

American Journal of Sports Medicine

<http://ajs.sagepub.com>

Terapia Radial Extracorpórea por Ondas de Choque é Segura e Eficaz no Tratamento de Fascite Plantar Crônica Recalcitrante: Resultados de Estudo Multicentrado Confirmador Randômico, Controlado por Placebo.

Ludger Gerdesmeyer, Carol Frey, Johannes Vester, Markus Maier, Lowell Weil, Jr, Lowell Weil, Sr, Martin Russlies, John Stienstra, Barry Scurran, Keith Fedder, Peter Diehl, Heinz Lohrer, Mark Henne and Hans Gollwitzer
Am. J. Sports Med. 2008; 36; 2100 originalmente publicado on-line em 1º de outubro de 2008;
DOI: 10.1177/0363546508324176

A versão on-line deste artigo pode ser encontrado em:
<http://ajs.sagepub.com/cgi/content/abstract/36/11/2100>

Publicado por:



<http://www.sagepublications.com>

Em nome de:



[American Orthopaedic Society for Sports Medicine](http://www.aossm.org)

Serviços adicionais e informações para o *American Journal of Sports Medicine* podem ser encontrados em:

Alertas E-mail: <http://ajs.sagepub.com/cgi/alerts>

Assinaturas: <http://ajs.sagepub.com/subscriptions>

Reimpressões: <http://www.sagepub.com/journalsReprints.nav>

Permissões: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

Terapia Extracorpórea por Ondas de Choque é Segura e Eficaz no tratamento de Fascite Plantar Crônica Recalcitrante:

Resultados de Estudo Multicentrado Confirmador Randômico, Controlado por Placebo.

Ludger Gerdesmeyer,^{*†‡} MD, PhD, Carol Frey,[§] MD, Johannes Vester,[¶] PhD, Markus Maier,[†] PhD, Lowell Weil Jr,[#] DPM, Lowell Weil Sr,[#] DPM, Martin Russlies,^{**} PhD, John Stienstra,^{††} DPM, Barry Scurran,^{††} DPM, Keith Fedder,[§] MD, Peter Diehl,^{‡‡} MD, Heinz Lohrer,^{§§} MD, Mark Henne,[†] MD, e Hans Gollwitzer,[†] MD

*Do †Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Universidade Técnica de Munique, Klinikum Rechts der Isar, Alemanha, ‡Departamento de Artroplastia Conjunta e Ciências Clínicas, Clínica Mare Kiel, Alemanha, Centro Ortopédico de Pé e Tornozelo, Manhattan Beach, California, IDV Análise de Dados e Planejamento do Estudo, Biométrica em Medicina, Gauting, Alemanha, Departamento de Ortopedia, Universidade Ludwig Maximilian, Munique, Alemanha, o Instituto Weil de Pé e Tornozelo, Des Plaines, Illinois, **Universidade Schleswig Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Alemanha, o ††Departamento de Podiatria, The Permanente Medical Group Inc, Union City, California, Departamento de Ortopedia, Universidade Rostock, Rostock, Alemanha, e o Instituto de Medicina Esportiva, Frankfurt am Main, Alemanha*

Histórico: A terapia radial extracorpórea por Ondas de Choque é um tratamento eficaz para fascite plantar crônica, que pode ser administrada a pacientes ambulatoriais sem anestesia porém ainda não foi avaliada em testes controlados.

Hipóteses: Não há diferença em eficácia entre a terapia radial extracorpórea por Ondas de Choque e o placebo no tratamento de Fascite Plantar Crônica.

Projeto do Estudo: Teste randômico, controlado; Nível de evidência 1.

Métodos: Três intervenções de terapia Extracorpórea por Ondas de Choque (0.16 mJ/mm²; 2000 impulsos) comparadas com placebo foram estudadas em 245 pacientes com fascite crônica plantar. Objetivos primários foram mudanças nos resultados da escala analógica visual composta da baseline para 12 semanas de acompanhamento, taxas de sucesso gerais e índices de sucesso dos resultados da escala única visual análoga (dor no calcanhar nos primeiros passos da manhã, durante as atividades diárias, durante força de pressão padronizada). Objetivos secundários foram mudanças individuais nos resultados da escala analógica, índices de sucesso, pontuação Roles and Maudsley, SF-36, e o julgamento global dos pacientes e investigadores sobre a eficácia, 12 semanas e 12 meses após a terapia extracorpórea por Ondas de Choque.

Resultados: A terapia radial extracorpórea por Ondas de Choque comprovou ser significativamente superior ao placebo com uma redução do resultado composto da escala analógica visual de 72.1% comparada com 44.7% ($P = .0220$), e um índice de sucesso geral de 61,0% comparado com 42.2% no grupo do placebo ($P = .0020$) em 12 semanas. A superioridade foi ainda mais pronunciada em 12 meses, e todas as medidas secundárias de resultados apoiaram a terapia radial extracorpórea por Ondas de Choque como significativamente superior ao placebo ($P < .025$, 1- unilateral). Nenhum efeito colateral relevante foi observado.

Conclusão: A terapia extracorpórea por Ondas de Choque melhora significativamente a dor, funcionamento e qualidade de vida quando comparada ao placebo em pacientes com fascite plantar crônica recalcitrante.

Palavras Chave: dor no calcanhar; fascite plantar; Ondas de Choque; litotripsia; terapia radial extracorpórea por Ondas de Choque.

Fascite plantar é a causa mais comum de dor no calcanhar e responde por aproximadamente 11% a 15% de todos os sintomas de pés que exigem cuidados profissionais nos adultos.

1,4,28 O curso da doença é basicamente auto-limitante e cerca de 90% dos pacientes são tratados com sucesso com medidas não cirúrgicas. 1,2,4. O caráter auto-limitante da doença também explica os índices relativamente altos de sucesso observados no braço do placebo de testes duplo-cegos, randômicos, controlados.

1,2,4,8,25,28,38 Não obstante, os pacientes restantes entram em um estado de síndrome dolorosa recalcitrante do calcanhar, que frequentemente exige intervenções operatórias. 1,2,4,8 Portanto, tratamentos operatórios como a fasciotomia vem demonstrando resultados promissores porém são frequentemente associados com longos períodos de recuperação, e, especialmente os atletas, buscam modalidades de tratamentos alternativos que permitem a continuidade do treinamento. 1,2,4,8 A Terapia Extracorpórea por Ondas de Choque (ESWT) vem sendo introduzida para o tratamento da síndrome do calcanhar dolorido recalcitrante como alternativa à cirurgia, permitindo rápida recuperação sem a necessidade de reduzir a carga de peso ou imobilização. 22,23,28,33,38

Entretanto, testes randômicos controlados avaliando o ESWT em síndrome crônica do calcanhar dolorido revelaram resultados contraditórios e a eficácia clínica tem gerado discussões controversas. 3-5,8,14,17,18,23,32^b, revendo os testes publicados, fica óbvio que os diferentes parâmetros de tratamento do ESWT são de maior importância para o resultado do tratamento. 5,17,22,23,28 Nesse sentido, especialmente a aplicação de anestesia local tem sido demonstrada como reduzindo a eficácia. 19,30 Além disso, maiores níveis de energia foram associados a maior redução da dor. 23,27,33 Fica aparente que juntar os dados de diferentes protocolos de tratamento em meta-análises ou análises sistêmicas é de importância crítica. 22,28,35. Portanto, ao avaliar a eficácia do ESWT em fascite plantar, só os protocolos de tratamento específico devem ser avaliados, e os resultados não podem ser generalizados.

SWT radial (rESWT) foi introduzido na medicina como um método eficaz e fácil para aplicar tecnologia de ondas de choque. 15,20 Ela representa uma alternativa ao tratamento focado de Ondas de Choque para uma aplicação mais ampla. Ondas de Choque Radial são geradas balisticamente por aceleração de uma bala para atingir um aplicador, que transforma a energia cinética em ondas de choque com expansão radial. 15,20 Comparadas a estas ondas de choque radial, as ondas de choque focalizadas demonstram uma penetração mais profunda no tecido, com concentração significativamente maior de energia em um foco menor. 15,16,20,22,28 Este artigo relata um estudo randômico, controlado e duplo-cego da FDA avaliando a eficácia e segurança do rESWT em pacientes com síndrome crônica do calcanhar dolorido.

MÉTODOS:

Projeto e Acompanhamento do Estudo

Este teste duplo-cego, randômico, controlado por placebo com projeto de grupo paralelo foi realizado internacionalmente em 3

centros de estudos nos Estados Unidos e 5 centros de estudos na Europa. A inscrição dos pacientes foi feita ao longo de um período de 11 meses. Um total de 254 pacientes foram designados randomicamente para receber rESWT ou tratamento por placebo com alocação sigilosa em blocos permutados de 4 a 8, estratificados por centro de tratamento com o uso de uma lista randômica gerada por computador. (Rancode; idv Análise de Dados e Planejamento do Estudo, Gauting, Alemanha). O sigilo da randomização foi garantido por envelopes não transparentes. Tanto os pacientes e médicos atendentes foram mantidos sem conhecer a randomização, bem como o médico avaliador. O teste foi realizado como um estudo aprovado pela FDA. Ao projetar o estudo, os autores observaram as diretrizes padronizadas das boas práticas clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (ICH), 11,12

Após 3 intervenções com Ondas de Choque ou placebo terem sido aplicadas, os pacientes foram acompanhados até o fim do período de acompanhamento (12 semanas após a última intervenção). Nessa visita, a resposta dos participantes ao tratamento foi classificada e pacientes que demonstraram resposta suficiente em nível clínico relevante continuaram a 2a. fase de acompanhamento, que terminou 12 meses após a última intervenção rESWT ou placebo. Caso os pacientes tenham sofrido dores significativas após a intervenção, foi permitida a divulgação a pedido após 12 semanas para fornecer outras opções de tratamento fora do teste ao invés de sofrer por 12 meses. Estes pacientes deixaram o teste com o pior resultado, que foi passado adiante. Todos esses “piores” dados foram passados adiante e usados para análise.

Participantes

Pacientes foram recrutados dos locais participantes no estudo e dos médicos de referência baseados na comunidade (médicos de cuidados primários, podiatras, cirurgiões ortopédicos). Foram incluídos participantes de todos os níveis de atividade e foram solicitados a continuar no mesmo nível de atividade durante o estudo, embora os níveis de atividade não tenham sido avaliados especificamente na inscrição e durante o estudo. O estudo foi aprovado pela FDA e pelos Conselhos independentes responsáveis pela análise. Consentimento informado escrito foi obtido de todos os participantes. Um total de 495 pacientes com dor plantar no calcanhar foram examinados; 254 pacientes alcançaram os critérios e foram inscritos no estudo. Um total de 251 pacientes em 254 foram tratados. O fluxo dos participantes através do estudo é exibido na Figura 1.

Critérios de Inclusão

Os critérios completos para inclusão estão relacionados no Anexo A (disponível on-line em <http://ajs.sagepub.com/supplemental/>). Os critérios de inclusão incluíram um histórico de pelo menos 6 meses de síndrome de dor plantar crônica no calcanhar comprovadamente resistente ao tratamento não cirúrgico. O diagnóstico foi confirmado clinicamente por exame médico com um ponto típico de

*Endereçar correspondência a Ludger Gerdemeyer, MD, PhD, Department of Joint Arthroplasty and Clinical Science, Mare Clinic, Eckernförder Strasse 219, D-24119 Kiel-Kronshagen (e-mail: Gerdemeyer@aol.com).

Um ou mais autores declararam um conflito de interesses em potencial. Lowell Weil Jr e Lowell Weil Sr receberam fundos de pesquisa para este estudo de Electro Medical Systems. Markus Maier é consultor clínico da Electro Medical Systems. Heinz Lohrer recebeu financiamentos de pesquisa de Electro Medical Systems. O Estudo foi financiado por Electro Medical Systems. Disponível em <http://ajs.sagepub.com> by 2008

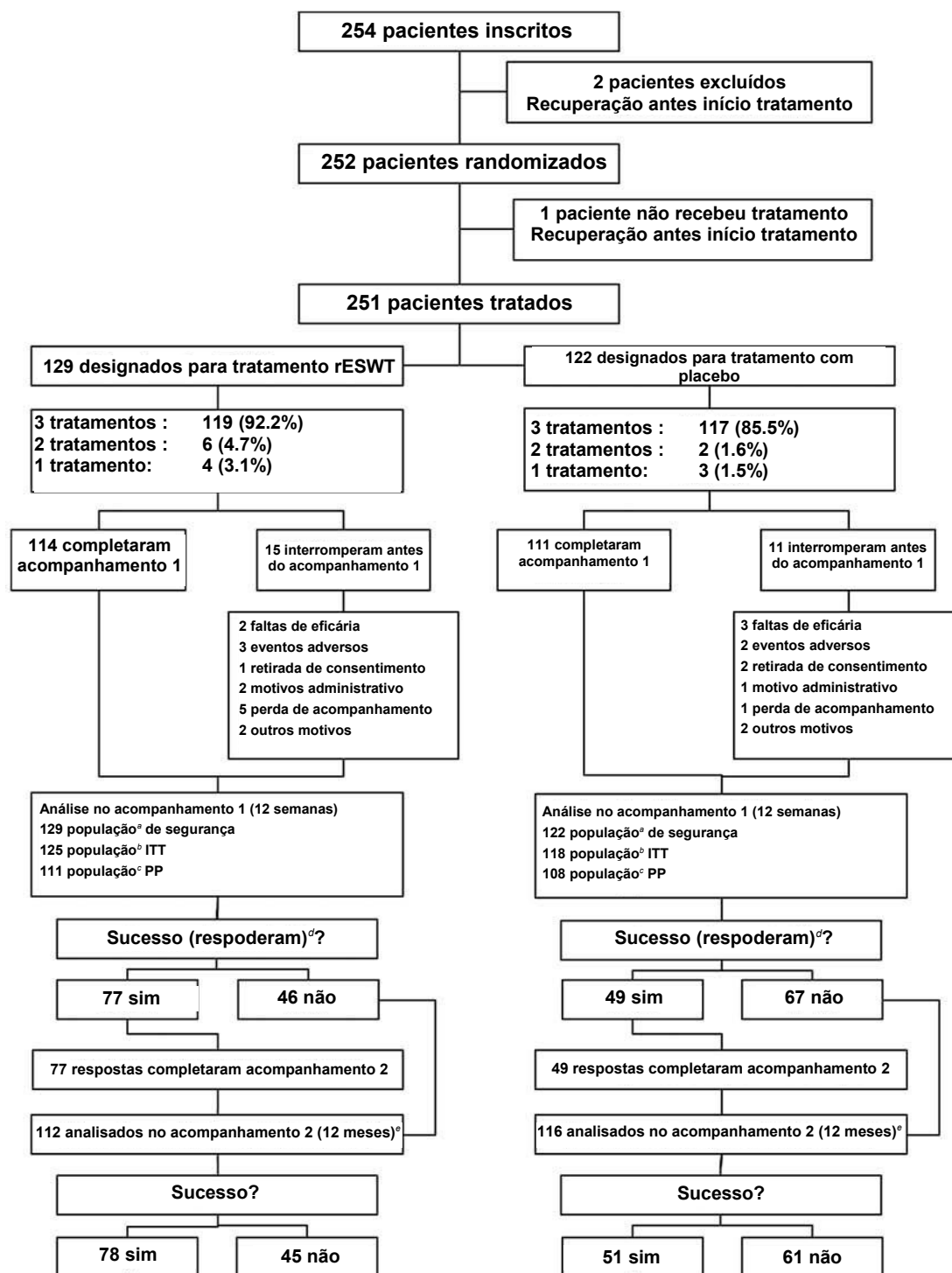


Figure 1. Fluxo de participantes ao longo do estudo.

^aPopulação de segurança: todos os pacientes receberam pelo menos uma sessão de tratamento.

^bpopulação ITT, intenção de tratar. Todos os pacientes que tiveram pelo menos uma sessão de tratamento e também pelo menos uma avaliação após o primeiro tratamento, sem desvios de critério severos do “conjunto total de análise” de acordo com Bioestatísticas ICH E9 .11,12

População PP por protocolo. Exclusão de pacientes da população ITT com infrações de protocolo (critérios de inclusão/exclusão, tratamento incompleto do estudo, saída prematura).

^dFoi considerada resposta suficiente pelo menos uma redução de 60% da dor em 2 das 3 escalas VAS (VAS de sucesso geral), ou, se a redução da dor for inferior, então o paciente deve ser capaz de trabalhar e realizar as atividades do dia a dia, deve estar satisfeito com o resultado do tratamento e não deve ter pedido qualquer outro tratamento para controlar a dor no calcanhar. Os Participantes foram solicitados a continuar até o acompanhamento 2 (12 meses).

^eOs dados refletem os últimos valores levados adiante (LVCF) substituição de valores faltantes de “pacientes que não responderam” na população ITT.

maior suavidade sobre o tubérculo medial do calcâneo.

“Para serem qualificados, os participantes tinham que alcançar dor significativa em pelo menos 5 ou mais em todas as escalas analógicas visuais (VAS) (com um máximo de 10), devem ter tido limitação significativa nos índices Roles e Maudsley, (regular ou fraco), e devem ter falhado nos resultados de pelo menos 2 tratamentos não farmacológicos e 2 tratamentos farmacológicos. Todos os pacientes tiveram que respeitar um período suficiente de recuperação após cada intervenção antes da inscrição. As fases específicas de recuperação foram determinadas como pelo menos 6 semanas após a última injeção de corticosteróide; 4 semanas a contar da última injeção de anestesia local, iontoforese, ultra-som e eletroterapia; 1 semana a contar da última dose de anti inflamatório não esteroide (NSAIDs); e 2 dias a contar da última aplicação de calor, gelo, massagem, compressão ou modificação da tala noturna e ortótica.

Critérios de Exclusão

Os motivos para a exclusão estão relacionadas no Anexo B (disponível on-line em <http://ajs.sagepub.com/supplemental/>). Principais razões para exclusão foram doenças reumáticas ou outras doenças sistêmicas inflamatórias, osteomielite, infecção ativa ou histórico de infecção crônica na área de tratamento neurológico ou insuficiências vasculares, síndrome de encarceramento de nervo, distúrbio de coagulação ou terapia anticoagulante em curso, dor bilateral significativa nos calcanhares requerendo tratamento médico, e gravidez.

Procedimentos do Estudo

Randomização e tratamento foram iniciados em 2 dias após a seleção. ESWT Radial ou placebo idêntico foram administrados em 3 sessões, com 4 dias de separação a cada duas semanas (Um total de 2000 ondas de choque da intervenção designada foram entregues por sessão com o dispositivo de Ondas de Choque Swiss Doloclast (EMS Electro Medical Systems, Nyon, Suíça). Antes da intervenção, o ponto de maior suavidade foi localizado clinicamente pelo clínico que trata, e o gerador foi acoplado à área identificada, usando gel específico de acoplamento de ultra som (EMS Electro Medical Systems).

No grupo de tratamento, 2000 impulsos de ondas de choque radial com uma densidade de fluxo de energia de 0.16 ml/mm² e uma taxa de 8 impulsos por segundo aplicados em cada sessão de tratamento. Pacientes do grupo de controle receberam intervenções idênticas de placebo, com um gerador placebo que impediu a transmissão das ondas de choque. O gerador placebo tinha projeto, forma e peso idêntico para assegurar que não haveria maneira de identificar o gerador placebo. O tratamento no grupo do placebo era o mesmo, comparado com o ativo. Portanto, a configuração e som criados pelo dispositivo da Ondas de Choque foi idêntico em ambos os grupos; entretanto, não houve administração de energia no grupo placebo. A intervenção foi realizada no ambulatório pelo cirurgião ortopédico não cego ou podiatra localizando a ponta do aplicador ao ponto mais tenro do tubérculo medial do calcâneo, controlando a colocação adequada através de feedback controlada pelo paciente; e ajustada durante o tratamento, se necessário.

Um medicamento padronizado de resgate foi permitido durante todo o estudo, se a dor se tornar insuportável (2g de acetaminofeno por dia até 14 dias após a última intervenção; daí em diante, 2g de acetaminofeno por semana). Nenhuma outra terapia foi permitida, e a ortótica não pode ser modificada até o acompanhamento de 12 semanas (acompanhamento 1).

Medidas de Resultado

A medida primária de resultado foi a redução da dor geral no calcanhar medida pela mudança percentual do índice composto VAS 12 semanas após o tratamento, em comparação com a baseline, sendo o último valor levado adiante (LVCF) a substituição dos valores faltantes com o último valor registrado e correção referente à interferência de terapia analgésica. A análise de 12-meses foi realizada da mesma maneira substituindo os valores faltantes da LVCF e correção pela interferência de terapias analgésicas com o último valor registrado. O índice composto da dor no calcanhar foi definido como a soma de três índices VAS 10-cm: dor no calcanhar ao dar os primeiros passos da manhã, dor no calcanhar ao realizar as atividades diárias, e dor no calcanhar aplicando pressão padrão local com o Dolorímetro (EMS Electro Medical Systems) para quantificar a dor da pressão local. O Dolorímetro é um dispositivo que permite a objetividade das aplicações de pressão, com uma escala integrada para determinar exatamente a pressão aplicada no local: “O investigador cego usou o Dolorímetro para medir a sensibilidade à pressão no ponto de suavidade máxima”. O nível de pressão medido na escala do Dolorímetro que acaba de extrair dor insuportável foi documentado como valor da baseline e foi quantificado pelo Dolorímetro na escala VAS 10-cm. A cada visita de acompanhamento, a mesma pressão do Dolorímetro foi aplicada, e o paciente foi solicitado a avaliar a dor de acordo com VAS. A tolerância ao aumento da pressão reflete o efeito induzido pela Ondas de Choque.

O critério conseqüente de eficácia primária foram os índices individuais de sucesso e a taxa geral de sucesso em relação à dor no calcanhar, definida como redução percentual de dor no calcanhar superior a 60% da baseline em 12 semanas após o tratamento, para pelo menos 2 das 3 medições de dor no calcanhar (VAS). Para manter o nível múltiplo de [...], o conjunto seguinte de critérios de eficácia primária foi testado em seqüência por ordem de prioridade, de acordo com o princípio de hipóteses ordenadas por prioridade²⁵

O ponto final primário para comparação de grupos foi 12 semanas após o último tratamento. Neste ponto, também foi tomada a decisão sobre se o paciente tinha resposta suficiente ao tratamento para continuar o estudo. Resposta suficiente foi considerada um mínimo de redução de dor de 60% em 2 de três índices VAS. Pacientes que demonstraram resposta clínica suficiente ao rESWT devem continuar o período de acompanhamento 2 (12 meses após o último rESWT). Pacientes que sofreram dores significativas após a revelação da intervenção sob demanda após 12 semanas receberam permissão para explorar outras opções de tratamento fora do teste, ao invés de ficar sofrendo por 12 meses. Estes pacientes deixaram o teste com o pior resultado, cujos dados foram levados adiante e usados para análise.

Medidas de resultado secundárias foram mudanças no índice Roles e Maudsley, SF-36, mudanças físicas percentuais, SF-36

percentual de mudanças mentais, julgamento pelos investigadores da eficácia (escala de 7 pontos), julgamento do paciente sobre satisfação com a terapia (escala de 7 pontos) e recomendação da terapia pelo paciente a amigos (tudo em 12 semanas após o tratamento). Além disso, o índice composto VAS, índices de sucesso e índices individuais VAS foram avaliados após a conclusão do acompanhamento 2 (12 meses após a última sessão de tratamento).

Critérios de Segurança

Todos os pacientes que tiveram pelo menos uma sessão de tratamento foram analisados para verificação da segurança. Os pacientes foram acompanhados através do estudo e todos os efeitos locais nos tecidos e eventos adversos foram registrados. Além disso, o julgamento global do investigador em relação à tolerância foi avaliado em uma escala de 7 pontos, 12 semanas após o último tratamento. Para avaliar eventos adversos locais, observação de ruptura do tendão, Semmes-Weinstein 5.07 (10 g) Avaliação de Monofilamento, Observação de Dedos do pé arranhados, e avaliação do Tornozelo-Braquial da extremidade inferior foram realizadas em cada visita. Todas as avaliações, menos uma, foram feitas através de exames clínicos. O monofilamento Semmes-Weinstein foi usado para avaliar deficiências neurológicas globais.

Um arame monofilamento de 10 gramas (5.07 de comprimento) foi aplicado a cada pé em 10 lugares. A perda de sensação protetora é geralmente indicada pela incapacidade do paciente de sentir o monofilamento em 4 ou mais dos 10 lugares.

Análise Estatística

O estudo teve um poder estatístico de 90% para detectar uma redução em 50 pontos percentuais na medida primária de resultado de redução do índice composto VAS da baseline, 12 semanas após a conclusão do tratamento por Ondas de Choque. Um índice de queda de 10% foi calculado também antes do início do estudo. Para manter o nível múltiplo de [...], o conjunto de critérios de eficácia primária foi testado em seqüência por ordem de prioridade, de acordo com Maurer.²⁵ Desta forma, se o primeiro teste for estatisticamente significativo (índice composto VAS), o segundo teste (índice geral de sucesso) pode ser realizado para confirmar com nível

total de [...]. Se o segundo teste (índice geral de sucesso) também for estatisticamente significativo, as taxas individuais de sucesso podem ser testadas para confirmação com total [...] na seqüência “dor no calcanhar ao dar os primeiros passos do dia”, “dor no calcanhar ao realizar as atividades diárias”, “dor no calcanhar após a aplicação do Dolorímetro”, desde que os testes anteriores sejam estatisticamente significativos.

A eficácia do tratamento rESWT estará comprovada se pelos menos a primeira hipótese (índice composto VAS) demonstrar um resultado estatisticamente significativo. Um valor de $P < .025$ (unilateral) foi considerado estatisticamente significativo.

Para identificar diferenças do tamanho do efeito entre os diferentes grupos de intervenção, a extensão do efeito Mann-Whitney com marcos pré-definidos foi usado para definir a probabilidade de um participante selecionado randomicamente do grupo rESWT estava melhor que um participante selecionado randomicamente do grupo de controle. De acordo com Colditz et al⁶, os autores usaram marcos relevantes que correspondiam a uma efeito dimensional Mann-Whitney de 0.5 para equalização (terapia ativa nem melhor nem pior que o placebo); 0.44 ou

0.56 para pequena inferioridade ou superioridade, respectivamente;

0.36 ou 0.64 inferioridade ou superioridade média (cl clinicamente significativa); respectivamente; e 0.29 ou 0.71 para inferioridade ou superioridade grande, respectivamente. Além disso, de acordo com as recomendações das Diretrizes Bioestáticas ICH E9

11,12 análises estatísticas foram realizadas por um instituto independente, idv Análise de Dados e Planejamento de Estudos, Gauting, Alemanha, usando este Relatório, Testimate e programas de software baseados em AE-Base.

RESULTADOS:

Inscrição e Tratamento

Um total de 254 pacientes com síndrome crônica do calcanhar dolorido foram inscritos, com 252 designados randomicamente para rESWT (n= 129) ou placebo idêntico rESWT (n = 122). Três dos 254 pacientes inscritos não receberam qualquer tratamento no estudo devido a melhoria antes do início do tratamento (2 pacientes antes e 1 paciente imediatamente após a randomização). O fluxo de participantes através do estudo é exibido na Figura 1. Os 2 grupos demonstraram parâmetros idênticos em relação a características demográficas, intensidade e duração da dor no calcanhar (Tabela 1), saúde física e mental e terapias prévias não farmacológicas e farmacológicas. O número necessário de pulsos e nível de energia para tratamento foi alcançado em todos os casos sem qualquer anestesia.

Principais Resultados

O ponto final primário “mudanças no índice composto VAS em 12 semanas comparado à baseline” poderá ser avaliado em 89.6% dos pacientes (Figura 1). Todos os pacientes que apresentam dados após a baseline foram incluídos na análise da população com intenção de tratar (ITT) com substituição LVCF dos valores faltantes e correção de índice em relação a interferência de terapia analgésica concomitante (de acordo com critérios pré-definidos; vide Anexo C, disponível on-line em <http://ajs.sagepub.com/supplemental/>).

As medidas de resultados primários são resumidas na Tabela 2 na ordem dos testes prévios. Assim, a eficácia do rESWT comparado ao placebo foi confirmada para o índice composto de dor no calcanhar (VAS) ($P = .0103$, unilateral) usando os índices VAS contínuos bem como a taxa de sucesso geral ($P = .0014$, unilateral), definindo uma redução da dor >60% em pelo menos 2 das 3 medições da dor no calcanhar como sucesso terapêutico. rESWT Radial foi seguido por uma redução do índice composto de dor no calcanhar em 72.1%, em comparação com 44.7% após placebo em relação à terceira hipótese da primeira hipótese ordenada (taxa de sucesso individual da dor no calcanhar ao dar os primeiros passos do dia) o marco de significância foi perdido ($P = .0269$, unilateral). Assim, os resultados da seguinte hipótese ordenada em 2º lugar devem ser interpretados de maneira exploradora. Não obstante, os resultados das hipóteses ordenadas em quarto e quinto lugar (taxa individual de sucesso da dor no calcanhar ao realizar as atividades diárias, e taxa individual de sucesso em dor após aplicação do Dolorímetro) demonstraram a superioridade do grupo rESWT com valores P abaixo do nível de significância ($P = .0014$, e $P = .0216$, respectivamente Tabela 2). Além disso, a proporção do efeito Mann-Whitney

TABELA 1
Características Demográficas e de Baseline da População ITT (intenção de tratar) de 243 Pacientes*

Característica	ESWT ITT (n = 125); média ± SD		Placebo ITT (n = 118); média ± SD		Valor P. (bilateral)
Idade, e	52.4	12.0	52.0	10.5	.6400
Gênero Masculino, %	30.40		33.05		.6809
Índice de massa corporal	27.2	4.73	28.0	4.98	.1602
Duração da dor no calcanhar, mo	25.6	26.1	24.9	25.3	.9518
Dor no calcanhar (VAS) ao dar os primeiros passos da manhã	7.5	1.49	7.5	1.57	.8726
Dor no calcanhar (VAS) ao executar as atividades diárias	7.3	1.48	7.1	1.53	.1929
Dor no calcanhar (VAS) após aplicação do Dolorímetro	7.2	1.73	7.1	1.75	.4166
Índice Roles e Maudsley	3.5	0.52	3.5	0.57	.8029

*ESWT, terapia extracorpórea com Ondas de Choque; SD, desvio padrão; VAS, escala visual analógica.

demonstrou mais que uma pequena superioridade do rESWT para todas as 5 hipóteses pré-ordenadas com placebo (efeito de tamanho Mann-Whitney significativo ($v > 0.56$); bem como efeitos clínicos relevantes.

Em relação ao 2º acompanhamento (12 meses após o último rESWT) os valores *P* de todos os 5 critérios primários de eficácia estiveram abaixo do nível pré-definido de significância (.025, unilateral, interpretação exploratória, Tabela 2). Os não-reagentes do período de acompanhamento 1 e suspensões prematuras foram incluídas por substituição LVCF dos valores faltantes e para análise de segurança. Estes resultados demonstraram ainda um efeito pronunciado do tratamento no acompanhamento 2, e o sucesso do tratamento foi mantido. O índice composto VAS da dor no calcanhar foi -84.8% em pacientes tratados ativamente e -43.2% no grupo do placebo ($P < .025$). Assim, existe forte evidência de superioridade de longo prazo do tratamento ESWT em comparação com placebo idêntico.

Para avaliar a estabilidade dos resultados, diferentes análises de sensibilidade foram realizadas para os critérios de eficácia primária no acompanhamento 1 e 2 avaliando uma análise por protocolo, uma análise de apoio para os dados ITT dispostos sem qualquer correção referente à interferência de terapia analgésica, uma nova análise de sensibilidade de apoio para os dados ITT dispostos com correção referente à interferência de terapia analgésica, por meio da técnica de classificação do pior resultado e uma análise dos dados dispostos com “dados disponíveis” ao invés de substituição LVCF dos valores faltantes. No total, os resultados das análises de sensibilidade apóiam os resultados das análises confirmadoras (vide Anexo D para detalhes, disponível on-line em <http://ajs.sagepub.com/supplemental/>).

Medidas de Resultados Secundários

Os resultados de eficácia demonstraram a superioridade do grupo rESWT não apenas nas análises confirmatórias, porém também nas análises de apoio da sensibilidade e nas análises das medidas de resultados secundárias. Todos os critérios testados para eficácia secundária, inclusive o índice SF-36, o índice Roles e Maudsley, o julgamento global da eficácia, satisfação com a terapia e recomendação da terapia demonstraram um melhor resultado no ponto final primário em favor do grupo rESWT, e todos os resultados

dos testes foram estatisticamente significativos ($P < .025$ unilateral). Além disso, todos os tamanhos de efeito Mann-Whitney denotaram mais que uma pequena superioridade do grupo rESWT comparado ao placebo (Tabela 3). Assim, existe forte evidência em benefício de pacientes com dores no calcanhar por tratamento rESWT não apenas através da redução da dor, porém também por bem estar geral melhorado. O resultado positivo também foi refletivo pelo alto índice de recomendação dos participantes com tratamento rESWT, com uma recomendação final da terapia em estudo de 91.2% do grupo rESWT comparado a 69.1% dos participantes com intervenção de placebo

Efeitos Adversos e Critérios de Segurança

No total 251 pacientes receberam pelo menos uma sessão de tratamento (“população de segurança”; Figura 1). Houver 50 eventos adversos relativos em 33 pacientes do grupo rESWT e 11 eventos adversos em 10 pacientes do grupo placebo. Um total de 46 entre 50 eventos adversos não sérios relacionados ao dispositivo do grupo ESWT foi devido à dor e desconforto durante o tratamento conforme exibido na Figura 2. A duração do desconforto foi informado como no máximo 10 minutos, na maioria e nenhum participante pediu anestesia local durante o rESWT, embora isso tenha sido oferecido a todos os pacientes. Eventos adversos relacionados ao dispositivo não tiveram qualquer influência no resultado. Nenhum evento adverso ou evento adverso severo ocorreu em relação à observação de ruptura de tendão, Semmes-Weinstein 5.07 (10 g) Avaliação com Monofilamento, Observação de Dedos Arranhados, e Avaliação Tornozelo-Braquial.

No ponto final primário, 12 semanas após o último tratamento, a tolerabilidade do tratamento foi julgada pelo investigador como “muito boa” ou “boa” em 93.8% dos pacientes rESWT e em 90.1% do grupo placebo.

DISCUSSÃO

O estudo controlado por placebo foi realizado para investigar a segurança e eficácia do rESWT no tratamento de Fascite Plantar Recalcitrante. Fascite Plantar é uma queixa comum e pode ser especialmente incapacitante em

TABELA 2

Eficácia Primária Critério ^b	Acompanhamento 1 (12 semanas)			Acompanhamento 2 (12 meses)				
	ESWT (N _{ITT} =125)	Placebo (N _{ITT} =118)	Efeito MW Tamanho, Valor P (unilateral)	Valor P (Unilateral)	ESWT (N _{ITT} =125)	Placebo (N _{ITT} =118)	Valor P (Unilateral)	Efeito MW Tamanho, % LB-CI (Unilateral 97.5)
O Índice composto de dor no calcanhar (VAS) ^c percentual de troca da baseline, média (média ± SD)	-72.1 (-56.0 ± 39.3)	-44.7 (-44.1 ± 41.8)	.0220 ^d	0.5753 (0.5023)	-84.8 (61.9 ± 43.6)	-43.2 (-46.5 ± 45.5)	.0086 ^d	0.5879 (0.5159)
Índice geral de sucesso da dor no calcanhar (VAS) ^c , % (n)	60.98 (75)	42.24 (49)	.0020 ^f	0.5937 (0.5314)	63.41 (78)	43.97 (51)	.0014 ^f	0.5972 (0.5352)
Índice de sucesso da dor no calcanhar (VAS) ao dar os primeiros passos Pela manhã % (n)	60.80 (76)	48.31 (57)	.0269 ^f	0.5625 (0.5003)	61.60 (77)	47.46 (56)	.0144 ^f	0.5707 (0.5087)
Índice de sucesso da dor no calcanhar (VAS) ao realizar as atividades diárias, % (n)	60.00 (75)	40.68 (48)	.0014 ^f	0.5966 (0.5349)	64.00 (80)	41.53 (49)	.0002 ^f	0.6124 (0.5512)
Índice de sucesso da dor no calcanhar (VAS) após a aplicação do Dolorímetro, % (n)	52.85 (65)	39.66 (46)	.0216 ^f	0.5660 (0.5033)	59.35 (73)	43.10 (50)	.0063 ^f	0.5812 (0.5187)

^aESWT, terapia extracorpórea por Ondas de Choque; ITT, Intenção de Tratar; MW, Mann-Whitney; LB-CI, tendência reduzida de intervalo de confiança; VAS, Escala Análise visual ^bTodos os resultados com substituição LVCF dos valores faltantes e correção do índice para interferência de terapia concomitante;

^cSoma do índice de dor no calcanhar (VAS) ao dar os primeiros passos do dia, dor no calcanhar (VAS) ao realizar as atividades diárias, e dor no calcanhar (VAS) após a aplicação do Dolorímetro.

^dp-valores de teste unilateral de superioridade usando o teste Wilcoxon-Mann-Whitney.

^eRedução de percentual da dor no calcanhar >60% da baseline em pelo menos 2 de 3 medições de dores no calcanhar VAS.

^fp-valores de testes unilaterais de superioridade usando o Teste Incondicional Exato Röhmel-Mansman.

atletas.^{1,4,29,31} Objetivos de tratamento são o alívio da dor e restauração da função. Martin e outros²⁴ e Crawford e Thomson⁸ analisaram inúmeros estudos do tratamento não cirúrgico da fascite plantar, como compressão, crioterapia, almofadas para o calcanhar e inserções nos sapatos, talas noturnas, ortótica sob encomenda, medicamentos antiinflamatórios, injeções de corticosteróides e imobilização e demonstraram índices de sucesso variáveis de 44% a 90%.^{1,4,8,24} Não obstante, não mais de evidências limitadas da eficácia podem ser demonstradas.^{4,8} Para pacientes com dor crônica de calcanhar resistente a tratamento não cirúrgico, intervenções cirúrgicas foram sugeridas. A cirurgia, entretanto, pode ser associada à cicatrização prolongada^{8,9} e não comprovou ser superior a ESWT.^{9,38}

Terapia Extracorpórea por Ondas de Choque para fascite plantar vem sendo investigada em múltiplos testes bem projetados, randômicos e controlados por placebo, apresentando evidência de eficácia e segurança de tratamento.^{17,23,27,29,30,31,33} Estes estudos também demonstraram influência significativa do sistema de tratamento e anestesia concomitante no resultado.^{19,30} Notavelmente, alguns testes duplo cegos randômicos, controlados que falharam em demonstrar a superioridade do ESWT sobre o placebo focaram a energia acústica em marcos anatômicos ao invés do ponto de maior suavidade conforme definido pelo participante e, anestesia local foi usada em algumas das investigações em um esforço para manter

cegos os participantes.^{5,18,32}

Estudos recentes demonstraram que a anestesia local pode inibir os efeitos analgésicos diretos como a modificação dos mediadores da liberação da dor, hiper-estimulação, e o mecanismo de controle de portais. Estas observações foram ainda apoiadas por um estudo de rompe e outros³⁰ demonstrando ESWT aplicado sem anestesia local como significativamente mais eficaz que o ESWT usado com anestesia local.

Em comparação com aplicação focada de ondas de choque, os dispositivos rESWT tratam de áreas de tratamento maiores, apresentando assim vantagens em potencial em aplicações superficiais como tendinopatias e condições de pele.^{7,15,16,28} Para tratamentos em profundidade de tecidos moles, ou ferimentos em ossos, a técnica radial tem limitação referente à profundidade de penetração, porém energia suficiente para profundidades até 40mm.^{7,15,16} Em contraste com as chamadas terapias focadas por ondas de choque, a técnica radial é usada para tratar a região dolorida ao invés do ponto da dor. É sabido que a dor no calcanhar se origina de uma área dolorida ao longo da fascia plantar ao invés de um certo ponto local limitado. Do ponto de vista técnico, a terapia por Ondas de Choque radial trata mais da área de mudanças patológicas em comparação com os dispositivos focados.^{10,15,22,30} Devido à aplicação controlada pelo paciente e a falta de necessidade de controlar a

TABELA 3
Mudanças nos Critérios de Eficácia Secundária da Baseline em 12 Semanas (Acompanhamento I) na População ITT*
Acompanhamento I (12 semanas)

Critérios de Eficácia secundária	ESWT (n = 125)	Placebo (n = 118)	Valor P (unilateral)	Tamanho do Efeito MW
Mudança do Percentual físico ^a SF-36 da baseline em acompanhamento de 12 semanas média (média/SD).	-44.1 (-37.2 48.42)	-23.9 (-19.5 52.13)	.0013 ^c	0.6191
Mudança do Percentual mental ^b SF-36 da baseline em acompanhamento de 12 semanas média (média/SD).	-22.8 (-14.6 62.89)	-14.3 (8.4 99.06)	.0163 ^c	0.5850
Índice Roles e Maudsley: "excelente" ou "bom," % (n)	58.40 (73)	41.52 (49)	.0031 ^c	0.5973
Julgamento global do investigador em relação à eficácia: "muito bom" ou "bom," % (n)	70.80 (80)	40.91 (45)	.0002 ^c	0.6335
Julgamento global do paciente sobre a satisfação com a terapia "muito satisfeito" ou "moderadamente satisfeito" % (n)	63.16 (72)	46.36 (51)	.0045 ^c	0.5984
Recomendações da terapia pelos pacientes a amigos, % (N)	91.23 (104)	69.09 (76)	<.0001 ^c	0.6107

^aITT, intenção de tratar; ESWT, terapia Extracorpórea com Ondas de Choque; MW, Mann-Whitney; SD, desvio padrão.

Escalas ^bSF-36 são padronizadas usando uma escala de 0 (melhor resultado) a 100 (pioor resultado).

^cvalores de teste unilateral de superioridade usando o teste Wilcoxon-Mann-Whitney.

^bTodos os resultados do índice Roles and Maudsley com substituição LVCF dos valores faltantes e correção do índice para interferência de terapia concomitante;

^fvalores de testes unilaterais de superioridade usando o Teste Incondicional Exato Röhmel-Mansman.

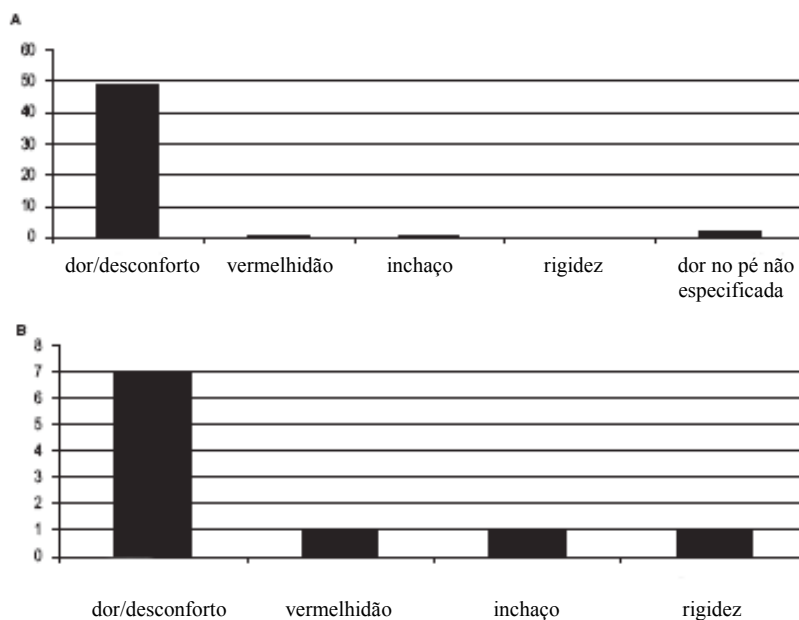


Figura 2 A. eventos adversos relacionados ao dispositivo no grupo de terapia radial extracorpórea por Ondas de Choque. B, eventos adversos relacionados a dispositivos no grupo placebo.

a terapia radial por Ondas de Choque parece ser mais fácil de aplicar.^{15,20} porque o regime de tratamento e os parâmetros da Ondas de Choque tem influência significativa sobre o resultado, agrupamento de dados em análises sistêmicas e meta-análises é de importância crítica,

e a eficácia precisa ser avaliada para os diferentes dispositivos e protocolos de tratamento.^{5,17,27,32,33,35} Buchbinder e outros e Haake e outros¹⁸ usaram anestesia local ou bloqueio de nervos e não constataram diferenças quando não há anestesia

foi usada, Gollwitzer e outros,¹⁷ Rompe e outros,³⁰ e Malay e outros²³, e considerada resultado significativamente melhor após o tratamento de Ondas de Choque. No presente estudo, as Ondas de Choque radiais foram orientadas sem anestesia por feedback de paciente orientado ao ponto de máxima maciez.

O presente estudo randômico, controlado por placebo demonstrou pouca melhoria das escalas de dor e medidas funcionais, bem como qualidade de vida, após rESWT de acompanhamento comparado com baseline. Além disso, rESWT comprovou ser superior ao placebo em relação às medidas primárias de resultados de “mudanças nos índices compostos VAS de dor no calcanhar: e “índice geral de sucesso” em 12 semanas e todas as medidas de resultados secundárias em 12 meses após a intervenção. Por ocasião do acompanhamento 1, o índice composto VAS foi reduzido em 72.1% no grupo rESWT em comparação com 44.7% no grupo do placebo, que foi estatisticamente significativo. Além disso, a diferença entre grupos de cerca de 30% é considerado clinicamente relevante.¹³ A superioridade de rESWT comparado com placebo não se limitou apenas ao critério primário da eficácia, mas também fortemente apoiada pelos resultados do índice geral das medidas de resultado, índice de sucesso da dor no calcanhar ao realizar as atividades diárias, índice de sucesso da dor no calcanhar após a aplicação do Dolorímetro, Índice Roles e Maudsley, mudanças percentuais da baseline no resumo de medidas SF-36 de saúde mental e física, julgamento de eficácia dos investigadores e pacientes, e índice de recomendação pelos pacientes da terapia aplicada a um amigo. Uma avaliação adicional do tamanho do efeito Mann-Whitney revelou mais que pequena superioridade do rESWT em todos os critérios determinados, tanto em 12 semanas e 12 meses após a intervenção. Além disso, diversas análises de sensibilidade foram realizadas para verificar a estabilidade dos dados, que todas corroboram com a eficácia do rESWT em comparação com placebo, demonstrando superioridade significativa (vide Anexo D, disponível on-line em <http://ajs.sagepub.com/supplemental/>).

Em relação ao segundo acompanhamento, 12 meses após o tratamento com Ondas de Choque, a superioridade do rESWT, comparada com placebo foi ainda mais pronunciado, com uma redução do índice composto VAS de baseline de 84.8% após o tratamento com Ondas de Choque, comparada com 43.2% do grupo placebo, demonstrando uma diferença superior a 40% entre os grupos. Todas as demais medidas de resultados também demonstraram superioridade do grupo rESWT, provando assim, excelente eficácia a longo prazo e apoiando a aplicação do rESWT no

tratamento de Fascite Crônica Plantar. Independente das escalas de dor investigadas, pudemos demonstrar melhoria significativa nos índices de avaliação da qualidade de vida (SF-36) e função (Índice Roles e Maudsley) Assim sendo, existem provas de benefícios a pacientes com dor no calcanhar através do tratamento ESWT, não apenas se reduziu a dor, porém houve uma melhoria do bem estar geral.

O tratamento foi aplicado sem anestesia e nossos resultados demonstraram que rESWT é seguro com excelente tolerância. Os resultados demonstram que pacientes tratados com o rESWT tiveram mais dores durante o tratamento, se comparados com placebo, porém nenhum deles pediu qualquer anestesia local. A análise de sensibilidade demonstra que não há diferenças de resultado em relação a todos os efeitos colaterais. Do ponto de vista clínico, o resultado referente a recomendação e julgamento global pelos pacientes e

investigadores demonstrou alto impacto clínico e aceitação. Notavelmente, quase 70% dos pacientes do grupo de placebo também recomendariam o tratamento recebido a um amigo. Este grande efeito placebo demonstra a eficácia da técnica cega, que também foi encontrada em outros estudos randômicos controlados.^{17,23,35} Na análise, com uma melhoria média do índice composto VAS de mais de 40% no grupo de placebo durante o acompanhamento, se comparado à baseline, o poder do efeito placebo nestes estudos se tornou óbvio e deve ser tratado nos estudos randômicos, controlados por placebo para analisar o efeito puro do placebo. O efeito placebo associado se relaciona ao próprio aparelho, porém também ao procedimento e ao médico.^{26,34,36} O efeito do tratamento puro e do placebo associado não podem ser separados e usados clinicamente juntos.^{26,34,36} O ESWT radial demonstrou segurança e eficácia com um protocolo de 3 tratamentos consecutivos (3 x 2000 impulsos, 0.16mJ/mm²), aplicados sem anestesia no ponto mais mole. O ESWT Radial pode ser fortemente recomendado para pacientes com síndrome plantar com terapia resistente de dor no calcanhar. Especialmente nos casos de falha do tratamento não cirúrgico, o rESWT representa uma excelente alternativa à cirurgia, uma vez que não precisa de anestesia e evita longos períodos de recuperação. Além disso, os participantes não são obrigados a abandonar qualquer atividade esportiva durante o estudo. Além disso, o rESWT representa uma modalidade eficaz de tratamento que pode ser administrada em pacientes de ambulatório.

RECONHECIMENTO

O estudo foi apoiado por Electro Medical Systems, Nyon, Suíça, o equipamento Swiss DolorClast. O patrocinador do estudo não teve qualquer influência sobre a coleta de dados, análise ou publicação. Não foram colocadas restrições sobre a publicação dos dados.

REFERÊNCIAS

1. ACFAS Clinical Practice Guideline Heel Pain Panel. The diagnosis and treatment of heel pain. *J Foot Ankle Surg.* 2001;40:329-340.
2. Atkins D, Crawford F, Edwards J, Lambert M. A systematic review of treatments for the painful heel. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:968-973.
3. Buch M, Knorr U, Fleming L, et al. Extracorporeal shockwave therapy in symptomatic heel spurs: an overview. *Orthopade.* 2002;31:637-644.
4. Buchbinder R. Clinical practice. Plantar fasciitis. *N Engl J Med.* 2004;350:2159-2166.
5. Buchbinder R, Ptasznik R, Gordon J, Buchanan J, Prabaharan V, Forbes A. Ultrasound-guided extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis: a randomized, controlled trial. *JAMA.* 2002;288:1364-1372.
6. Colditz GA, Miller JN, Mosteller F. Measuring gain in the evaluation of medical technology: the probability of a better outcome. *Int J Technol Assess Health Care.* 1988;4:637-642.
7. Coleman AJ, Choi MJ, Saunders JE. Theoretical predictions of the acoustic pressure generated by a shock wave lithotripter. *Ultrasound Med Biol.* 1991;17:245-255.
8. Crawford F, Thomson C. Interventions for treating plantar heel pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD000416.
9. Davies MS, Weiss GA, Saxby TS. Plantar fasciitis: how successful is surgical intervention? *Foot Ankle Int.* 1999;20:803-807.
10. Eisenmenger W, Du XX, Tang C, et al. The first clinical results of “wide-focus and low-pressure” ESWL. *Ultrasound Med Biol.* 2002;28:769-774.

11. European Medicines Agency. ICH Topic E6, Guideline for Good Clinical Practice. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>. Published July 2002; accessed August 14, 2008.
12. European Medicines Agency. ICH Topic E9, Statistical Principles for Clinical Trials. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/036396en.pdf>. Published September 1998; accessed August 14, 2008.
13. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94:149-158.
14. Furia JP. The safety and efficacy of high-energy extracorporeal shock wave therapy in active, moderately active, and sedentary patients with chronic plantar fasciitis. *Orthopedics*. 2005;28:685-692.
15. Gerdsmeyer L, Maier M, Haake M, Schmitz C. Physical-technical principles of extracorporeal shockwave therapy (ESWT). *Orthopade*. 2002;31:610-617.
16. Gerdsmeyer L, Schrabler S, Mittelmeier W, Rechl H. Tissue-induced changes of the extracorporeal shockwave. *Orthopade*. 2002;31:618-622.
17. Gollwitzer H, Diehl P, von Korff A, Rahlfs VW, Gerdsmeyer L. Extracorporeal shock wave therapy for chronic painful heel syndrome: a prospective, double-blind, randomized trial assessing the efficacy of a new electromagnetic shock wave device. *J Foot Ankle Surg*. 2007;46:348-357.
18. Haake M, Buch M, Schoellner C, et al. Extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis: randomised, controlled, multicentre trial. *BMJ*. 2003;327:75.
19. Labek G, Auersperg V, Zierhold M, Poulos N, Bohler N. Influence of local anesthesia and energy level on the clinical outcome of extracorporeal shock wave-treatment of chronic plantar fasciitis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 2005;143:240-246.
20. Magosch P, Lichtenberg S, Habermeyer P. Radial shock wave therapy in calcifying tendinitis of the rotator cuff—a prospective study. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 2003;141:629-636.
21. Maier M, Averbek B, Milz S, Refior HJ, Schmitz C. Substance P and prostaglandin E2 release after shock wave application to the rabbit femur. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;406:237-245.
22. Maier M, Milz S, Wirtz DC, Rompe JD, Schmitz C. Basic research of applying extracorporeal shockwaves on the musculoskeletal system: an assessment of current status. *Orthopade*. 2002;31:667-677.
23. Malay DS, Pressman MM, Assili A, et al. Extracorporeal shockwave therapy versus placebo for the treatment of chronic proximal plantar fasciitis: results of a randomized, placebo-controlled, doubleblinded, multicenter, intervention trial. *J Foot Ankle Surg*. 2006;45:196-210.
24. Martin RL, Irrgang JJ, Conti SF. Outcome study of subjects with insertional plantar fasciitis. *Foot Ankle Int*. 1998;19:803-811.
25. Maurer W, Hothorn LA, Lehmacher W. Multiple comparisons in drug clinical trials and preclinical assays: a priori-ordered hypotheses. In: Vollmar J, ed. *Testing Principles in Clinical and Preclinical Trials*. Stuttgart, Germany: Gustav Fischer; 1995:3-18.
26. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2002;347:81-88.
27. Ogden JA. Extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis: randomised, controlled, multicentre trial. *Br J Sports Med*. 2004;38:382.
28. Rompe JD, Buch M, Gerdsmeyer L, Haake M, Loew M, Maier M, Heine J. Musculoskeletal shock wave therapy—current database of clinical research. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 2002;140:267-274.
29. Rompe JD, Decking J, Schoellner C, Nafe B. Shock wave application for chronic plantar fasciitis in running athletes: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Sports Med*. 2003;31:268-275.
30. Rompe JD, Meurer A, Nafe B, Hofmann A, Gerdsmeyer L. Repetitive low-energy shock wave application without local anesthesia is more efficient than repetitive low-energy shock wave application with local anesthesia in the treatment of chronic plantar fasciitis. *J Orthop Res*. 2005;23:931-941.
31. Rompe JD, Nafe B, Furia JP, Maffulli N. Eccentric loading, shockwave treatment, or a wait-and-see policy for tendinopathy of the main body of tendo achillis: a randomized, controlled trial. *Am J Sports Med*. 2007;35:374-383.
32. Speed CA, Nichols D, Wies J, Humphreys H, Richards C, Burnet S, Hazleman BL. Extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Orthop Res*. 2003;21:937-940.
33. Theodore GH, Buch M, Amendola A, Bachmann C, Fleming LL, Zingas C. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of plantar fasciitis. *Foot Ankle Int*. 2004;25:290-297.
34. Thomas JR. Placebo surgery. *Mo Med*. 1999;96:41.
35. Thomson CE, Crawford F, Murray GD. The effectiveness of extra corporeal shock wave therapy for plantar heel pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2005;6:19.
36. Tjomslund O, Ekeberg O, Saatvedt K. Placebo effect in research related to surgery and technical procedures [in Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2001;121:2290-2293.
37. Wang CJ, Huang HY, Pai CH. Shock wave-enhanced neovascularization at the tendon-bone junction: an experiment in dogs. *J Foot Ankle Surg*. 2002;41:16-22.
38. Weil LS Jr, Roukis TS, Weil LS, Borrelli AH. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic plantar fasciitis: indications, protocol, intermediate results, and a comparison of results to fasciotomy. *J Foot Ankle Surg*. 2002;41:166-172.