, n. 21, p. 5473–80, maio 2008.

LANA, J. F. S. D. et al. Contributions for classification of platelet rich plasma – proposal of a new classification: MARSPILL. **Regenerative Medicine**, v. 12, n. 5, p. 565–574, jul. 2017.

LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C. J. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. **The Journal of Pain**, v. 10, n. 9, p. 895–926, set. 2009.

LE, A. D. K. et al. Current Clinical Recommendations for Use of Platelet-Rich Plasma. **Current Reviews in Musculoskeletal Medicine**, v. 11, n. 4, p. 624–634, dez. 2018.

LE, V.-T.; NGUYEN DAO, L. T.; NGUYEN, A. M. Transforaminal injection of autologous platelet-rich plasma for lumbar disc herniation: A single-center prospective study in Vietnam. **Asian journal of surgery**, v. 46, n. 1, p. 438–443, jan. 2023.

LEME, K. C. et al. Full Diabetic Foot Ulcer Healing and Pain Relief Based on Platelet-Rich-Plasma gel Formulation Treatment and the Involved Pathways. **The international journal of lower extremity wounds**, p. 15347346221109758, jul. 2022.

LIN, H.-W. et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injection on Range of Motion, Pain, and Disability in Patients With Adhesive Capsulitis: A Systematic Review and Meta-analysis. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, abr. 2023.

LIU, M.-C. et al. Establishment of a Promising Human Nucleus Pulposus Cell Line for Intervertebral Disc Tissue Engineering. **Tissue Engineering Part C: Methods**, v. 20, n. 1, p. 1–10, jan. 2014.

LIU, Min; WOOD, J. N. The Roles of Sodium Channels in Nociception: Implications for Mechanisms of Neuropathic Pain. **Pain Medicine**, v. 12, n. suppl 3, p. S93–S99, jul. 2011.

LIU, Mingxing et al. The expression of voltage-gated sodium channels in trigeminal nerve following chronic constriction injury in rats. **International Journal of Neuroscience**, v. 129, n. 10, p. 955–962, out. 2019.

MAINGRET, F.; DELMAS, P. Rôle des canaux sodium des neurones afférents primaires dans les douleurs neuropathiques périphériques. **Douleur et Analgésie**, v. 21, n. 4, p. 194–202, nov. 2008.

MALAHIAS, M. A. et al. Platelet-rich plasma ultrasound-guided injection in the treatment of carpal tunnel syndrome: A placebo-controlled clinical study. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 12, n. 3, p. e1480–e1488, mar. 2018.

MALAHIAS, M.-A. et al. Platelet-rich plasma injections for carpal tunnel syndrome: a systematic and comprehensive review. **European journal of orthopaedic surgery & traumatology: orthopedie traumatologie**, v. 29, n. 1, p. 1–8, jan. 2019.

MARANHAO VIEIRA. Impact of Neuropathic Pain at the Population Level. **Journal of Clinical Medicine Research**, 2014.

MASIELLO, F. et al. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma for tendinopathies: a systematic review and meta-analysis. **Blood transfusion = Trasfusione del sangue**, v. 21, n. 2, p. 119–136, mar. 2023.

MATZ, E. L.; PEARLMAN, A. M.; TERLECKI, R. P. Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions. **Investigative and Clinical Urology**, v. 59, n. 1, p. 61, 2018.

MAUTNER, K. et al. A Call for a Standard Classification System for Future Biologic Research: The Rationale for New PRP Nomenclature. **PM&R**, v. 7, p. S53–S59, abr. 2015.

MEACHAM, K. et al. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. **Current Pain and Headache Reports**, v. 21, n. 6, p. 28, jun. 2017.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 428–35, jul. 2008.

MEZNERICS, F. A. et al. Platelet-Rich Plasma in Chronic Wound Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **Journal of clinical medicine**, v. 11, n. 24, dez. 2022.

MIGLIORINI, F. et al. Comparison between intra-articular infiltrations of placebo, steroids, hyaluronic and PRP for knee osteoarthritis: a Bayesian network meta-analysis. **Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery**, v. 141, n. 9, p. 1473–1490, set. 2021.

MIKA, J. et al. Importance of glial activation in neuropathic pain. **European Journal of Pharmacology**, v. 716, n. 1–3, p. 106–119, set. 2013.

MILLS, S. E. E.; NICOLSON, K. P.; SMITH, B. H. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. **British Journal of Anaesthesia**, v. 123, n. 2, p. e273–e283, ago. 2019.

MIYAZONO, K.; TAKAKU, F. Platelet-derived growth factors. **Blood Reviews**, v. 3, n. 4, p. 269–276, dez. 1989.

MOHAMMADI, S. et al. Evaluation of platelet-rich plasma gel potential in acceleration of wound healing duration in patients underwent pilonidal sinus surgery: A randomized controlled parallel clinical trial. **Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis**, v. 56, n. 2, p. 226–232, abr. 2017.

MOISSET, X.; BOUHASSIRA, D.; ATTAL, N. French guidelines for neuropathic pain: An update and commentary. **Revue Neurologique**, v. 177, n. 7, p. 834–837, set. 2021.

MOORE, R. A. et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. In: MOORE, R. A. (Org.). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2014.

MULDER, G. D.; VANDE BERG, J. S. Cellular Senescence and Matrix Metalloproteinase Activity in Chronic Wounds. **Journal of the American Podiatric Medical Association**, v. 92, n. 1, p. 34–37, jan. 2002.

NAVARRO, X.; VIVÓ, M.; VALERO-CABRÉ, A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. **Progress in neurobiology**, v. 82, n. 4, p. 163–201, jul. 2007.

NHO, B. et al. Effective control of neuropathic pain by transient expression of hepatocyte growth factor in a mouse chronic constriction injury model. **The FASEB Journal**, v. 32, n. 9, p. 5119–5131, set. 2018.

OHSAWA, K. et al. Involvement of P2X4 and P2Y12 receptors in ATP-induced microglial chemotaxis. **Glia**, v. 55, n. 6, p. 604–16, abr. 2007.

OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, dez. 2016.

PACHITO, D. V. et al. Technical Procedures for Preparation and Administration of Platelet-Rich Plasma and Related Products: A Scoping Review. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, dez. 2020.

PADUA, L. et al. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 12, p. 1273–1284, nov. 2016.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **International journal of surgery (London, England)**, v. 88, abr. 2021.

PARK, G.-Y.; KWON, D. R. Platelet-rich plasma limits the nerve injury caused by 10% dextrose in the rabbit median nerve. **Muscle & nerve**, v. 49, n. 1, p. 56–60, jan. 2014.

PATETSOS, E.; HORJALES-ARAUJO, E. Treating Chronic Pain with SSRIs: What Do We Know? **Pain research & management**, v. 2016, 2016.

PEREIRA, C. T.; PAXTON, Z. J.; LI, A. I. Involvement of PDGF-BB and IGF-1 in Activation of Human Schwann Cells by Platelet-Rich Plasma. **Plastic and**

reconstructive surgery, v. 146, n. 6, p. 825e–827e, dez. 2020.

PETROIANU, G. A.; ALOUM, L.; ADEM, A. Neuropathic pain: Mechanisms and therapeutic strategies. **Frontiers in cell and developmental biology**, v. 11, 2023.

QU, X.-X. et al. Role of the spinal cord NR2B-containing NMDA receptors in the development of neuropathic pain. **Experimental Neurology**, v. 215, n. 2, p. 298–307, fev. 2009.

RA HARA, G.; BASU, T. Platelet-rich plasma in regenerative medicine. **Biomedical Research and Therapy**, v. 1, n. 1, p. 5, abr. 2014.

RABAGO, D. et al. A systematic review of four injection therapies for lateral epicondylitis: prolotherapy, polidocanol, whole blood and platelet-rich plasma. **British Journal of Sports Medicine**, v. 43, n. 7, p. 471–481, jul. 2009.

RAEISSADAT, S. A. et al. Safety and efficacy of platelet-rich plasma in treatment of carpal tunnel syndrome; A randomized controlled trial. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 19, n. 1, fev. 2018.

ROSENBERGER, D. C. et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. **Journal of Neural Transmission**, v. 127, n. 4, p. 589–624, abr. 2020.

ROSSI, L. A. et al. Classification systems for platelet-rich plasma. **The bone & joint journal**, v. 101-B, n. 8, p. 891–896, ago. 2019.

SÁNCHEZ, M. et al. Platelet-rich plasma, a source of autologous growth factors and biomimetic scaffold for peripheral nerve regeneration. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 17, n. 2, p. 197–212, fev. 2017.

SARAF, A. et al. Transforaminal Injections of Platelet-Rich Plasma Compared with Steroid in Lumbar radiculopathy: A Prospective, Double-Blind Randomized Study. **Indian journal of orthopaedics**, v. 57, n. 7, p. 1126–1133, jul. 2023.

SCHEIB, J.; HÖKE, A. Advances in peripheral nerve regeneration. **Nature reviews. Neurology**, v. 9, n. 12, p. 668–76, dez. 2013.

SCHOLZ, J. et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. **Pain**, v. 160, n. 1, p. 53–59, jan. 2019.

SENNA, M. K.; SHAAT, R. M.; ALI, A. A. A. Platelet-rich plasma in treatment of patients with idiopathic carpal tunnel syndrome. **Clinical Rheumatology**, v. 38, n. 12, p. 3643–3654, dez. 2019.

SMITH, B. H.; HÉBERT, H. L.; VELUCHAMY, A. Neuropathic pain in the community: prevalence, impact, and risk factors. **Pain**, v. 161 Suppl 1, p. S127–S137, set. 2020.

SOMMER, C.; LEINDERS, M.; ÜÇEYLER, N. Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain. **Pain**, v. 159, n. 3, p. 595–602, mar. 2018.

STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 366, p. l4898, 28 ago. 2019.

SZEWCZYK, A. K. et al. Neuropathic pain and chronic pain as an underestimated interdisciplinary problem. **International journal of occupational medicine and environmental health**, v. 35, n. 3, p. 249–264, jun. 2022.

SZOK, D. et al. Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. **Behavioural neurology**, 2019.

TANG, J. Z. et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 15, n. 1, p. 403, dez. 2020.

THACKER, M. A. et al. Pathophysiology of Peripheral Neuropathic Pain: Immune Cells and Molecules. **Anesthesia & Analgesia**, v. 105, n. 3, p. 838–847, set. 2007.

THOUAYE, M.; YALCIN, I. Neuropathic pain: From actual pharmacological treatments to new therapeutic horizons. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 251, nov. 2023.

TORRANCE, N. et al. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey. **The Journal of Pain**, v. 7, n. 4, p. 281–289, abr. 2006.

TÖZÜM, T. F.; DEMIRALP, B. Platelet-rich plasma: a promising innovation in dentistry. **Journal (Canadian Dental Association)**, v. 69, n. 10, p. 664, nov. 2003.

TREEDE, R.-D. et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). **Pain**, v. 160, n. 1, p. 19–27, jan. 2019.

TUAKLI-WOSORNU, Y. A. et al. Lumbar Intradiskal Platelet-Rich Plasma (PRP) Injections: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Study. **PM&R**, v. 8, n. 1, p. 1–10, jan. 2016.

UDALL, M. et al. Epidemiology of physician-diagnosed neuropathic pain in Brazil. **Journal of pain research**, v. 12, p. 243–253, 2019.

ULTENIUS, C. et al. Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat. **Neuroscience Letters**, v. 399, n. 1–2, p. 85–90, maio 2006.

UZDU, A. et al. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of hemiplegic shoulder pain. **Neurological Sciences**, v. 42, n. 5, p. 1977–1986, maio 2021.

VAN HECKE, O. et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. **Pain**, v. 155, n. 4, p. 654–662, abr. 2014.

VARRASSI, G. et al. What's New in Neuropathy? **Cureus**, v. 15, n. 9, set. 2023.

VENGELEN-TYLER V. **Technical Manual of American Association of Blood Banks**. 13. ed. [S.l.]: American Association of Blood Banks (AABB), 1999.

WANG, L. Guiding Treatment for Carpal Tunnel Syndrome. **Physical Medicine and**

Rehabilitation Clinics of North America, v. 29, n. 4, p. 751–760, nov. 2018.

WANG, S.; LIU, X.; WANG, Y. Evaluation of Platelet-Rich Plasma Therapy for Peripheral Nerve Regeneration: A Critical Review of Literature. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**, v. 10, 2022.

WAXMAN, S. G.; ZAMPONI, G. W. Regulating excitability of peripheral afferents: emerging ion channel targets. **Nature Neuroscience**, v. 17, n. 2, p. 153–163, 28 fev. 2014.

WHITE, F. A.; JUNG, H.; MILLER, R. J. Chemokines and the pathophysiology of neuropathic pain. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 51, p. 20151–20158, dez. 2007.

WILSON, R. D.; CHAE, J. Hemiplegic Shoulder Pain. **Physical medicine and rehabilitation clinics of North America**, v. 26, n. 4, p. 641–55, nov. 2015.

WIPPERMAN, J.; GOERL, K. Carpal Tunnel Syndrome: Diagnosis and Management. **American family physician**, v. 94, n. 12, p. 993–999, dez. 2016.

WU, P. I.-K.; DIAZ, R.; BORG-STEIN, J. Platelet-Rich Plasma. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, v. 27, n. 4, p. 825–853, nov. 2016.

WU, Y. T. et al. Six-month efficacy of platelet-rich plasma for carpal tunnel syndrome: A prospective randomized, singleblind controlled trial. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 2017.

XIONG, Y. et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Frontiers in medicine**, v. 10, 2023.

XU, Y. et al. Platelet-Rich Plasma Has Better Results for Long-term Functional Improvement and Pain Relief for Lateral Epicondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **The American journal of sports medicine**, fev. 2024.

XU, Z. et al. Ultrasound-Guided Transforaminal Injections of Platelet-Rich Plasma Compared with Steroid in Lumbar Disc Herniation: A Prospective, Randomized, Controlled Study. **Neural Plasticity**, 2021

XUAN, Z. et al. Efficacy of Platelet-rich Plasma for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery**, v. 81, n. 06, p. 529–534, nov. 2020.

YU, W.; WANG, J.; YIN, J. Platelet-Rich Plasma: A Promising Product for Treatment of Peripheral Nerve Regeneration After Nerve Injury. **International Journal of Neuroscience**, v. 121, n. 4, p. 176–180, mar. 2011.

ZAKKA, T.; TEIXEIRA, M. J. Dor neuropática. Diagnóstico e tratamento. **Medicina Interna de México**, v. 36, p. 9–12, 2020.

ZAREI, F.; NEGAHDARI, B.; EATEMADI, A. Diabetic ulcer regeneration: stem cells,

biomaterials, growth factors. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 46, n. 1, p. 26–32, jan. 2018.

ZAREI, F.; SOLEIMANINEJAD, M. Role of growth factors and biomaterials in wound healing. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 46, n. sup1, p. 906–911, out. 2018.

ZHENG, C. et al. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on proliferation, neurotrophic function and migration of Schwann cells *in vitro*. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 10, n. 5, p. 428–436, maio 2016.

ZOU, J.-P. et al. Mesenchymal Stem Cells/Multipotent Mesenchymal Stromal Cells (MSCs). **The International Journal of Lower Extremity Wounds**, v. 11, n. 4, p. 244–253, dez. 2012.

APÊNDICE A – MANUSCRITO

Platelet-rich plasma for the treatment of neuropathic pain:

A systematic review

Abstract

Introduction: Neuropathic pain (NP) presents a significant actual public health challenge. Traditional treatments primarily involve medications, but these approaches frequently yield unsatisfactory results, highlighting the need to explore alternative therapies, such as platelet-rich plasma (PRP), an autologous plasma derivative enriched with platelets. This article aims to systematically review the literature and provide an updated assessment of the efficacy and safety of PRP treatment for NP. **Methods:** Following Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines, we searched databases including Web of Science, Embase, PubMed, Scopus, and Cochrane Library. We assessed bias risk using the Cochrane Risk of Bias 2 tool (RoB2). **Results:** Among 1230 studies identified, 12 randomized trials meeting eligibility criteria were included. Due to substantial heterogeneity, pairwise meta-analysis and intervention ranking were found to be unfeasible. Most trials suggest PRP is effective in relieving NP, with no reported serious complications or significant PRP-related adverse effects. However, these findings were compromised by methodological heterogeneity and study inconsistency. **Conclusion:** PRP has shown to be promising as a safe therapeutic option for managing NP. Future studies should prioritize improved rigor and reproducibility for more stringent conclusions.

Keywords: Neuropathic pain; Platelet-rich plasma; Analgesia; Visual Analog Scale; Systematic review; Carpal tunnel syndrome

1. Introduction

Neuropathic pain (NP) is an important public health problem, mainly due to its prevalence and repercussions on quality of life (SMITH; HÉBERT; VELUCHAMY, 2020; VAN HECKE et al., 2014). Data on the prevalence of NP varies, but it is generally estimated that it affects up to 10% of the world's population (VAN HECKE et al., 2014). A study carried out in Spain found a prevalence of 45.7%, another in the United Kingdom showed that NP affects approximately 7.5% of its residents, in France 6.9%, and in Brazil, estimates are that approximately 10% of the population lives with NP (BLANCO et al., 2012; BOUHASSIRA, Didier et al., 2008; TORRANCE et al., 2006). This variation can be explained, above all, by the fact that the diagnosis of NP, based on clinical signs and symptoms and the application of questionnaires, is often limited. It has also been shown that with greater access to health services, females and older people tend to be more prone to developing NP (DIELEMAN et al., 2008). This type of pain occurs due to an injury or illness that affects the somatosensory nervous system (IASP, 2012; SCHOLZ et al., 2019). It is usually chronic, persisting continuously, or occurring in recurrent painful episodes. Depending on where the injury or disease occurs, NP can be classified as peripheral or central NP (BASKOZOS et al., 2023; IASP, 2012; SCHOLZ et al., 2019; SMITH; HÉBERT; VELUCHAMY, 2020).

The mechanisms and pathophysiology underlying NP are intricate and diverse, encompassing alterations in ion channels, activation of immune cells and glia-derived mediators, as well as epigenetic regulation (FINNERUP; KUNER; JENSEN, 2021). Current first-line treatments to reduce NP involve the administration of drugs that target the central nervous system (KUFFLER, 2020). The most recent evidence-based recommendations for pharmacological treatment include tricyclic antidepressants, mainly amitriptyline, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, mainly duloxetine, as well as pregabalin and gabapentin (ATTAL, N, 2019; CRUCCU; TRUINI, 2017). However, conventional treatments generally

produce unsatisfactory results, as well as being associated with adverse effects, ranging from dizziness, somnolence or nausea to substance abuse, overdose or respiratory depression, emphasizing the need for new therapeutic approaches (PETROIANU; ALOUM; ADEM, 2023; ROSENBERGER et al., 2020; THOUAYE; YALCIN, 2023). Regenerative medicine for pain has emerged as an innovative therapeutic solution (BUCHHEIT et al., 2020). Platelet-rich plasma (PRP), an autologous plasma derivative with a high concentration of platelets, has generated great enthusiasm due to its potential for tissue restoration and analgesic benefits in conditions such as de-generative arthritis and neurological diseases (BENNELL; HUNTER; PATERSON, 2017; EVERTS, P. et al., 2020; MAUTNER et al., 2015).

Clinical studies have demonstrated the efficacy of PRP in reducing pain and improving function in cases of knee osteoarthritis, outperforming steroids, hyaluronic acid, and placebo (FILARDO et al., 2021; MIGLIORINI et al., 2021; TANG et al., 2020). In addition, PRP has shown promising results in the treatment of chronic pain in advanced stages, covering various painful conditions such as muscle injuries, osteoarthritis, and tendinopathy (BARMAN et al., 2022; CHEN, X. T. et al., 2021; LIN et al., 2023). With its potential for nerve regeneration and analgesia, PRP has emerged as a safe and promising therapeutic option for the treatment of NP (BOHREN et al., 2022; BUCHHEIT et al., 2020).

Considering the complexity and impact of NP and the limitations of conventional treatments, research into PRP for NP shows promise. This systematic review aims to evaluate the efficacy of PRP in patients with neuropathic pain through well-structured and controlled studies. It provides valuable information for regenerative medicine and management of this complex condition and could lead to targeted therapeutic approaches and a better quality of life for individuals with PN.

2. Materials and Methods

This systematic review was conducted following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (PAGE et al., 2021). The protocol for this review is registered in PROSPERO: ID: CRD42023430259 (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=430259).

2.1 Search strategy

A comprehensive literature search was conducted in August 2023. Searches were performed in the Web of Science, Embase, PubMed, Scopus, and Cochrane Library databases to identify studies evaluating the efficacy of PRP therapy, either alone or in combination, for NP treatment. Articles published and registered in these databases were identified using the keywords "platelet-rich plasma," "PRP," "NP," "neuralgia," "nerve pain," "nerve injury," "nerve lesion," "sensory neuropathy," and "neurodynia". These keywords were logically structured using Boolean operators to ensure the broadest possible scope of relevant articles for the research. No language or time restrictions were applied. The search strings are shown in supplementary material Table S1, while the extracted data are described in Table S2.

2.2 Selection criteria

The identification of evidence followed the Cochrane PICOS methodology, where P refers to Population; I, Intervention; C, Comparator; O, Outcome and S, the Study Design (HIGGINS et al., 2023). The inclusion and exclusion criteria detailed in the following subtopics are summarized in the supplementary material Table S3. The titles and abstracts of the articles were independently assessed and blinded by two reviewers using the Rayyan software ("<https://rayyan.qcri.org/>", [s.d.]), a tool for the initial screening of abstracts and titles. Studies that met the inclusion criteria based on population, intervention, comparison, and outcome underwent a full-text review for eligibility confirmation. Discrepancies between individual

assessments were resolved through joint analysis or consultation with a third reviewer. Additionally, incomplete data in the titles and abstracts were addressed by thoroughly reading the full articles to ensure an accurate eligibility assessment. This systematic review followed a methodological approach that involved initial screening, full-text review, and extraction of relevant data for analysis, ensuring the inclusion of articles that met the established criteria.

2.3 Participants

The population of interest included patients with NP (pain caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system) (JENSEN et al., 2011; SCHOLZ et al., 2019). Exclusion criteria included patients with other painful conditions besides NP, such as fibromyalgia or complex regional pain syndrome type I, as well as patients under 18 years of age.

2.4 Intervention

In the evaluated studies, the intervention of interest was PRP, which was administered either as a standalone treatment or in combination with other interventions. The comparison was made against various control groups, including placebo control, pharmacological treatment control, and surgical procedures control.

2.5 Outcomes

The main outcome was the reduction in NP intensity assessed using pain intensity scales such as the visual analog scale (VAS; 0-10 or 0-100 mm) or the numeric rating scale (NRS; 0-10), comparing values obtained after treatment with PRP to baseline values. The secondary outcomes included changes in NP symptoms, such as allodynia, hyperalgesia, dysesthesia, paresthesia, and changes in sensory thresholds, as assessed by scales, questionnaires, and

physical examinations. They also included the consumption of analgesics, sleep disorders, limitations in activities of daily living, and symptoms of anxiety and depression.

2.6 Types of study

The types of studies included were randomized controlled clinical trials (RCTs) and original articles. Review articles, qualitative studies, observational studies, retrospective studies, animal, cadaver, or *in vitro* studies, and non-randomized clinical trials were excluded.

2.7 Data extraction and synthesis

The reviewers independently extracted the details of the included studies using a data extraction form. The extracted information encompassed publication-related aspects such as title, authors, publication date, and country of origin. Specific data regarding the study population were extracted, including the disease entity, sample size, sex, and age distribution. Additionally, information on the PRP protocols was recorded, including dosage, number of applications, application period, method of administration, and platelet concentration. Measures of pain assessment, such as pain intensity, and other relevant outcomes, including questionnaires and electrophysiological parameters, were also extracted. Furthermore, clinical outcomes such as analgesic consumption, sleep disorders, limitations in daily activities, and symptoms of anxiety and depression were recorded. Clinical symptoms and function are assessed by the Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire (BCTQ) separately as symptom severity scale (BCTQs) and functional status scale (BCTQf), or as a combined scale (BCTQ combined), and by the Quick-Disability of Arm Shoulder and Hand (Q-DASH) questionnaire were also documented. The measured electrophysiological parameters included sensory nerve conduction velocity (SNCV, m/s), distal motor latency (DML, ms), motor nerve conduction study (MNCS, m/s), distal compound motor action potential amplitude (CMAP, mV), sensory

peak latency (SPL, ms), sensory nerve action potential amplitude (SNAP, mV), and ultrasound measurement of nerve cross-sectional area (CSA, mm²).

2.8 Assessment of risk of bias

The assessment of bias was crucial to ensure the quality and reliability of the results obtained from the included clinical studies. For this purpose, the Cochrane RoB 2.0 tool was employed to assess the risk of bias in the randomized controlled clinical studies included in the present review (STERNE et al., 2019). This tool encompassed five domains that underwent methodological evaluation: randomization process, deviations from the intended interventions, missing outcome data, measurement of the outcome, and selection of the reported result. Each study was classified as having a low risk, some concerns, or a high risk of bias.

The assessment of bias was conducted by one reviewer initially, and then verified by a second reviewer to ensure inter-reviewer agreement. In the event of disagreement, a third person was consulted to resolve any impasse. Two reviewers independently evaluated each item, engaging in discussions to reach a consensus whenever necessary.

2.9 Data analysis

As a data synthesis strategy, we extracted the results of NP assessed through pain intensity scales and other outcomes found in the included studies. Given the restricted number of studies per intervention, we abstained from conducting pairwise comparisons, which is a conventional meta-analysis technique. Furthermore, we refrained from computing the I^2 statistic or conducting sensitivity analyses, as these methods require a larger dataset. Quantitative heterogeneity among the studies was not quantified. Instead, we relied solely on clinical estimates, considering research quality, demographic factors, PRP preparation method, and intervention characteristics to assess heterogeneity.

The minimum number of studies required for synthesis was determined based on the availability and quality of the included studies. Thus, we considered a minimum of three studies for the analysis of each outcome.

3. Results

3.1 Study selection

The flowchart, presented in Figure 1, illustrates that initially a total of 1230 studies were identified through database searches. After removing duplicates, the reviewers assessed 874 abstracts for eligibility based on predefined inclusion and exclusion criteria, resulting in the exclusion of 862 articles. Subsequently, the remaining 13 articles underwent a full-text review. At the end of the process, 12 articles were considered eligible for inclusion in this study.

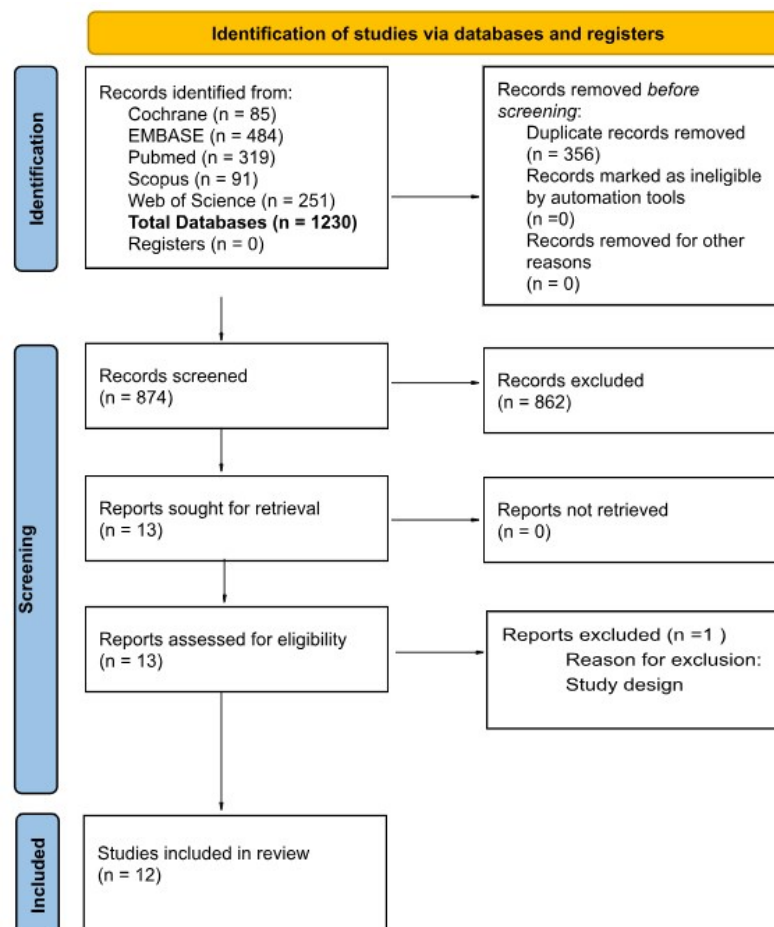


Figure 1: Study flow diagram.

3.2 Characteristics of included studies

All studies included in this review were randomized clinical trials (Table 1). Among them, 4 were conducted with double-blinding, 6 with single-blinding, and 2 without blinding. Most studies (46.15%) were published in 2020, with the first eligible study for this review published in 2014 and the latest in 2021 (15.88%). The studies were mainly conducted in Egypt (38.46%) and Turkey (15.38%), according to the established criteria. Regarding sociodemographic characteristics (Table S4), no statistically significant initial differences were found in the included studies. However, most participants undergoing PRP were female (67.52%), with an average age of 50 years and an average disease duration of approximately 17 months. No study provided information regarding race and educational level. According to Table 1, the total number of randomized participants was 779, with an average of approximately 65 participants per study. Most studies (8 out of 12; 66%) investigated the use of PRP in the management of chronic NP related to carpal tunnel syndrome (CTS) (BOZKURT et al., 2022; ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020; GADO; EL-BANNA, 2020; HASHIM et al., 2020; MALAHIAS, M. A. et al., 2018; RAEISSADAT et al., 2018; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; WU, Y. T. et al., 2017). Furthermore, the efficacy of PRP was also evaluated in the treatment of chronic pain in other conditions, such as hemiplegic shoulder pain (UZDU et al., 2021), peripheral neuropathy caused by leprosy (ANJAYANI et al., 2014), diabetic peripheral neuropathy (HASSANIEN et al., 2020), and radicular pain due to lumbar disc herniation (XU, Z. et al., 2021). Regarding the intervention, variations in the volume of PRP applied ranged from 1 mL to 3 mL. The efficacy of PRP was evaluated over variable periods, ranging from 1 week to 1 year.

Table 1 Characteristics of included studies

Author, year	Country	Study design	Randomized n°	Disease entity	Intervention	Comparison	Outcomes	Follow-up
--------------	---------	--------------	---------------	----------------	--------------	------------	----------	-----------

Hashim 2020(HAS HIM et al., 2020)	Egypt	Randomized single-blind trial	60	CTS	Single PRP injection (1mL)	Single steroid injection (1mL)	1, 2 and 3	1.5 and 3 months
Uzdu 2020(UZD U et al., 2021)	Turkey	Randomized double-blind trial	44	HSP	PRP injection (2mL) done every 2 weeks, for a total of 3 times	Saline (2mL) done every 2 weeks, for a total of 3 times	1	1 week, 1 and 3 months
Gado 2020(GAD O; EL- BANNA, 2020)	Egypt	Randomized single-blind trial	40	CTS	Single PRP injection (3mL) + wrist splint	Wrist splint	1,2, 3 and 4	1 and 3 months
Bozkurt 2021(BOZ KURT et al., 2022)	Turkey	Randomized single-blind trial	36	CTS	1 - Single PRP injection (1 mL) + classical revision 2 - Single PRP injection (1 mL) + Matriderm + classical revision	3 - Classical revision, 4 - Matriderm,	1, 2 and 3	1 year
Hassanien 2020(HAS SANIEN et al., 2020)	Egypt	Randomized single-blind trial	68	DPN	Single PRP injection (1.5 mL for each nerve) + medical treatment	Medical treatment	1, 2 and 3	1, 3 and 6 months
Senna 2019(SEN NA; SHAAT; ALI, 2019)	Egypt	Randomized double-blind trial	98	CTS	Single PRP injection (2mL)	Single steroid injection (2mL)	1, 2, 3 and 4	1 and 3 months
Eltabl 2020(ELT ABL; SAIF; ALEMAM, 2020)	Egypt	Randomized non-blind trial	90	CTS	1 - Single PRP injection (1-2 mL)	2 - Surgical procedure 3 - conventional medical procedure	1, 2 and 3	6 months
Malahias 2018(MAL AHIAS, M. A. et al., 2018)	Greece	Randomized double-blind trial	50	CTS	Single PRP injection (2mL)	Saline (2mL)	1, 2 and 4	4 and 12 weeks
Raeissadat 2018(RAEI SSADAT et al., 2018)	Iran	Randomized non-blind trial	41	CTS	Single PRP injection (1mL) + wrist splint	Wrist splint	1, 2 and 3	10 weeks
Anjayani 2014(ANJ AYANI et al., 2014)	Indonesia	Randomized double-blind trial	60	LPN	Single PRP injection (1mL)	Single PPP injection (1mL)	1	2 weeks
Wu 2017(WU, Y. T. et al., 2017)	Taiwan	Randomized single-blind trial	60	CTS	Single PRP injection (3mL) + wrist splint	Wrist splint	1, 2, 3 and 4	1, 3, and 6 months
Xu 2021(XU, Z. et al., 2021)	China	Randomized single-blind trial	132	LDH	Single PRP injection (3mL)	Single steroid injection (3mL)	1	1 week, 1, 3, 6 and 12 months

CTS (carpal tunnel syndrome), HSP (hemiplegic shoulder pain), DPN (diabetic peripheral neuropathy), LPN (leprosy peripheral neuropathy), LDH (lumbar disc herniation with radicular pain), PPP (platelet-poor plasma). Medical treatment (glycemic control, vitamin B complex, a lipoic acid, selective serotonin reuptake inhibitors, and pregabalin). Outcomes: 1 -Pain VAS; 2- Questionnaire: BCTQ Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire (s: severity and f: function) or Q-DASH Quick Disability of the Arm, Shoulder, and Hand, mTCNS modified Toronto Clinical Neuropathy Score; 3 - Any electrophysiological parameters: DML distal motor latency, SPL sensory peak latency, SNCV sensory nerve conduction velocity, CMAP compound motor action potential, SNAP sensory nerve action potential; 4- CSA cross-sectional area.

Regarding the preparation of PRP, a methodological differentiation was observed. As shown in the supplementary material Table S5, most studies chose to perform two-stage centrifugation, while a smaller number performed single-stage centrifugation. The number of

rotations per minute (rpm) to which the samples were subjected also showed variation, ranging from 1200 to 3200 rpm, with centrifugation time ranging from 7 to 15 minutes. Only two studies provided the percentage of platelet enrichment achieved by the employed technique (HASHIM et al., 2020; HASSANIEN et al., 2020).

In the context of the comparative therapeutic approaches employed in the selected studies, a range of interventions was explored, spanning from steroid injections to surgical procedures (Table 1). For participants with mild to moderate CTS, the most common comparison involved the utilization of prefabricated wrist splints, followed by the administration of methylprednisolone acetate. Furthermore, a surgical option combined with Matriderm was also employed as a strategy to address recurrent CTS. The effectiveness of PRP was examined in other clinical contexts as well, including diabetic peripheral neuropathy, where it was contrasted with medical treatment consisting of glycemic control, B-vitamin complex, alpha-lipoic acid, selective serotonin reuptake inhibitors, pregabalin, and radicular pain due to Lumbar Disc Herniation, with the comparative group receiving the steroid betamethasone. Within this context, the choice of comparative intervention depended on the specifics of the conditions studied and the established treatment goals. Each study has contributed to understanding the effects of PRP in different clinical scenarios.

3.3 Risk of bias

In our analysis, we assessed the methodological quality of the included studies for the measurement of pain intensity using the Cochrane Risk of Bias 2.0 tool (STERNE et al., 2019). Out of the studies examined, five were categorized as having a low risk of bias (HASSANIEN et al., 2020; RAEISSADAT et al., 2018; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; WU, Y. T. et al., 2017; XU, Z. et al., 2021). Three studies were found to have an unclear risk of bias (BOZKURT et al., 2022; GADO; EL-BANNA, 2020; HASHIM et al., 2020), while four studies yielded a high risk of bias (ANJAYANI et al., 2014; ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020; MALAHIAS, M. A.

et al., 2018; UZDU et al., 2021). A detailed breakdown of the quality assessment conducted using the Cochrane Risk of bias 2.0 tool can be found in Figures 2 and 3.

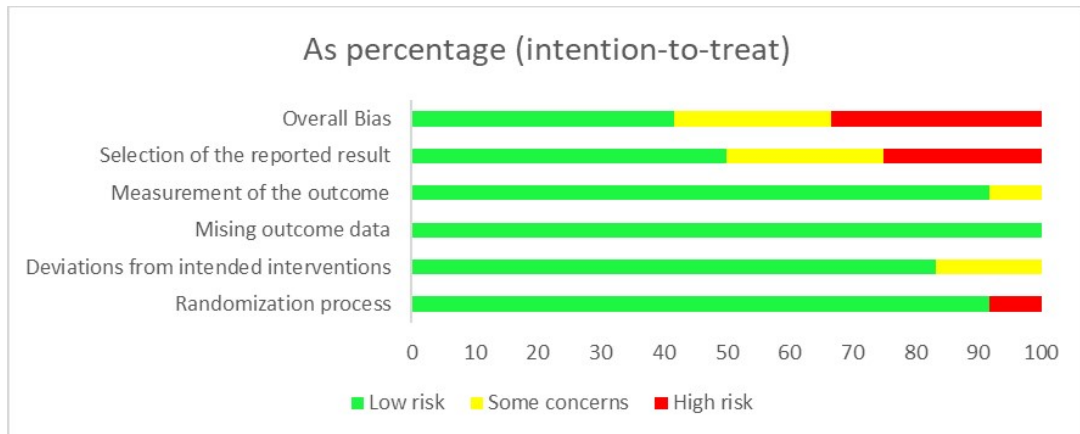


Figure 2: Risk of bias estimated by using the Cochrane Risk of bias 2.0 tool.



Figure 3: Assessment of the methodological quality of included studies using the Cochrane Risk of Bias 2.0 tool.

3.4 Primary outcome: pain intensity

3.4.1 Analgesic efficacy of PRP over time

All twelve studies included in this review utilized the VAS to assess pain intensity (Table 2). Among these, most studies (67%) evaluated pain relief in participants with CTS (BOZKURT

et al., 2022; ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020; GADO; EL-BANNA, 2020; HASHIM et al., 2020; MALAHIAS, M. A. et al., 2018; RAEISSADAT et al., 2018; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; WU, Y. T. et al., 2017). To assess the efficacy of PRP treatment in reducing pain intensity, comparisons were conducted over time by comparing post-treatment measures to baseline values. Few studies compared VAS scores between the PRP group and a negative placebo control group. Studies where the intervention group solely received PRP treatment demonstrated its effectiveness in pain relief for participants with CTS (ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020; HASHIM et al., 2020; SENNA; SHAAT; ALI, 2019). In Senna et al. (2019), a significant reduction in VAS scores was observed at 1st and 3rd months of follow-up compared to baseline (Mean \pm SD - Baseline: 6.81 ± 6 ; 1 month: 2.44 ± 7.3 , $p < 0.001$; 3 months: 2.18 ± 6.5 , $p < 0.001$) (SENN; SHAAT; ALI, 2019). Eltabl et al. (2020) also noted a reduction in VAS scores in the PRP group over the course of six months (Mean \pm SD - Baseline: 8.53 ± 1.04 ; 6 months: 1.97 ± 0.72 , $p < 0.001$) (ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020). Similarly, Hashim et al. (2020), who evaluated two PRP preparation protocols with single-step (I) and two-step (II) centrifugation, demonstrated analgesia in both PRP groups at one and a half months and three months, compared to baseline values (Mean \pm SD: PRP group I - Baseline: 7.65 ± 1.35 ; 1.5 months: 3.9 ± 1.97 , $p < 0.03$; 3 months: 2.35 ± 1.87 , $p < 0.03$; PRP group II - Baseline: 6.37 ± 2.01 ; 1.5 months: 4.63 ± 1.67 , $p < 0.03$; 3 months: 2.84 ± 1.83 , $p < 0.03$) (HASHIM et al., 2020). On the other hand, Malahias et al. (2018) did not demonstrate efficacy in pain relief for participants with CTS when comparing the PRP-treated group with the group that received saline solution as a placebo. The assessment of pain using the VAS did not reveal differences between the groups during the evaluated periods of 4 and 12 weeks (MALAHIAS, M. A. et al., 2018).

Table 2. Description of studies regarding the VAS outcome for pain intensity

Author, year	Method	Follow up	Intervention (In)		Comparison (Com)		p (In x Com)	
			Mean ± SD	p (Baseline - months)	Mean ± SD	p (Com)		
Hashim 2020(HASHIM et al., 2020)	PRP (single step) vs CS	Baseline	7.65 ± 1.35	< 0.03 (all)	6.7 ± 2.00	< 0.05 (all)	NI	
		1.5m	3.9 ± 1.97				0.002	
3m	2.35 ± 1.87	0.005						
(Mild to moderate CTS)	PRP (two steps) vs CS	Baseline	6.37 ± 2.01	< 0.03 (all)	5.85 ± 2.01	< 0.05 (all)	NI	
1.5m	4.63 ± 1.67	4 ± 1.65	0.073					
3m	2.84 ± 1.83	0.068						
Uzdu 2020(UZDU et al., 2021)	PRP (two steps) vs Saline	Baseline	2.95 ± 2.96	< 0.05 (all)	3.13 ± 2.85	< 0.05 (all)	0.47	
(HSP)		1 wk	2.86 ± 3.1		3.32 ± 2.9		>0.05	
		1 m	1.54 ± 2.15		3.0 ± 2.93		>0.05	
		3 m	2.2 ± 2.26		2.02 ± 2.51		>0.05	
Gado 2020(GADO; EL-BANNA, 2020)	PRP (two steps) + Splint vs Splint	Baseline	6.75 ± 0.94	< 0.001 (all)	6.47 ± 0.70	< 0.001 (all)	< 0.001#	
(Mild to moderate CTS)		1m	4.38 ± 0.94		4.57 ± 0.69		< 0.001#	
		3m	3.52 ± 0.90		4.06 ± 0.65		< 0.001#	
Bozkurt 2021(BOZKURT et al., 2022)	PRP (two step) + CR vs CR vs CR + Matriderm	Baseline	NI	NI	4.85±1.1 (CR)	NI	<0.05 (both CR and CR + Matriderm)	
(recurrent CTS)	PRP (two step) + CR + Matriderm vs CR vs CR + Matriderm	1yr	2.42 ± 0.97				3.92±0.65 (CR+ Matriderm)	<0.05 (both CR and CR + Matriderm)
Hassanien 2020(HASSANIEN et al., 2020)	PRP (two steps) + MT vs MT	Baseline	Median (IQR)	< 0.05 (all)	Median (IQR)	> 0.05 (all)	0.62	
(DPN)		1m	7 (2.5)		6 (2.5)		<0.001	
		3m	1 (0.3)		5 (2)		<0.001	
		6m	1 (0.3)		6 (1.3)		<0.001	
1 (0)	7 (2)	<0.001						
Senna 2019(SENNA; SHAAT; ALI, 2019)	PRP (two steps) vs CS	Baseline	6.81 ± 0.6	< 0.001(all)	6.95 ± 0.49	< 0.001 (all)	0.242	
(Mild to moderate CTS)*		1m	2.44 ± 0.73		2.59 ± 0.83		0.737	
		3m	2.18 ± 0.65		2.52 ± 0.71		0.040	
Eltabl 2020(ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020)	PRP (single step) vs Surgery vs PT+ Splint	Baseline	8.53 ± 1.04	< 0.001	(Surgery) 8.0 ± 1.2	(Surgery) 0.001	(Surgery) 0.127	
(Mild to moderate CTS)		6m	1.97 ± 0.72		2.4 ± 0.8		(PT+ Split) 0.058	(PT+ Split) 0.001
					8.0 ± 1.1		7.7 ± 1.4	
Malahias 2018(MALAHIAS, M. A. et al., 2018)	PRP (two steps) vs Saline	Baseline	6.79 ± 2.92	NI	5,40 ± 2,78	NI	NI	
(Mild to moderate CTS)*		4wk	NI		NI		0.164	
		12wk	NI		NI		0.09	
Raeissadat 2018(RAEISSADAT et al., 2018)	PRP (two steps) + Splint vs Splint	Baseline	6.82 ± 1.24	< 0.001	6.24 ± 1.17	< 0.001	0.28	
(Mild to moderate CTS)		10wk	4.02 ± 1.92		3.52 ± 2.02		0.845#	

Anjayani 2014(ANJAYANI et al., 2014) (LPN)	PRP (two steps) vs PPP	Baseline 2wk	NI	< 0.05	NI	> 0.05	NI
Wu 2017(WU, Y. T. et al., 2017) (Mild to moderate CTS)	PRP (single step) + Splint vs Splint	Baseline 1m 3m 6m	Mean ± SE 6.50±0.30 3.89±0.28 2.91±0.23 1.97±0.23	<0.001 (all)	Mean ± SE 6.29±0.31 3.88±0.28 3.36±0.26 2.99±0.27	<0.001 (all)	0.631 0.540# 0.104# 0.018#
Xu 2021(XU, Z. et al., 2021) (LDH)	PRP (two steps) vs Steroid	Baseline 1wk 1m 3m 6m 1yr	median(1st- 3rd) 6.0 (6.0-7.3) 5.0 (5.0-6.0) 3.0 (3.0-4.0) 3.0 (3.0-3.0) 3.0 (2.0-3.0) 2.0 (1.0-3.0)	0.887 <0,001 (remaining)	median(1st-3rd) 6.0 (5.0-7.0) 6.0 (5.0-6.0) 3.0 (3.0-5.0) 3.0 (2.0-4.0) 2.0 (2.0-3.0) 2.0 (1.0-3.0)	1.000 < 0,001 (remaining)	0.106 NI NI NI NI NI

CTS carpal tunnel syndrome; HSP hemiplegic shoulder pain DPN diabetic peripheral neuropathy; LPN leprosy peripheral neuropathy; LDH lumbar disc herniation with radicular pain; CS methylprednisolone acetate at 40 mg/mL; CR classical revision surgery; MT medical treatment (glycemic control, vitamin B complex, a lipoic acid, selective serotonin reuptake inhibitors, and pregabalin); PT pharmacological treatment (NSAIDs, diclofenac 150 mg/day for 2 weeks and 1500 g vitamin B 12 per day for 6 weeks); PPP platelet-poor plasma; Steroid 2 ml betamethasone+0.5 ml 0.9% sterile saline+0.5 ml 2% lidocaine; *normalized VAS scale to a scale of [0-10]. #p-value calculated considering score changes, not absolute value.

Other studies have demonstrated the analgesic effectiveness of PRP treatment combined with wrist splints, a conservative measure used in CTS treatment (GADO; EL-BANNA, 2020; RAEISSADAT et al., 2018; WU, Y. T. et al., 2017). In Gado et al. (2020), a reduction in VAS scores was evident in the intervention group at 1-month and 3-month follow-up, compared to baseline (Mean ± SD - Baseline: 6.75 ± 0.94; 1 month: 4.38 ± 0.94, $p < 0.001$; 3 months: 3.52 ± 0.90, $p < 0.001$) (GADO; EL-BANNA, 2020). Raeissadat et al. (2018) also demonstrated a reduction in VAS scores after ten weeks of follow-up (Mean ± SD - Baseline: 6.82 ± 1.24; 10 weeks: 4.02 ± 1.92, $p < 0.001$) (RAEISSADAT et al., 2018). Similarly, in Wu et al. (2017), there was a reduction in pain intensity at all follow-up times - one month, three months, and six months - compared to baseline (Mean ± SD - Baseline: 6.50 ± 0.30; 1 month: 3.89 ± 0.28, $p < 0.001$; 3 months: 2.91 ± 0.23, $p < 0.001$; 6 months: 1.97 ± 0.23, $p < 0.001$) (WU, Y. T. et al., 2017).

Among the studies included in this review, four assessed the effects of PRP on pain intensity in participants with different conditions beyond CTS. In the study conducted by

Hassanien et al. (2020), which evaluated diabetic peripheral neuropathy, participants received PRP treatment combined with medical management, including glycemic control, B-vitamin complex, alpha-lipoic acid, selective serotonin reuptake inhibitors, and pregabalin. The results revealed a reduction in pain intensity at 1-month, 3-month, and 6-month follow-up compared to baseline (Median (IQR) - Baseline: 7 (2.5); 1 month: 1 (0.3), $p < 0.05$; 3 months: 1 (0.3), $p < 0.05$; 6 months: 1 (0), $p < 0.05$) (HASSANIEN et al., 2020).

Similarly, in the study by Xu et al. (2021) that assessed the effect of PRP on radicular pain due to lumbar disc herniation over one week to one year, a reduction in VAS scores was observed starting from 1 month of follow-up, and this effect persisted after one year of follow-up (Median (1st quartile-3rd quartile): Baseline: 6.0 (6.0-7.3); 1 week: 5.0 (5.0-6.0); $p = 0.887$; 1 month: 3.0 (3.0-4.0); $p < 0.001$; 3 months: 3.0 (3.0-3.0), $p < 0.001$; 6 months: 3.0 (2.0-3.0), $p < 0.001$; 1 yr: 3.0 (2.0-3.0), $p < 0.001$) (XU, Z. et al., 2021).

In the study conducted by Anjayani et al. (2014) on participants with Hansens' Peripheral Neuropathy, the analgesic efficacy of perineural PRP injection was superior to placebo. In the study, the PRP-treated group was compared to the placebo group receiving platelet-poor plasma injection. There was an improvement in VAS scores in the PRP-treated group ($p < 0.05$), but not in the placebo group ($p > 0.05$), after two weeks of treatment (ANJAYANI et al., 2014). On the other hand, Uzdu et al. (2020) conducted a study with participants experiencing hemiplegic shoulder pain due to stroke, in which the PRP-treated group was compared to a placebo group receiving saline solution. Throughout the study, there was an improvement in the VAS scores during the visits conducted after one week, one month, and three months of follow-up for both the PRP group and the saline group. However, no significant differences were found between the groups ($p > 0.05$), indicating that the PRP injections did not demonstrate superiority over the placebo (UZDU et al., 2021).

3.4.2 Comparative efficacy of PRP versus other therapeutic approaches

Studies that evaluated pain intensity in participants with CTS showed varied results when comparing PRP groups with other active groups. In the studies by Gado et al. (2020) and Wu et al. (2017), which compared PRP treatment combined with wrist splint use to the group that received only wrist splints, a greater reduction in pain was observed in the PRP-treated groups (GADO; EL-BANNA, 2020; WU, Y. T. et al., 2017). This effect was evident in all assessments in the Gado et al. study, specifically during the first and third months of follow-up ($p < 0.001$) (GADO; EL-BANNA, 2020). However, in the study by Wu et al., the analgesic effect of the PRP group was only greater at the sixth month of follow-up (1 month, $p = 0.540$; 3 months, $p = 0.104$; 6 months, $p = 0.018$) (WU, Y. T. et al., 2017). On the other hand, the study by Raeissadat et al. (2018), which also compared PRP combined with wrist splints versus wrist splints alone, did not find any difference in pain intensity between the groups after ten weeks of treatment ($p = 0.845$) (RAEISSADAT et al., 2018).

The studies by Senna et al. (2019) and Hashim et al. (2020) compared the effects of PRP treatment to methylprednisolone acetate injections (HASHIM et al., 2020; SENNA; SHAAT; ALI, 2019). In the study by Senna et al. (2019), which evaluated the 1-month and 3-month follow-up, a significant reduction in pain intensity was observed in the third month of assessment in the PRP-treated group compared to the corticosteroid-treated group (1 month, $p = 0.737$; 3 months, $p = 0.04$) (SENNA; SHAAT; ALI, 2019). The study by Hashim et al. (2020) demonstrated a greater reduction in pain intensity in the single-spin PRP group compared to the corticosteroid group at the 1.5-month and 3-month of follow-up (1.5 months, $p < 0.002$; 3 months, $p = 0.005$). However, there was no improvement when comparing the two-step centrifugation PRP group to the corticosteroid group (1.5 months, $p = 0.073$; 3 months, $p = 0.068$), indicating that the PRP production protocol impacts its analgesic efficacy (HASHIM et al., 2020).

In the study by Eltabl et al. (2020), the PRP group was compared to two active controls: the surgery group and the group treated with wrist splints in combination with non-steroidal anti-inflammatory drugs (150 mg/day diclofenac) plus vitamin B12 (1500 µg/day). Both PRP and surgery-induced pain relief with similar intensity at the sixth month (Mean ± SD 6 months - for PRP group: 1.97 ± 0.72 ; Surgery group: 2.4 ± 0.8 , $p = 0.127$). However, when comparing the effect of PRP to the group using wrist splints with pharmacological treatment, the analgesia was significantly greater in the PRP group after six months of treatment (Mean ± SD 6 months - PRP group: 1.97 ± 0.72 ; Splint + PT group: 7.7 ± 1.4 , $p = 0.001$) (ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020).

Bozkurt et al. (2021) compared PRP treatment plus surgery and PRP treatment plus surgery with Matriderm (a dermal substitute used to improve surgical success in CTS) to groups undergoing surgery only or surgery with Matriderm. In the assessment among the groups, greater analgesia was observed in the PRP-treated groups after one year of treatment ($p < 0.05$) (BOZKURT et al., 2022).

Hassanien et al. (2020) evaluated the effects of PRP on pain intensity in different neuropathy conditions. Participants with DPN were set apart into two groups: one received medical treatment only, consisting of glycemic control, vitamin B complex, alpha-lipoic acid, selective serotonin reuptake inhibitors, and pregabalin, while the other group received medical treatment and PRP. When comparing the two groups over the 1-month, 3-month, and 6-month follow-up periods, greater analgesic efficacy was observed in the group that received PRP compared to the group that received medical treatment only ($p < 0.001$) (HASSANIEN et al., 2020).

3.4.3 Effect of the PRP obtaining protocol on analgesic efficacy

Most studies (9 out of 12) prepared PRP using a two-step centrifugation process (Table S5). Among these, PRP treatment was effective in reducing NP intensity across different conditions in 8 studies (ANJAYANI et al., 2014; BOZKURT et al., 2022; GADO; EL-BANNA, 2020; HASSANIEN et al., 2020; RAEISSADAT et al., 2018; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; UZDU et al., 2021; XU, Z. et al., 2021). The analgesic effect of PRP was identified starting from the second week after treatment (ANJAYANI et al., 2014) and lasting up to one year (BOZKURT et al., 2022; XU, Z. et al., 2021).

On the other hand, the studies by Wu et al. (2017), Eltabl et al. (2020), and Hashim et al. (2020) employed only a single-step centrifugation to prepare PRP. All of them demonstrated a reduction in pain intensity during the follow-up periods of 1, 3, and 6 months compared to baseline (ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020; HASHIM et al., 2020; WU, Y. T. et al., 2017). Additionally, Hashim et al. (2020) compared the efficacy of PRP treatment prepared using one or two steps of centrifugation. When the outcome variables of the two groups of PRP were compared, there was no significant difference in their enhancement at all follow-up times (1.5 months, $p = 0.163$; 3 months, $p = 0.292$) in participants with CTS [14]. These findings suggest that the centrifugation protocol for PRP preparation does not appear to influence its analgesic efficacy in painful neuropathy.

3.5 Secondary outcomes

In studies on NP due to CTS, scientifically validated outcome measures for this syndrome were used as secondary outcomes, such as the Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire, which assesses symptom severity and functional status, electrodiagnostic analyses, with a focus on parameters including Distal Motor Latency (DML), Sensory Peak Latency (SPL), Sensory Nerve Conduction Velocity (SNCV), and ultrasound measurement of nerve Cross-Sectional Area (CSA).

3.5.1 Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire (BCTQ)

In the studies focusing on NP in CTS, 6 out of 8 included trials employed the BCTQ questionnaire as a measurement tool (ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020; GADO; EL-BANNA, 2020; HASHIM et al., 2020; RAEISSADAT et al., 2018; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; WU, Y. T. et al., 2017). The BCTQ questionnaire consists of two subscales: BCTQs (Table S6), which assesses symptom severity through 11 questions scored on a scale from 1 to 5, and BCTQf (Table S7), which evaluates functional status using 8 questions also scored from 1 to 5. Higher scores indicate greater severity and dysfunction.

Overall, as presented in the supplementary material Tables S6 and S7, it was evident that when comparing pre-treatment scores with those at the follow-up months, there was a significant improvement in both symptom severity (BCTQs) and functional status (BCTQf) in participants across the six studies that used the questionnaire.

For BCTQs, in the study by Hashim et al. (2020), both the single centrifugation and double centrifugation PRP groups showed reductions in BCTQs scores at 1.5 and 3 months compared to baseline ($p < 0.03$) (HASHIM et al., 2020). Similar results were observed in Senna et al. (2019), with a significant clinical symptom improvement in the PRP group after 1 and 3 months ($p < 0.001$), and in Eltabl et al. (2020) with positive results after 6 months ($p < 0.001$) (ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020; SENNA; SHAAT; ALI, 2019). Gado et al. (2020) also reported a gradual reduction in scores for the PRP combined with wrist splints group over time, with significant improvements after 1 and 3 months ($p < 0.001$) (GADO; EL-BANNA, 2020). Similarly, Raeissadat et al. (2018) identified a significant improvement in scores for participants who received PRP with wrist splints after 10 weeks ($p < 0.001$) (RAEISSADAT et al., 2018). Wu et al. (2017), who examined PRP treatment with the wrist splints, found positive results at all follow-up months (1 month, 3 months, and 6 months) with $p < 0.001$ (WU, Y. T. et al.,

2017). These results highlight the importance of PRP treatment, either alone or in combination with other therapies, in reducing the severity of clinical symptoms.

Regarding BCTQf, the results for participants receiving PRP were promising. In the study conducted by Hashim et al. (2020), PRP treatment in both the single centrifugation and double centrifugation groups demonstrated significant reductions in scores at all assessment points, including measurements taken after 1.5 months and 3 months ($p < 0.03$) (HASHIM et al., 2020). Similarly, in the study by Senna et al. (2019), the results showed the effectiveness of PRP in improving BCTQf ($p < 0.001$) at the 1-month and 3-month follow-ups (SENNA; SHAAT; ALI, 2019). Gado et al. (2020) also reported the effectiveness of PRP combined with wrist splints in improving BCTQf ($p < 0.001$) at the 1-month and 3-month follow-ups (GADO; EL-BANNA, 2020). Similarly, Raeissadat et al. (2018) found improvements in scores for participants who received PRP combined with wrist splints in the tenth week of evaluation ($p < 0.003$) (RAEISSADAT et al., 2018). Finally, the study by Eltabl et al. (2020) demonstrated the effectiveness of PRP use in improving BCTQf values at the 6-month assessment ($p < 0.001$), and Wu et al., 2017, showed the effectiveness of PRP combined with wrist splints at the 1-month, 3-month, and 6-month follow-ups ($p < 0.001$) (ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020; WU, Y. T. et al., 2017). These results demonstrate an improvement in functional status for participants treated with PRP.

The studies investigating the BCTQ questionnaire as a secondary outcome also compared the efficacy of PRP to other therapeutic approaches. In the studies by Hashim et al. (2020) and Senna et al. (2019), PRP treatment was compared to the injection of methylprednisolone acetate (HASHIM et al., 2020; SENNA; SHAAT; ALI, 2019). In Hashim et al. (2020), which conducted assessments after 1.5 months and 3 months, significant improvements were demonstrated in the single centrifugation PRP group for both BCTQs (1.5 months, $p=0.005$; 3 months, $p<0.0001$) and BCTQf (1.5 months, $p=0.019$; 3 months, $p<0.0001$). Similar results

were observed in the double centrifugation PRP group, with improvements in both BCTQs (1.5 months, $p=0.01$; 3 months, $p=0.01$) and BCTQf (1.5 months, $p=0.011$; 3 months, $p=0.004$) (HASHIM et al., 2020).

In the study by Senna et al. (2019), which evaluated at 1 month and 3 months, a significant improvement was observed in the third month of follow-up when compared to corticosteroid injection in both BCTQs (3 months, $p=0.007$) and BCTQf (3 months, $p=0.002$) (SENNA; SHAAT; ALI, 2019). The findings suggest that PRP treatment resulted in a significant improvement in symptom severity and functional status compared to corticosteroid use, regardless of the PRP preparation protocol.

In the studies conducted by Gado et al. (2020), Raeissadat et al. (2018), and Wu et al. (2017), participants subjected to combined PRP and wrist splint treatment were compared to those who used wrist splints only as an intervention (GADO; EL-BANNA, 2020; RAEISSADAT et al., 2018; WU, Y. T. et al., 2017). In Gado et al. (2020), which conducted assessments at 1 month and 3 months, a significant improvement was observed in the PRP-treated group in the third month for both BCTQs (3 months, $p=0.015$) and BCTQf (3 months, $p<0.001$) (GADO; EL-BANNA, 2020). In Wu et al. (2017), which conducted assessments at 1 month, 3 months, and 6 months, except for the BCTQs score at the first month, there was a significant improvement in the PRP-treated group in all follow-up assessments, both in BCTQs (3 months, $p=0.017$; 6 months, $p=0.045$) and BCTQf (1 month, $p=0.002$; 3 months, $p=0.017$; 6 months, $p=0.045$) (WU, Y. T. et al., 2017).

On the other hand, in the study by Raeissadat et al. (2018), which evaluated participants after 10 weeks of treatment, no significant differences were identified in the reduction of scores when comparing the groups that received PRP with those who used wrist splints only in the BCTQs and BCTQf questionnaires (RAEISSADAT et al., 2018).

Finally, the study by Eltabl et al. (2020) compared the group that received PRP with two other groups: the group treated with wrist splints in association with diclofenac and vitamin B12, and the group that underwent surgery. After 6 months of interventions, when compared to the wrist splint group, the PRP-treated group showed significant improvement ($p=0.001$) in both BCTQs and BCTQf scores. In comparison to surgery, there was no significant improvement in the PRP group for the BCTQs questionnaire. However, for BCTQf, functional improvement was more pronounced in patients who underwent surgery ($p=0.017$) (ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020). These results highlight the potential of PRP as an effective and less invasive alternative for CTS treatment.

The analyzed studies suggest that PRP treatment is a promising therapeutic option capable of improving symptom severity and functional status in CTS patients compared to other therapeutic approaches, such as corticosteroids, wrist splints, and even surgery.

3.5.2 Electrodiagnostic study

Electrophysiological analyses were also employed as secondary measures to assess the efficacy of PRP in the treatment of NP in participants with CTS. In these studies, the impact of PRP on the integrity and function of peripheral nerves was investigated, with a focus on the median nerve. The parameters most frequently used included distal motor latency (DML; Table S8) in milliseconds (ms), which measures motor nerve conduction, followed by sensory peak latency (SPL; Table S9) in ms, which assesses sensory nerve conduction, and sensory nerve conduction velocity (SNCV; Table S10) in meters per second (m/s), measuring the speed of sensory stimulus conduction in peripheral nerves. Prolongations of these parameters may indicate issues with nerve conduction.

As evidenced in the supplementary material, Tables S8, S9, and S10, overall, the groups undergoing PRP treatment showed significant improvements in all measures of DML, SPL, and

SNCV in follow-up assessments compared to baseline measures ($p < 0.05$), except for the study by Gado et al. (2020) in the measurement of SNCV (ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020; GADO; EL-BANNA, 2020; HASHIM et al., 2020; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; WU, Y. T. et al., 2017).

In Senna et al. (2019), which evaluated the effects of PRP treatment on electrophysiological measures of the median nerve in participants with CTS, it was observed that PRP treatment resulted in significant improvements in DML, SPL, and SNCV parameters in the first and third months after treatment ($p < 0.001$) (SENNA; SHAAT; ALI, 2019). Similarly, the study by Hashim et al. (2020), which investigated two PRP preparation protocols with single-step and two-step centrifugation, showed that both PRP groups demonstrated improvements in DML and SPL parameters at 1.5 months and 3 months when compared to baseline values ($p < 0.03$) (HASHIM et al., 2020). Likewise, in Eltabl et al. (2020), participants in the PRP group evaluated after 6 months of treatment showed significant improvements in DML and SPL ($p < 0.001$) (ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020).

In the studies conducted by Gado et al. (2020) and Wu et al. (2017), in which electrophysiological parameters DML and SNCV were assessed in participants treated with PRP combined with wrist splints, Wu et al. (2017) showed significant improvement in all follow-up times, 1 month, 3 months, and 6 months, for both DML and SNCV ($p < 0.001$) (WU, Y. T. et al., 2017). However, in Gado et al. (2020), significant improvement was observed only for the DML parameter in the first ($p = 0.028$) and third month ($p = 0.012$), but not for the SNCV parameter (GADO; EL-BANNA, 2020).

When it comes to electrophysiological measures of peripheral nerves, studies also investigated the comparative efficacy of PRP in participants with CTS about other therapeutic approaches. When evaluating the parameter DML, which measures motor nerve conduction in milliseconds, no significant differences were observed when comparing the group of

participants who exclusively used wrist splints with the group treated with wrist splints combined with PRP injection in Gado et al., 2020, both at the first and third month after treatment (GADO; EL-BANNA, 2020). This result was also corroborated by Wu et al., 2017, which conducted a 6-month follow-up (WU, Y. T. et al., 2017).

Senna et al. (2019) found no statistically significant difference in DML values when comparing the use of PRP with the use of methylprednisolone acetate in the first and third months of evaluation (SENNA; SHAAT; ALI, 2019). On the other hand, the study by Hashim et al. presented different results, as it demonstrated a significant improvement in the PRP-treated groups, both with single-stage and two-stage centrifugation, at both follow-up time points (1.5 months, $p < 0.001$; 3 months, $p < 0.001$) (HASHIM et al., 2020).

Finally, the study by Eltabl et al. revealed that PRP outperformed pharmacological treatment combined with wrist splints after six months of follow-up ($p = 0.001$), although it did not show significant differences compared to the surgical procedure (ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020).

Regarding the SPL and SNCV parameters, most studies did not find significant differences between the groups, suggesting that PRP likely does not offer clear advantages over other therapeutic approaches in these parameters. However, it is important to highlight that there was one exception, the study by Senna et al. (2019), which demonstrated the superiority of PRP over methylprednisolone acetate in the third month by comparing to the SPL parameter ($p = 0.037$) (SENNA; SHAAT; ALI, 2019). Similar results were observed when evaluating the SNCV parameter, in which the difference between the groups was not significant in most follow-up assessments, except in the study by Senna et al. (2019), which showed a more pronounced effect of PRP compared to methylprednisolone acetate in the third month ($p = 0.049$).

3.5.3 Effect on nerve cross-sectional area (CSA)

CSA of the median nerve, an important measure to assess the integrity of the median nerve in CTS, was evaluated in three studies: Gado et al. (2020), Senna et al. (2019), and Wu et al. (2017) (Table S11). All of these studies conducted CSA measurements at the proximal entrance of the carpal tunnel, using the pisiform bone as a reference point (GADO; EL-BANNA, 2020; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; WU, Y. T. et al., 2017).

The effects of PRP on the CSA of the median nerve were investigated by comparing post-treatment values to baseline measurements. As presented in Table S11 of the supplementary material, there was a significant improvement in all measurements of median nerve CSA in the PRP-treated groups. In the study by Senna et al. (2019), which assessed exclusive PRP treatment, there was an improvement in the 1st and 3rd months of follow-up compared to baseline ($p < 0.001$) (SENNA; SHAAT; ALI, 2019). Similarly, there was an improvement in median nerve CSA measurements when PRP treatment was combined with wrist splints, as evidenced in the study by Gado et al. (2020) at the 1-month ($p = 0.020$) and 3-month ($p < 0.001$) follow-up, and in the study by Wu et al. (2017) after 6 months of follow-up ($p < 0.001$) (GADO; EL-BANNA, 2020; WU, Y. T. et al., 2017). These results likely reflect an improvement in the conditions of participants with CTS after PRP treatment.

The studies that assessed CSA measurements as a secondary outcome also compared the efficacy of PRP to other therapeutic approaches. When comparing the group of participants who exclusively used wrist splints with the group treated with wrist splints combined with PRP injection, an additional effect of PRP was observed, as seen in Wu et al. (2017), with a significant improvement in the PRP-treated group from the first month up to after the sixth month of follow-up ($p < 0.004$) (WU, Y. T. et al., 2017). Similarly, in the study by Gado et al. (2020), the improvement was significant in the third month of evaluation ($p = 0.004$) (GADO; EL-BANNA, 2020).

In contrast, in the study by Senna et al. (2019), which compared PRP treatment with methylprednisolone acetate injection, there was a similar reduction in both groups, indicating that both approaches were effective in improving the cross-sectional area of the median nerve (SENNA; SHAAT; ALI, 2019).

3.6 Safety outcomes

Among the 12 studies included in this review, 8 provided information on side effects, and it was observed that none of them reported serious side effects in patients treated with PRP (GADO; EL-BANNA, 2020; HASSANIEN et al., 2020; MALAHIAS, M. A. et al., 2018; RAEISSADAT et al., 2018; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; UZDU et al., 2021; WU, Y. T. et al., 2017; XU, Z. et al., 2021). Some mild effects were reported in a few patients, such as itching, pain, paresthesia, and burning sensation (HASSANIEN et al., 2020; RAEISSADAT et al., 2018; SENNA; SHAAT; ALI, 2019; UZDU et al., 2021). However, these effects were easily managed with the application of local ice or the use of paracetamol and vitamin B. In the other four studies, this information was not mentioned (ANJAYANI et al., 2014; BOZKURT et al., 2022; ELTABL; SAIF; ALEMAM, 2020; HASHIM et al., 2020).

4. Discussion

While the treatment of NP has advanced in recent years, with a focus on pharmacological approaches (BARON; BINDER; WASNER, 2010; BERNATONIENE et al., 2023), this condition still represents a significant challenge to public health. NP is highly prevalent and impactful, affecting approximately 10% of the global population (ROSENBERGER et al., 2020). Moreover, the effectiveness of drug treatment is often insufficient, highlighting the persistent unmet need for better therapeutic options for NP patients (FINNERUP et al., 2015; MOISSET; BOUHASSIRA; ATTAL, 2021).

PRP therapies have been used for over 30 years and have garnered increasing interest in regenerative medicine (EVERTS, P. et al., 2020). Currently, they are viewed with enthusiasm as treatment options due to the encouraging clinical benefits reported by patients in various clinical conditions (BELK et al., 2021; FILARDO et al., 2018; XUAN et al., 2020). After application, clinical PRP, with a platelet concentration 5 to 7 times higher than in peripheral blood, can induce analgesic effects and alter the tissue microenvironment (EVERTS, P. et al., 2020).

In this systematic review, we identified twelve eligible studies that assessed the analgesic efficacy of PRP for treating NP in participants with different neuropathy conditions. Most clinical trials focused on the use of ultrasound guided PRP infusions for treating patients with mild to moderate CTS, the most common compression neuropathy caused by median nerve compression as it passes through the carpal tunnel (WIPPERMAN; GOERL, 2016). Overall, the clinical trials in this review indicate that PRP treatment is effective for pain relief in patients with CTS, both when administered alone and when combined with wrist splints. Furthermore, evidence suggests its efficacy in other painful neuropathies such as diabetic peripheral neuropathy and radicular pain due to lumbar disc herniation.

This finding is in line with the systematic review by Buntragulpoontawee et al. (2021), which highlighted PRP as an effective injectable for pain relief in entrapment neuropathies (BUNTRAGULPOONTAWEE et al., 2021). Its analgesic benefits are also supported by multiple meta-analyses and systematic reviews that have consistently shown the superiority of PRP over steroids, hyaluronic acid, or placebo, especially in substantial pain reduction in knee osteoarthritis for periods of 3 months or more (FILARDO et al., 2021; MIGLIORINI et al., 2021; TANG et al., 2020). Additionally, many clinical studies investigating PRP have reported promising results in other pain conditions such as muscle injuries, osteoarthritic pain, and tendinopathy, with notable improvements in function and pain relief after PRP therapy

(BARMAN et al., 2022; CHEN, X. T. et al., 2021; LIN et al., 2023). On the other hand, some studies have indicated less pronounced results of PRP, questioning its effectiveness in treating lateral elbow pain (KARJALAINEN et al., 2021) and rotator cuff tendinopathy (HAMID; SAZLINA, 2021).

In our systematic review, only two studies did not demonstrate the analgesic efficacy of PRP. In Malahias et al. (2018), it is suggested that the placebo effect was partially attributed to the psychological factor of participants with CTS who believed they were receiving an effective treatment (MALAHIAS, M. A. et al., 2018). Meanwhile, in Uzdu et al. (2020), who conducted a study on patients with hemiplegic shoulder pain resulting from a stroke, the improvements observed in both the PRP and saline groups were attributed to the use of rehabilitation techniques. This included preventive measures for pain, such as proper positioning, and supervised physiotherapy, which were applied to all participants throughout the study (UZDU et al., 2021).

In recent years, several systematic reviews and meta-analyses have assessed the use of PRP in the treatment of patients with mild to moderate CTS. As a result, local PRP injection is more effective than other conservative treatments in pain relief (GAO et al., 2023; JIANG et al., 2022; MALAHIAS, M.-A. et al., 2019) and in improving wrist symptoms and function (CATAPANO et al., 2020; DAVEY et al., 2021; DONG et al., 2020; GAO et al., 2023; JIANG et al., 2022; MALAHIAS, M.-A. et al., 2019), as well as enhancing electrophysiological outcomes of nerve function and reducing median nerve swelling (DAVEY et al., 2021; DONG et al., 2020; JIANG et al., 2022).

The studies included in this systematic review also presented consistent results for patients with mild to moderate CTS. Prolonged median nerve compression and ischemia within the carpal tunnel can lead to permanent damage and aseptic inflammation. Without proper treatment, CTS symptoms can worsen over time. Traditional conservative treatments such as

oral medications and wrist splints have limitations in pain relief and nerve function restoration (PADUA et al., 2016).

Our analysis indicates that PRP treatment shows promising improvements in symptom severity and functional status, as assessed through BCTQs and BCTQf questionnaires. Additionally, PRP has demonstrated positive effects compared to other therapeutic approaches such as corticosteroids, wrist splints, and even surgery, making it a less invasive option. PRP treatment has also shown positive effects related to nerve function, reflected by improvements in electrophysiological indicators of sensory function, such as SPL, SNCV, and motor function, such as DML. Nerve conduction assessment is commonly used to aid in CTS diagnosis by detecting impaired conduction in the median nerve through the carpal tunnel, with normal conduction elsewhere (WIPPERMAN; GOERL, 2016). These measures are also employed by researchers as a tool for comparing pre-treatment and post-treatment conditions for CTS (WANG, L., 2018). Additionally, median nerve CSA can be used to assist in CTS diagnosis (WIPPERMAN; GOERL, 2016), allowing for the identification of space-occupying lesions within and around the median nerve and confirming abnormalities in this nerve (KANG et al., 2009), as well as being considered an objective indicator (GAO et al., 2023). In our analysis, the studies indicate that PRP treatment has a positive impact on median nerve CSA in CTS patients, possibly due to reducing flexor tenosynovitis swelling (ALLAMPALLAM; CHAKRABORTY; ROBINSON, 2000). These additional beneficial effects may indicate a reduction in nerve compression and an improvement in neural function.

PRP is recognized for its combination of growth factors, including TGF- β , HGF, platelet-derived growth factor, fibroblast growth factor, or vascular endothelial growth factor, which aid in nerve regeneration and pain relief (BELK et al., 2021; BOHREN et al., 2022; HASHIM et al., 2020; SÁNCHEZ et al., 2017). Its analgesic effects are attributed to modulating the neuroimmune system by controlling neuroinflammation through cytokine regulation, leading to

a balance between pro- and anti-inflammatory cytokines, induction of angiogenesis, and stimulation of Schwann cell proliferation and migration. In this way, PRP can act by controlling the environment at the injury site, permanently eliminating the pro-inflammatory environment, and silencing chronically electrically active nociceptive neurons. However, the whole mechanism of action of PRP remains unclear (BOHREN et al., 2022; BUCHHEIT et al., 2020).

Furthermore, in CTS histological research has indicated that growth factors released from PRP injection around the nerve resulted in a greater mitogenic response, increased production of type III collagen, and decreased production of type I collagen, aiming to redirect tissue repair, reverse carpal tunnel swelling caused by tenosynovial thickening compressing the median nerve, improve nerve ischemia status, and promote nerve repair. The finding could be the potential mechanism of PRP in CTS treatment (ALLAMPALLAM; CHAKRABORTY; ROBINSON, 2000; HIRATA et al., 2004; JIANG et al., 2022; MALAHIAS, M.-A. et al., 2019).

One crucial aspect to consider is the lack of consensus regarding the ideal PRP preparation process. Various factors, such as the time and speed of centrifugation, the volume of blood withdrawn and reinjected into the body, as well as the platelet and white blood cell content, can vary substantially among studies (EVERTS, P. et al., 2020; LANA et al., 2017; MAUTNER et al., 2015). This lack of uniformity is further compounded by the presence of multiple commercial PRP systems on the market, each with its collection procedures and preparation characteristics (LE, A. D. K. et al., 2018; PACHITO et al., 2020). It is worth noting that in this review, different preparation methods were employed. Despite the lack of standardization, the analysis of the included studies did not provide evidence that the various PRP production protocols affect its analgesic effect. Additionally, based on this review and the available literature, no cases of severe complications or significant adverse effects associated with the use of PRP have been identified. The findings indicate that PRP appears to be a safe treatment option for managing NP.

Regarding methodological quality, most studies analyzed in this review exhibited methodological rigor ranging from poor to moderate. Furthermore, heterogeneity in study design and research methods among the studies substantially limits the ability to establish a reliable and reproducible effect of PRP in the context of DN. Another important factor is that the studies investigating the effects of PRP often had relatively small sample sizes, and the follow-up time was at most 1 year, considered relatively short. This is relevant since nerve recovery is a rather slow process that can last up to 18 months (DONG et al., 2020). These methodological limitations make it difficult to conclude whether the potential benefits of PRP in DN relief were masked by these study limitations.

In this regard, it is imperative to conduct additional studies aimed at achieving a comprehensive understanding of the role of PRP in pain management across various neuropathies, while also considering its mechanisms of action and factors that may influence its effectiveness. These endeavors will enable the establishment of clear guidelines for the clinical use of PRP as a treatment, thereby contributing to the improvement of the quality of life for patients suffering from neuropathies, and simultaneously ensuring the necessary scientific foundation for its safe and effective clinical application.

5. Conclusions

New strategies for NP treatment are crucial. Based on this systematic review, we have observed that PRP has shown satisfactory and promising results, especially in terms of effectiveness and safety. However, it is essential to emphasize that more rigorously structured clinical trials are needed to reach a definitive conclusion regarding its true therapeutic value.

Declarations of interest: The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

- [1] O. van Hecke, S.K. Austin, R.A. Khan, B.H. Smith, N. Torrance, Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies., *Pain*. 155 (2014) 654–662. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.013>.
- [2] B.H. Smith, H.L. Hébert, A. Veluchamy, Neuropathic pain in the community: prevalence, impact, and risk factors., *Pain*. 161 Suppl 1 (2020) S127–S137. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001824>.
- [3] D. Bouhassira, M. Lantéri-Minet, N. Attal, B. Laurent, C. Touboul, Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population, *Pain*. 136 (2008) 380–387. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.013>.
- [4] E. Blanco, R. Galvez, E. Zamorano, V. López, M. Pérez, Prevalencia del dolor neuropático (DN), según DN4, en atención primaria, *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 38 (2012) 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2011.10.012>.
- [5] N. Torrance, B.H. Smith, M.I. Bennett, A.J. Lee, The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey, *J Pain*. 7 (2006) 281–289. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.11.008>.
- [6] J.P. Dieleman, J. Kercklaan, F.J.P.M. Huygen, P.A.D. Bouma, M.C.J.M. Sturkenboom, Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population ☆, *Pain*. 137 (2008) 681–688. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.03.002>.
- [7] IASP, Pain Terms, International Association for the Study of Pain. (2012). <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/> (accessed March 9, 2023).
- [8] J. Scholz, N.B. Finnerup, N. Attal, Q. Aziz, R. Baron, M.I. Bennett, R. Benoliel, M. Cohen, G. Cruccu, K.D. Davis, S. Evers, M. First, M.A. Giamberardino, P. Hansson, S. Kaasa, B. Korwisi, E. Kosek, P. Lavand'homme, M. Nicholas, T. Nurmikko, S. Perrot, S.N. Raja, A.S.C. Rice, M.C. Rowbotham, S. Schug, D.M. Simpson, B.H. Smith, P. Svensson, J.W.S. Vlaeyen, S.-J. Wang, A. Barke, W. Rief, R.-D. Treede, Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG), The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain., *Pain*. 160 (2019) 53–59. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>.
- [9] B.H. Smith, H.L. Hébert, A. Veluchamy, Neuropathic pain in the community: prevalence, impact, and risk factors, *Pain*. 161 (2020) S127–S137. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001824>.
- [10] G. Baskozos, H.L. Hébert, M.M. Pascal, A.C. Themistocleous, G.J. Macfarlane, D. Wynn, D.L. Bennett, B.H. Smith, Epidemiology of neuropathic pain: an analysis of prevalence and associated factors in UK Biobank., *Pain Rep*. 8 (2023) e1066. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000001066>.
- [11] N.B. Finnerup, R. Kuner, T.S. Jensen, Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment., *Physiol Rev*. 101 (2021) 259–301. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2019>.
- [12] D.P. Kuffler, Mechanisms for Reducing Neuropathic Pain., *Mol Neurobiol*. 57 (2020) 67–87. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01757-9>.
- [13] N. Attal, Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations., *Rev Neurol (Paris)*. 175 (2019) 46–50. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.08.005>.
- [14] G. Cruccu, A. Truini, A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice., *Pain Ther*. 6 (2017) 35–42. <https://doi.org/10.1007/s40122-017-0087-0>.
- [15] D.C. Rosenberger, V. Blechschmidt, H. Timmerman, A. Wolff, R.-D. Treede, Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy, *J Neural Transm*. 127 (2020) 589–624. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02145-7>.
- [16] G.A. Petroianu, L. Aloum, A. Adem, Neuropathic pain: Mechanisms and therapeutic strategies., *Front Cell Dev Biol*. 11 (2023) 1072629. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1072629>.

- [17] M. Thouaye, I. Yalcin, Neuropathic pain: From actual pharmacological treatments to new therapeutic horizons, *Pharmacol Ther.* 251 (2023) 108546. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108546>.
- [18] T. Buchheit, Y. Huh, W. Maixner, J. Cheng, R.-R. Ji, Neuroimmune modulation of pain and regenerative pain medicine, *Journal of Clinical Investigation.* 130 (2020) 2164–2176. <https://doi.org/10.1172/JCI134439>.
- [19] K. Mautner, G.A. Malanga, J. Smith, B. Shiple, V. Ibrahim, S. Sampson, J.E. Bowen, A Call for a Standard Classification System for Future Biologic Research: The Rationale for New PRP Nomenclature, *PM&R.* 7 (2015) S53–S59. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.02.005>.
- [20] K.L. Bennell, D.J. Hunter, K.L. Paterson, Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis, *Curr Rheumatol Rep.* 19 (2017) 24. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0652-x>.
- [21] P. Everts, K. Onishi, P. Jayaram, J.F. Lana, K. Mautner, Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020., *Int J Mol Sci.* 21 (2020). <https://doi.org/10.3390/ijms21207794>.
- [22] J.Z. Tang, M.J. Nie, J.Z. Zhao, G.C. Zhang, Q. Zhang, B. Wang, Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis, *J Orthop Surg Res.* 15 (2020) 403. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01919-9>.
- [23] F. Migliorini, A. Driessen, V. Quack, N. Sippel, B. Cooper, Y. El Mansy, M. Tingart, J. Eschweiler, Comparison between intra-articular infiltrations of placebo, steroids, hyaluronic and PRP for knee osteoarthritis: a Bayesian network meta-analysis, *Arch Orthop Trauma Surg.* 141 (2021) 1473–1490. <https://doi.org/10.1007/s00402-020-03551-y>.
- [24] G. Filardo, D. Previtalli, F. Napoli, C. Candrian, S. Zaffagnini, A. Grassi, PRP Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *Cartilage.* 13 (2021) 364S-375S. <https://doi.org/10.1177/1947603520931170>.
- [25] H.-W. Lin, K.-W. Tam, T.-H. Liou, C.-L. Rau, S.-W. Huang, T.-H. Hsu, Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injection on Range of Motion, Pain, and Disability in Patients With Adhesive Capsulitis: A Systematic Review and Meta-analysis, *Arch Phys Med Rehabil.* (2023). <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2023.03.032>.
- [26] X.T. Chen, W. Fang, I.A. Jones, N.D. Heckmann, C. Park, C.T. Vangsness, The Efficacy of Platelet-Rich Plasma for Improving Pain and Function in Lateral Epicondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis with Risk-of-Bias Assessment, *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery.* 37 (2021) 2937–2952. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2021.04.061>.
- [27] A. Barman, M.K. Sinha, J. Sahoo, D. Jena, V. Patel, S. Patel, S. Bhattacharjee, D. Baral, Platelet-rich plasma injection in the treatment of patellar tendinopathy: a systematic review and meta-analysis, *Knee Surg Relat Res.* 34 (2022) 22. <https://doi.org/10.1186/s43019-022-00151-5>.
- [28] Y. Bohren, D.I. Timbolschi, A. Muller, M. Barrot, I. Yalcin, E. Salvat, Platelet-rich plasma and cytokines in neuropathic pain: A narrative review and a clinical perspective, *Eur J Pain.* 26 (2022) 43–60. <https://doi.org/10.1002/EJP.1846>.
- [29] M.J. Page, J.E. McKenzie, P.M. Bossuyt, I. Boutron, T.C. Hoffmann, C.D. Mulrow, L. Shamseer, J.M. Tetzlaff, E.A. Akl, S.E. Brennan, R. Chou, J. Glanville, J.M. Grimshaw, A. Hróbjartsson, M.M. Lalu, T. Li, E.W. Loder, E. Mayo-Wilson, S. McDonald, L.A. McGuinness, L.A. Stewart, J. Thomas, A.C. Tricco, V.A. Welch, P. Whiting, D. Moher, The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews., *Int J Surg.* 88 (2021) 105906. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2021.105906>.
- [30] J. HIGGINS, Thomas J, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. Page, V. Welch, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated march 2023)*, www.Training.Cochrane.Org/Handbook. (2023).
- [31] <https://rayyan.qcri.org/>, (n.d.). <https://rayyan.qcri.org/>.
- [32] T.S. Jensen, R. Baron, M. Haanpää, E. Kalso, J.D. Loeser, A.S.C. Rice, R.-D. Treede, A new definition of neuropathic pain, *Pain.* 152 (2011) 2204–2205. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.06.017>.
- [33] J.A.C. Sterne, J. Savović, M.J. Page, R.G. Elbers, N.S. Blencowe, I. Boutron, C.J. Cates, H.-Y. Cheng, M.S. Corbett, S.M. Eldridge, J.R. Emberson, M.A. Hernán, S. Hopewell, A. Hróbjartsson, D.R. Junqueira, P. Jüni, J.J. Kirkham, T. Lasserson, T. Li, A. McAleenan, B.C. Reeves, S. Shepperd, I. Shrier, L.A. Stewart, K. Tilling, I.R. White, P.F. Whiting, J.P.T. Higgins, RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials., *BMJ.* 366 (2019) l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.

- [34] N.A. Hashim, H.A. Fathy, M.M. Esawy, M.A. Shabana, Comparison of efficiency between platelet rich plasma and corticosteroid injection therapies in patients with Carpal tunnel syndrome: a prospective randomized controlled study, *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 56 (2020). <https://doi.org/10.1186/s41983-020-00184-1>.
- [35] S.E. Gado, H.S. EL-Banna, Efficacy of platelet-rich plasma injection in mild and moderate carpal tunnel syndrome: randomized control study, *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*. 47 (2020). <https://doi.org/10.1186/s43166-020-00008-3>.
- [36] M. Bozkurt, B.E. Tatar, P. Karakol, M. Sezgiç, C. Uslu, H.T. Solak, C. Gelbal, Matriderm and platelet-rich plasma combination in the treatment of recurrent carpal tunnel syndrome: a new approach, *Eur J Plast Surg*. 45 (2022) 299–306. <https://doi.org/10.1007/s00238-021-01863-9>.
- [37] M.K. Senna, R.M. Shaat, A.A.A. Ali, Platelet-rich plasma in treatment of patients with idiopathic carpal tunnel syndrome, *Clin Rheumatol*. 38 (2019) 3643–3654. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04719-7>.
- [38] M. Eltabl, D. Saif, S. Alemam, Platelet-rich plasma injection versus surgical and medical treatment of mild-moderate carpal tunnel syndrome, *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 56 (2020). <https://doi.org/10.1186/s41983-020-00186-z>.
- [39] M.A. Malahias, V.S. Nikolaou, E.O. Johnson, M.K. Kasetta, S.T. Kazas, G.C. Babis, Platelet-rich plasma ultrasound-guided injection in the treatment of carpal tunnel syndrome: A placebo-controlled clinical study, *J Tissue Eng Regen Med*. 12 (2018) e1480–e1488. <https://doi.org/10.1002/term.2566>.
- [40] S.A. Raeissadat, A. Karimzadeh, M. Hashemi, L. Bagherzadeh, Safety and efficacy of platelet-rich plasma in treatment of carpal tunnel syndrome; A randomized controlled trial, *BMC Musculoskeletal Disord*. 19 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12891-018-1963-4>.
- [41] Y.T. Wu, T.Y. Ho, Y.C. Chou, M.J. Ke, T.Y. Li, G.S. Huang, L.C. Chen, Six-month efficacy of platelet-rich plasma for carpal tunnel syndrome: A prospective randomized, singleblind controlled trial, *Sci Rep*. 7 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00224-6>.
- [42] A. Uzdu, Y. Kirazlı, H. Karapolat, B. Unlu, G. Tanıgör, F.A. Çaltış, Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of hemiplegic shoulder pain, *Neurological Sciences*. 42 (2021) 1977–1986. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04710-0>.
- [43] S. Anjayani, Y. Widodo Wirohadidjojo, A.M. Adam, D. Suwandi, A. Seweng, M. Dali Amiruddin, Sensory improvement of leprosy peripheral neuropathy in patients treated with perineural injection of platelet-rich plasma, n.d.
- [44] M. Hassanien, A. Elawamy, E.Z. Kamel, W.A. Khalifa, G.M. Abolfadl, A.S.I. Roushdy, R.A. El Zohne, Y.S. Makarem, Perineural platelet-rich plasma for diabetic neuropathic pain, could it make a difference?, *Pain Medicine (United States)*. 21 (2020) 757–765. <https://doi.org/10.1093/PM/PNZ140>.
- [45] Z. Xu, S. Wu, X. Li, C. Liu, S. Fan, C. Ma, Ultrasound-Guided Transforaminal Injections of Platelet-Rich Plasma Compared with Steroid in Lumbar Disc Herniation: A Prospective, Randomized, Controlled Study, *Neural Plast*. 2021 (2021). <https://doi.org/10.1155/2021/5558138>.
- [46] R. Baron, A. Binder, G. Wasner, Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment., *Lancet Neurol*. 9 (2010) 807–19. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5).
- [47] J. Bernatoniene, A. Sciupokas, D.M. Kopustinskiene, K. Petrikonis, Novel Drug Targets and Emerging Pharmacotherapies in Neuropathic Pain, *Pharmaceutics*. 15 (2023) 1799. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071799>.
- [48] X. Moisset, D. Bouhassira, N. Attal, French guidelines for neuropathic pain: An update and commentary, *Rev Neurol (Paris)*. 177 (2021) 834–837. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.004>.
- [49] N.B. Finnerup, N. Attal, S. Haroutounian, E. McNicol, R. Baron, R.H. Dworkin, I. Gilron, M. Haanpää, P. Hansson, T.S. Jensen, P.R. Kamerman, K. Lund, A. Moore, S.N. Raja, A.S.C. Rice, M. Rowbotham, E. Sena, P. Siddall, B.H. Smith, M. Wallace, Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Neurol*. 14 (2015) 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0).
- [50] Z. Xuan, W. Yu, Y. Dou, T. Wang, Efficacy of Platelet-rich Plasma for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis, *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 81 (2020) 529–534. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709170>.
- [51] J.W. Belk, M.J. Kraeutler, D.A. Houck, J.A. Goodrich, J.L. Dragoo, E.C. McCarty, Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, *Am J Sports Med*. 49 (2021) 249–260.

<https://doi.org/10.1177/0363546520909397>.

- [52] G. Filardo, B. Di Matteo, E. Kon, G. Merli, M. Marcacci, Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: results and indications, *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 26 (2018) 1984–1999. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4261-4>.
- [53] J. Wiperman, K. Goerl, Carpal Tunnel Syndrome: Diagnosis and Management., *Am Fam Physician*. 94 (2016) 993–999. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28075090>.
- [54] M. Buntragulpoontawee, K.-V. Chang, T. Vitoonpong, S. Pornjaksawan, K. Kitisak, S. Saokaew, S. Kanchanasurakit, The Effectiveness and Safety of Commonly Used Injectates for Ultrasound-Guided Hydrodissection Treatment of Peripheral Nerve Entrapment Syndromes: A Systematic Review, *Front Pharmacol*. 11 (2021). <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.621150>.
- [55] T. V Karjalainen, M. Silagy, E. O’Bryan, R. V Johnston, S. Cyril, R. Buchbinder, Autologous blood and platelet-rich plasma injection therapy for lateral elbow pain, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 (2021). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010951.pub2>.
- [56] M.S. A. Hamid, S.G. Sazlina, Platelet-rich plasma for rotator cuff tendinopathy: A systematic review and meta-analysis, *PLoS One*. 16 (2021) e0251111. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251111>.
- [57] N. Gao, L. Yan, F. Ai, J. Kang, L. Wang, Y. Weng, Comparison of the Short-Term Clinical Effectiveness of 5% Dextrose Water, Platelet-rich Plasma and Corticosteroid Injections for Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, *Arch Phys Med Rehabil*. 104 (2023) 799–811. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2022.11.009>.
- [58] J. Jiang, F. Xing, R. Luo, M. Liu, Effectiveness of Platelet-Rich Plasma for Patients With Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review and meta-Analysis of Current Evidence in Randomized Controlled Trials, *Front Pharmacol*. 13 (2022). <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.834213>.
- [59] M.A. Malahias, D. Chytas, A.F. Mavrogenis, V.S. Nikolaou, E.O. Johnson, G.C. Babis, Platelet-rich plasma injections for carpal tunnel syndrome: a systematic and comprehensive review, *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*. 29 (2019) 1–8. <https://doi.org/10.1007/S00590-018-2278-8/METRICS>.
- [60] M. Catapano, J. Catapano, G. Borschel, S.M. Alavinia, L.R. Robinson, N. Mittal, Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injections for Nonsurgical Management of Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, *Arch Phys Med Rehabil*. 101 (2020) 897–906. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.10.193>.
- [61] M.S. Davey, M.G. Davey, E.T. Hurley, J.T. Cassidy, H. Mullett, N.M. McInerney, J.G. Galbraith, Platelet-rich plasma in non-operative management of mild to moderate carpal tunnel syndrome – A systematic review & meta-analysis of short-term outcomes, *J Orthop*. 25 (2021) 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2021.05.004>.
- [62] C. Dong, Y. Sun, Y. Qi, Y. Zhu, H. Wei, D. Wu, C. Li, Effect of Platelet-Rich Plasma Injection on Mild or Moderate Carpal Tunnel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *Biomed Res Int*. 2020 (2020) 1–14. <https://doi.org/10.1155/2020/5089378>.
- [63] L. Padua, D. Coraci, C. Erra, C. Pazzaglia, I. Paolasso, C. Loreti, P. Caliandro, L.D. Hobson-Webb, Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management, *Lancet Neurol*. 15 (2016) 1273–1284. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30231-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30231-9).
- [64] L. Wang, Guiding Treatment for Carpal Tunnel Syndrome, *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 29 (2018) 751–760. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2018.06.009>.
- [65] H.J. Kang, S.H. Jung, H.K. Yoon, S.B. Hahn, S.J. Kim, Carpal Tunnel Syndrome Caused by Space Occupying Lesions, *Yonsei Med J*. 50 (2009) 257. <https://doi.org/10.3349/ymj.2009.50.2.257>.
- [66] K. Allampallam, J. Chakraborty, J. Robinson, Effect of Ascorbic Acid and Growth Factors on Collagen Metabolism of Flexor Retinaculum Cells From Individuals With and Without Carpal Tunnel Syndrome, *J Occup Environ Med*. 42 (2000) 251–259. <https://doi.org/10.1097/00043764-200003000-00005>.
- [67] M. Sánchez, E. Anitua, D. Delgado, P. Sanchez, R. Prado, G. Orive, S. Padilla, Platelet-rich plasma, a source of autologous growth factors and biomimetic scaffold for peripheral nerve regeneration, *Expert Opin Biol Ther*. 17 (2017) 197–212. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1259409>.
- [68] H. Hirata, T. Nagakura, M. Tsujii, A. Morita, K. Fujisawa, A. Uchida, The relationship of VEGF and PGE2 expression to extracellular matrix remodelling of the tenosynovium in the carpal tunnel syndrome, *J Pathol*. 204 (2004) 605–612. <https://doi.org/10.1002/PATH.1673>.

- [69] J.F.S.D. Lana, J. Purita, C. Paulus, S.C. Huber, B.L. Rodrigues, A.A. Rodrigues, M.H. Santana, J.L. Madureira Jr, Â.C. Malheiros Luzo, W.D. Belangero, J.M. Annichino-Bizzacchi, Contributions for classification of platelet rich plasma – proposal of a new classification: MARSPILL, *Regenerative Med.* 12 (2017) 565–574. <https://doi.org/10.2217/rme-2017-0042>.
- [70] D.V. Pachito, Â.M. Bagattini, A.M. de Almeida, A. Mendrone-Júnior, R. Riera, Technical Procedures for Preparation and Administration of Platelet-Rich Plasma and Related Products: A Scoping Review, *Front Cell Dev Biol.* 8 (2020). <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.598816>.
- [71] A.D.K. Le, L. Enweze, M.R. DeBaun, J.L. Dragoo, Current Clinical Recommendations for Use of Platelet-Rich Plasma, *Curr Rev Musculoskelet Med.* 11 (2018) 624–634. <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9527-7>.

APÊNDICE B – CHECKLIST PRISMA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	4-5
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	5
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	6-8
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.	6
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	6
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.	6-7
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.	8-9
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.	8-9
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	8-9
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.	9
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.	7-9
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)).	10
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	10
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	10
	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.	10
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	10
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	10
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	9
Certainty	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	10

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
assessment			
RESULTS			
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.	10-11
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	11
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	11-13
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	13-14
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect <u>estimate</u> and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	14-27
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	13-14
	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.	n/a
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	n/a
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	n/a
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	13-14
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	n/a
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	27-31
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	32
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	32
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	32
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	2, 5
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	5
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	5
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	33
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	n/a
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be <u>found</u> : template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	n/a

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

APÊNDICE C – DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS AVALIADOS

Escala Visual Analógica (EVA)	É uma ferramenta utilizada para medir a intensidade da dor. Ela consiste em uma linha reta, geralmente de 10 cm de comprimento, sem marcações numéricas. Em uma extremidade está "ausência de dor" e na outra "pior dor imaginável". O paciente é solicitado a marcar um ponto na linha que representa a intensidade de sua dor no momento. A posição da marca na linha é então medida e convertida em um valor numérico, que varia de 0 (nenhuma dor) a 10 (pior dor possível). A EVA é amplamente utilizada porque é simples, rápida e fácil de entender, tanto para o paciente quanto para o profissional de saúde. Os dados obtidos são de intervalo, o que permite a aplicação de análises estatísticas para avaliar a dor e a eficácia de intervenções (CHIAROTTO et al., 2019).
<i>Boston Carpal Tunnel Questionnaire</i> (BCTQ)	É um questionário autorrelatado destinado a pacientes com síndrome do túnel do carpo, com a finalidade de avaliar a gravidade dos sintomas (BCTQs) e o estado funcional (BCTQf) (CAMPOS, C. C. de et al., 2003).
BCTQs	As questões referentes à escala de severidade dos sintomas do BCTQ consistem em 11 perguntas que abrangem: intensidade da dor durante o dia e a noite, frequência da dor durante o dia e a noite, duração da dor durante o dia, dormência, fraqueza, presença de formigamento, formigamento noturno, frequência do formigamento noturno e destreza. Cada pergunta oferece cinco opções de resposta, numeradas de 1 a 5, em ordem crescente de severidade dos sintomas, onde 1 indica ausência de sintomas, 2 sintomas leves, 3 sintomas moderados, 4 sintomas intensos e 5 sintomas severos punhos (MEIRELLES et al., 2006).
BCTQf	As questões relativas ao estado funcional incluem 8 perguntas, cada uma correspondendo a uma atividade funcional (escrever, abotoar roupas, segurar um livro enquanto lê, segurar o telefone, realizar

	<p>tarefas domésticas, abrir uma tampa de vidro, carregar sacolas de supermercado, tomar banho e vestir-se). Cada atividade possui cinco níveis de dificuldade, descritos em uma tabela no final das perguntas: grau 1 corresponde a nenhuma dificuldade, grau 2 a pouca dificuldade, grau 3 a dificuldade moderada, grau 4 a dificuldade intensa, e grau 5 a incapacidade total de realizar a atividade devido aos sintomas nas mãos e punhos (MEIRELLES et al., 2006).</p>
Testes eletrofisiológicos	<p>São fundamentais no diagnóstico e avaliação da síndrome do túnel do carpo, pois medem a função dos nervos. Os principais testes incluem a latência motora distal (LMD), a latência de pico sensorial (LPS) e a velocidade de condução nervosa sensorial (VCNS). Esses testes ajudam a identificar e quantificar a compressão do nervo mediano no túnel do carpo. A latência aumentada e a velocidade de condução reduzida são indicativas de neuropatia. Juntos, esses testes fornecem uma avaliação objetiva do grau de disfunção nervosa (WATSON, 2012).</p>
LMD	<p>É o tempo que leva para um impulso elétrico percorrer do ponto de estimulação até um músculo inervado pelo nervo mediano, medido desde a aplicação do estímulo até a resposta do músculo, geralmente expressa em milissegundos (ms). Na preparação, o paciente fica em posição confortável, e os eletrodos são colocados na pele sobre o nervo mediano, geralmente no punho, e sobre o músculo abductor curto do polegar. Durante a estimulação, um pequeno impulso elétrico é aplicado no punho para estimular o nervo mediano. Na medição, o tempo entre o estímulo e a contração do músculo é registrado. Um aumento na LMD indica um bloqueio ou retardo na condução nervosa devido à compressão no túnel do carpo (BORGES et al., 2013).</p>
LPS	<p>É o tempo que leva para um impulso sensorial percorrer o nervo mediano desde a estimulação até o pico da resposta sensorial, geralmente expressa em milissegundos (ms). Na preparação, eletrodos são</p>

	colocados na pele ao longo do trajeto do nervo mediano, com um eletrodo estimulador no dedo e um eletrodo de registro no punho. Durante a estimulação, um impulso elétrico de baixa intensidade é aplicado no dedo. Na medição, o tempo até o pico da resposta sensorial no punho é registrado. Aumento na LPS sugere uma condução sensorial prolongada, comum na síndrome do túnel do carpo (WERNER; ANDARY, 2011).
VCNS	É a velocidade com que um impulso sensorial percorre uma determinada distância ao longo do nervo mediano, geralmente expressa em milissegundos (m/s). Na preparação, eletrodos são posicionados ao longo do nervo mediano, com um estimulador distal e um registro proximal. Durante a estimulação, impulsos elétricos são aplicados em pontos específicos, geralmente no dedo e no punho. Na medição, a distância entre os pontos de estimulação e registro é medida. O tempo que o impulso leva para percorrer essa distância é registrado, e a velocidade de condução é calculada. Uma redução na velocidade de condução nervosa indica comprometimento da função nervosa (WERNER; ANDARY, 2011).
Área de Secção Transversal (AST) do nervo	É a medida da área da seção transversal do nervo, geralmente expressa em milímetros quadrados (mm ²). Essa medida é importante em diversas condições médicas, como a síndrome do túnel do carpo, onde o aumento da área de secção transversal pode indicar compressão ou inflamação do nervo mediano. A determinação da área de secção transversal do nervo mediano é frequentemente realizada por meio de exames de imagem, como a ultrassonografia ou a ressonância magnética, onde o nervo é visualizado e medidas precisas da sua área são obtidas para auxiliar no diagnóstico e no monitoramento da condição (JAIN, N.; CORTEZ-GARCIA; CARTWRIGHT, 2020; PARK, J. S. et al., 2020).