



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

**Clínica Universitária de Ortopedia**

**Director:** Prof. Dr. Jacinto Monteiro



**LISBOA**

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA

**Revisão Sistemática da Literatura**

# **Plasma Rico em Plaquetas:**

## **Alternativa Terapêutica em Tendinopatias Crónicas**

Tese de Mestrado Integrado em Medicina

**Discente:** Diogo Miguel Paula Lacerda

**Orientador:** Dr. Marco Sarmento

2015/2016

Lisboa, 26 Abril de 2016

# ÍNDICE

Resumo	3
Abstract	4
Introdução	5
Metodologias	7
Definição	8
Mecanismos de Acção	10
Métodos de Obtenção	13
Sistemas de Classificação	16
Aplicações	19
Tendinopatias	20
Coifa dos Rotadores	24
Epicondilites	27
Tendão Rotuliano	31
Tendão de Aquiles	34
Discussão	37
Conclusão	40
Bibliografia	42

# RESUMO:

As propriedades regenerativas das plaquetas através da libertação local de factores de crescimento têm sido utilizadas recentemente na prática clínica, sob a forma de Plasma Rico em Plaquetas, como adjuvantes no tratamento de diferentes patologias músculo-esqueléticas, com destaque para as lesões dos tendões.

Esta revisão sistemática da literatura tem como objectivo analisar os resultados de estudos realizados em humanos, que avaliam o impacto deste tipo de terapêuticas nas tendinopatias mais comuns (tendinopatia do tendão de Aquiles, do tendão rotuliano, da coifa dos rotadores e epicondilites), bem como dar uma perspectiva geral dos seus mecanismos de acção, métodos de obtenção e sistemas de classificação.

A evidência científica não parece suportar a utilização de PRP como tratamento de primeira linha nas tendinopatias. No entanto, as terapêuticas baseadas em PRP podem ser consideradas em subtipos específicos de tendinopatias, com destaque para as lesões do tendão rotuliano, onde as evidências parecem suportar a utilização de múltiplas injeções de PRP sobre controlo ecográfico no tratamento desta patologia após falha do tratamento conservador de 1ª linha.

A grande conclusão deste trabalho de revisão consiste na necessidade da realização de mais estudos com elevado grau de evidência, bem como a uniformização dos parâmetros que diminuam o viés na sua comparação, com o intuito de se formularem recomendações específicas acerca da pertinência da utilização do PRP e das suas aplicações específicas.

**Palavras-Chave: Plasma Rico em Plaquetas, Tendinopatia, Epicondilite, Tendão rotuliano, Tendão de Aquiles, Coifa dos Rotadores.**

# ABSTRACT

The regenerative properties of platelets through the local release of growth factors have recently been used in clinical practice, with products derived from Platelet Rich Plasma, as adjuvants in the treatment of various musculoskeletal diseases, especially tendon injuries.

This systematic literature review aims to analyze the results of human studies that assess the impact of such therapies in the most common forms of tendinopathy (tendinopathy of the Achilles tendon, patellar tendon, rotator cuff and epicondylitis) and give an overview of their mechanisms of action, obtaining methods and classification systems.

The scientific evidence does not seem to support the use of PRP as first-line treatment in tendinopathy. However, therapies based on PRP may be considered in specific subtypes of tendinopathy, with emphasis on the patellar tendon injuries, where the evidence seems to support the use of multiple PRP injections on ultrasound control in the treatment of this disease after failure of conservative first line treatment.

The major conclusion of this review is the need of further studies with a high degree of evidence as well as the standardization of parameters that minimize bias in their comparison in order to formulate specific recommendations about the relevance of the use of PRP and its applications.

**Keywords: Platelet Rich Plasma, Tendinopathy, Epicondylitis, Patellar tendon, Achilles tendon, Rotator-cuff tendinopathy.**

# INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, as lesões músculo-esqueléticas são a causa mais comum de dor crónica grave e de incapacidade física e afectam milhões de pessoas em todo o Mundo, com um impacto substancial na vida diária dos doentes.

Por outro lado, a regeneração tecidual neste tipo de lesões é, na maioria das vezes, um processo lento e, muitas vezes, incompleto. Nos doentes com necessidades profissionais específicas ou em atletas profissionais, o impacto das lesões músculo-esqueléticas é ainda mais significativo, pelo que uma recuperação rápida e total das capacidades anteriores e/ou o regresso à competição são de importância primária. Neste momento, a taxa de recuperação oferecida pelos tratamentos disponíveis não é sempre condizente com as expectativas do doente e do seu médico.

Desta forma, qualquer método terapêutico que possa acelerar a recuperação das lesões pode ser extremamente importante de um ponto de vista de saúde pública e do ponto de vista do doente como entidade individualizada. Para além disso, qualquer método terapêutico inovador é associado com altas expectativas de sucesso, particularmente se se basear, não só, na premissa de garantir um efeito sintomático, mas também numa melhoria funcional e estrutural dos tecidos lesados.

Dada a eficácia limitada dos tratamentos disponíveis e dos factores fisiopatológicos envolvidos na tendinopatia, a introdução de concentrados de plaquetas injectados, conhecidos popularmente por “Plasma Rico em Plaquetas” (PRP), detém interesse teórico considerável como um meio para combater alguns dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento e persistência das lesões, já que as plaquetas representam um reservatório facilmente acessível de factores de crescimento críticos e outras moléculas de sinalização como citocinas anabólicas derivadas dos leucócitos e fibrinogénio.

A popularidade crescente dos produtos relacionados com PRP pode dever-se em parte aos resultados promissores de modelos *in vitro* e *in vivo* em animais. Estes estudos, no entanto, incluíram tendões saudáveis ou com lesões agudas traumáticas, que são entidades patologicamente diferentes das condições degenerativas frequentemente encontradas na prática ortopédica. Estudos clínicos em humanos estão neste momento a emergir lado a lado com inúmeros relatos de casos que demonstram alguma esperança

nesta nova terapêutica que poderá vir a desempenhar um papel crucial na perspectiva da Ortopedia e da Medicina Desportiva.

Esta revisão sistemática da literatura tem como principal objectivo oferecer uma perspectiva geral dos dados existentes sobre a terapêutica com PRP, mas sobretudo dos dados mais recentes acerca da sua aplicação em tendinopatias, de forma a clarificar os potenciais benefícios que este tipo de intervenção pode trazer a um arsenal terapêutico limitado.

# METODOLOGIAS

Esta revisão da literatura analisa artigos acerca da utilização de produtos relacionados com Plasma Rico em Plaquetas no tratamento de tendinopatias (estudos experimentais e estudos clínicos), publicados entre 2010 e 2016, salvo referências históricas importantes para a contextualização de determinados assuntos.

Várias revisões sobre este tema foram encontradas já publicadas. Ao longo da pesquisa, valorizaram-se estudos clínicos em detrimento dos estudos pré-clínicos, com o objectivo de mais facilmente se tirarem conclusões com implicações na prática médica.

Os artigos foram pesquisados utilizando a base de dados do PubMed, introduzindo, sozinho ou em combinação as seguintes palavras-chaves (em inglês): *Tendinopathy*, *PRP*, *Epicondylitis*, *Patelar Tendinopathy*, *Achilles Tendinopathy*, *Rotator-cuff tendinopathy*.

Inicialmente, os artigos foram seleccionados com base no seu título e resumo. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão durante a análise inicial dos títulos e resumos: estudos clínicos de qualquer nível de evidência, escritos em Inglês, sem limitação temporal, sobre o uso de PRP no tratamento de tendinopatias em humanos. Foram seleccionados preferencialmente os artigos com maiores níveis de evidência. Estudos sobre a utilização de PRP durante intervenções cirúrgicas foram excluídos da análise, excepto no que se refere às lesões da coifa dos rotadores, já que o baixo número de artigos publicados sobre a utilização exclusiva de PRP poderia comprometer o interesse da sua inclusão nesta revisão.

Numa segunda fase, os textos integrais dos artigos seleccionados foram analisados com novas exclusões de acordo com os critérios mencionados. As listas de referenciação dos artigos seleccionados também foram analisadas.

# DEFINIÇÃO

## Nota histórica

É frequente considerar-se que o conceito de PRP foi lançado por uma primeira publicação em cirurgia oral e maxilofacial em 1998, embora o mesmo conceito tenha sido descrito e amplamente publicado na mesma área no ano anterior. <sup>1</sup>

Na verdade, a história das tecnologias de concentrado de plaquetas começou nas décadas de 60/70 com as primeiras obras de Matras acerca dos efeitos das colas de fibrina na cicatrização da pele. Dez anos mais tarde, os investigadores começaram a ponderar a possibilidade das plaquetas proporcionarem a estimulação do processo de cura através da libertação adicional de factores de crescimento. Este conceito foi defendido pela primeira vez para o tratamento de úlceras cutâneas crónicas refractárias a tratamentos convencionais, com excelentes resultados clínicos a serem descritos por Knighton. <sup>2</sup>

Durante estes anos em que o foco recaiu sobre os fatores de crescimento, alguns autores mostraram que os leucócitos, um componente-chave dos concentrados de plaquetas, tinham sido completamente negligenciados desde o início do desenvolvimento destas tecnologias.

É interessante perceber que a história das técnicas relacionadas com derivados do sangue pode ser separada em 3 fases distintas, cada uma delas focada essencialmente num dos três componentes da tríade que compõe os tecidos biológicos: matriz, fatores bioactivos, e células. De Matras a Knighton o foco recaiu sobre a matriz de fibrina, os factores de crescimento a partir de Knighton e, actualmente, o conteúdo celular e os efeitos directos dos leucócitos e das plaquetas, não só na síntese e libertação de factores de crescimento mas também na regulação directa da resposta inflamatória, no processo regenerativo, e na actividade anti-infecciosa destas preparações.

Os 3 componentes estão intimamente relacionados e juntos determinam o impacto biológico e os efeitos clínicos de cada preparação.

## Concentração plaquetária

Considerando que uma amostra de sangue contém normalmente 93% de eritrócitos, 6% plaquetas e 1% leucócitos, com uma média de concentração de plaquetas de 200.000 por microlitro (intervalo normal 150,000-350,000/ $\mu$ L), no Plasma Rico em Plaquetas, e como o próprio nome indica, a proporção eritrócitos/plaquetas é invertida,

aumentando assim a preponderância relativa de factores que, teoricamente têm maior impacto na cicatrização dos tecidos. No entanto, a razão exacta entre eritrócitos e plaquetas no PRP é variável, dependendo do seu modo de preparação. Desta forma, várias têm sido as definições de PRP avançadas ao longo dos últimos anos.<sup>3</sup>

Por um lado, alguns autores consideram o PRP como "um volume de plasma autólogo que tem uma contagem de plaquetas acima dos valores basais [de sangue total].<sup>4</sup> Por outro lado, e numa tentativa de tornar a sua preparação mais específica, alguns autores têm adoptado uma definição mais objectiva, definindo PRP como "um volume de plasma autólogo com 5 vezes a concentração de plaquetas do sangue total, isto é, 1.000.000/ $\mu$ L", por ter sido este valor o que mais evidência mostrou a favor da regeneração de tecidos moles em estudos pré-clínicos.<sup>5</sup> Outro grupo, por sua vez, aponta para uma série acima de 300.000/ $\mu$ L, fazendo alusão, da mesma forma, a resultados favoráveis em aplicações clínicas dessas formulações.<sup>6</sup>

De forma mais consensual, o Plasma Rico em Plaquetas (PRP) pode ser visto como uma **maneira simples, eficiente, e minimamente invasiva de obtenção de uma concentração natural de Factores de Crescimento autólogos.**<sup>7</sup> A justificação para o uso de PRP reside assim no pressuposto teórico de que as plaquetas adicionais irão aumentar exponencialmente a concentração e a libertação de múltiplos factores de crescimento com a diferenciação no local da lesão, aumentando assim o processo de cicatrização natural.<sup>8</sup>

De facto, as plaquetas representam um reservatório de fácil acesso de factores de crescimento críticos e outras moléculas de sinalização, incluindo citocinas anabólicas, derivados de leucócitos e fibrinogénio, que controlam e regulam o processo de regeneração dos tecidos.<sup>7</sup>

# MECANISMOS DE ACÇÃO

As plaquetas são normalmente conhecidas pelo seu papel essencial na homeostase através da adesão da membrana celular, agregação e formação de coágulos, mas também desempenham um papel fundamental como mediadores do processo de regeneração de tecidos danificados, sobretudo devido à sua capacidade para libertar factores de crescimento dos seus grânulos- $\alpha$ .<sup>9</sup>

As plaquetas começam a desgranulação 10 minutos após a exposição aos factores da cascata de coagulação (tais como trombina), ou, na sua ausência, pelo contato com membrana basal exposta. A maior parte da secreção de factores de crescimento ocorre na primeira hora, apesar de ocorrer libertação contínua durante todo o período de viabilidade das plaquetas (7 dias).

Além disso, as plaquetas também armazenam proteínas antibacterianas e fungicidas para prevenir infecções (tais como metaloproteases-4), e contêm grânulos densos que, depois da sua activação, armazenam e libertam o ADP, o ATP, iões de cálcio, histamina, serotonina e dopamina<sup>9</sup> que terão influência na inflamação através da indução da síntese de outras integrinas, interleucinas, e quimiocinas<sup>7</sup>.

Por último, as plaquetas contêm grânulos lisossómicos que podem secretar hidrolases ácidas, catepsina D e E, elastases e lisozima, e provavelmente outras moléculas ainda mal caracterizadas, cujo papel no processo de cicatrização de tecidos não deve ser subestimado.<sup>9</sup>

Os grânulos alfa são uma fonte de citocinas, quimiocinas e muitas outras proteínas invariavelmente envolvidas em quimiotaxia, estimulação da proliferação e maturação celular, na modulação de moléculas inflamatórias e no recrutamento de leucócitos.<sup>9</sup>

No entanto, a principal função dos grânulos- $\alpha$ , consiste no armazenamento de um conjunto de factores de crescimento que inclui o Factor de Crescimento Derivado das Plaquetas (**PDGF**), Factor de Transformação do Crescimento (**TGF- $\beta$** ), Factor de Crescimento Epidérmico Derivado de Plaquetas (**PDEGF**), Factor de Crescimento Endotelial Vascular (**VEGF**), Factor de Crescimento Semelhante à Insulina 1 (**IGF-1**), o Factor de Crescimento Fibroblástico (**FGF**) e o Factor de Crescimento Epidérmico (**EGF**)<sup>9</sup>

### **Factores de crescimento:**

Cada factor de crescimento desempenha um papel muito específico na regeneração dos tecidos: estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que **FGF** é um potente estimulador da angiogénese e um regulador da migração e proliferação celular; o **VEGF** tem o seu pico de produção após a fase inflamatória, sendo também um potente estimulador da angiogénese, sugerindo-se que, juntamente com o Factor de Crescimento Hepatócitos (**HGF**), acelere a proliferação e estimule a síntese de colagénio tipo I; Os efeitos de **EGF** estão limitados às células basais da pele e mucosas, induzindo migração celular e replicação. Estudos em modelos animais mostram que o **IGF-I** é altamente expresso durante a fase inflamatória precoce e auxilia na cicatrização com a proliferação e migração de fibroblastos e com o aumento da produção de colagénio. No entanto, uma análise laboratorial de amostras de PRP demonstrou um aumento nas concentrações de PDGF, TGF- $\beta$ 1, VEGF e EGF, sem evidenciar um aumento correspondente no IGF-1.

10

<b>Factores de Crescimento</b>	<b>Função</b>
<b>Factor de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGF)</b>	Estimula replicação celular Promove angiogénese Promove epitelização Promove formação tecido de granulação
<b>Factor de Transformação do Crescimento (TGF)</b>	Promove formação matriz extracelular Regula metabolismo celular do osso
<b>Factor de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF)</b>	Promove angiogénese
<b>Factor de Crescimento Epidérmico (EGF)</b>	Promove diferenciação celular Estimula re-epitelização e angiogénese
<b>Factor de Crescimento Fibroblástico (FGF)</b>	Promove proliferação células endoteliais e fibroblastos Estimula angiogénese

**Tabela 1 – Resumo das funções dos principais factores de crescimento envolvidos na regeneração dos tecidos<sup>10</sup>**

Embora muitos factores de crescimento estejam associados com a regeneração tecidular, o PDGF e TGF- $\beta$ 1 parecem ser os dois moduladores mais completos.<sup>7</sup>

**PDGF** é produzido numa fase precoce das lesões no tendão e ajuda a estimular a produção de outros factores de crescimento. Promove a replicação e diferenciação de células estaminais mesenquimais a fibroblastos, a replicação de células endoteliais, produção de osteóide, e a síntese de colagénio. É provavelmente o primeiro factor de crescimento presente numa ferida (libertação reforçada por pHs baixos – fase ácida) e inicia a regeneração do tecido promovendo a síntese de colagénio.<sup>10</sup>

**TGF- $\beta$ 1** está activo durante a inflamação e influencia a regulação da migração e da proliferação celular; estimula a replicação celular e interacções de ligação de fibronectina.<sup>10</sup> Além disso também aumenta a produção de colagénio. A sua libertação (in vitro) é reforçada por pHs neutros ou alcalinos, que correspondem às fases posteriores do processo de cura, através da modulação da produção de interleucina-1 pelos macrófagos.<sup>7</sup>

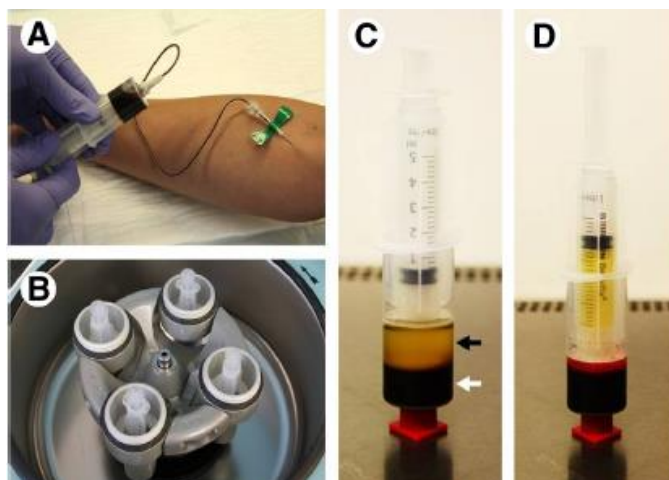
# MÉTODOS DE OBTENÇÃO

O processo fundamental para a criação de qualquer produto PRP é a separação selectiva dos componentes líquidos e sólidos de sangue total por meio de uma técnica chamada **plasmaferese**.<sup>4</sup>

Para criar PRP, o sangue total é na maioria das vezes colhido na presença de um anticoagulante, que se liga ao cálcio e previne o início da cascata de coagulação prevenindo a conversão da protrombina em trombina.<sup>4</sup>

Também se pode obter PRP sem ser necessária a utilização de um anticoagulante. Nesse caso, o PRP resultante é sujeito à cascata de coagulação normal, e, neste caso, é necessário ter em conta o período entre a colheita de sangue e a injeção de PRP.<sup>4</sup> Assim, o prazo até à utilização do soro não deve ultrapassar o 30 minutos. Embora existam vários anticoagulantes disponíveis, apenas 2 parecem suportar as necessidades metabólicas das plaquetas e permitir a sua separação de forma intacta: Ácido Citrato Dextrose e Citrato Fosfato Dextrose.<sup>8</sup>

Uma vez colhido, o sangue total (com adição ou não de citrato) é então submetido a 1 ou 2 passos de centrifugação dependendo do carácter desejado para o produto final. A centrifugação inicial ("Soft spin") separa o plasma e as plaquetas dos eritrócitos e dos leucócitos. O sobrenadante de plasma resultante, que contém as plaquetas suspensas pode incluir uma porção de leucócitos - "buffy coat"- e pode ser colhido para utilização ou submetido a um segundo passo de centrifugação mais longa ("Hard Spin"), concentrando-se ainda mais as plaquetas (com ou sem leucócitos).<sup>4</sup>



**Figura 1** – Preparação de PRP com a utilização de um sistema de centrifugação único.  
(A) – Punção da veia cubital e aspiração de sangue em sistema de seringa dupla. (B) – Processo de

**centrifugação inicial. (C) – Obtenção de fracção de plasma que contem plaquetas e uma fracção de leucócitos (“buffy coat” – seta preta) e outra fracção bem delimitada constituída essencialmente por eritrócitos (seta branca). (D) – A aspiração pela segunda seringa do sistema fechado permite uma separação fácil das duas fases da amostra, que possibilita a utilização posterior em separado de cada uma delas.**<sup>8</sup>

Depois da obtenção do produto com as características desejadas, a maioria dos protocolos recomenda a administração de PRP juntamente com um activador no momento da aplicação, normalmente através de uma solução salina estéril que contenha cloreto de cálcio (substitui o cálcio ligado pelo anticoagulante e permite a conversão da protrombina em trombina), ou trombina autóloga, ou ainda, eventualmente, trombina exógena, que iniciam a cascata de coagulação e a precipitação de uma rede de fibrina cuja densidade pode ser aumentada através do aumento da duração e da força de centrifugação da segunda etapa de centrifugação.<sup>4</sup> No entanto, como a trombina existe normalmente no local da ferida no tecido, não existe consenso quanto à necessidade de utilização um activador adicional para a aplicação de PRP.

Alternativamente, as plaquetas podem também ser activadas por um péptido agonista do receptor de trombina, ou outros novos agentes em investigação. Para aumentar a eficiência da libertação dos factores, os activadores devem ser usados imediatamente antes da aplicação para garantir que as plaquetas não são activadas demasiado cedo durante o processo de preparação. Para evitar um possível desenvolvimento de coagulopatias associado ao uso da trombina bovina, é aconselhada a utilização de uma forma alternativa, tal como trombina humana recombinante ou autóloga.<sup>8</sup>

Infelizmente, apesar de existirem diversos “kits” para a preparação de trombina autóloga, a sua obtenção é complicada sendo difícil antecipar o grau de actividade da trombina obtida. O método que parece ser mais seguro consiste na combinação de reagentes de trombina (uma mistura de etanol e cloreto de cálcio) com sangue numa câmara de reacção que contém partículas carregadas negativamente, que isola a protrombina do plasma. A protrombina pode ser depois convertida a trombina activa na presença de cálcio.<sup>11</sup>

Como o volume inicial de sangue necessário para a obtenção de PRP varia com os diferentes sistemas utilizados, ou até com o número de centrifugações realizadas, devem ser realizadas técnicas específicas com o mesmo tipo de “kits” para que se obtenha um produto com determinadas características comuns. Ainda assim, mesmo

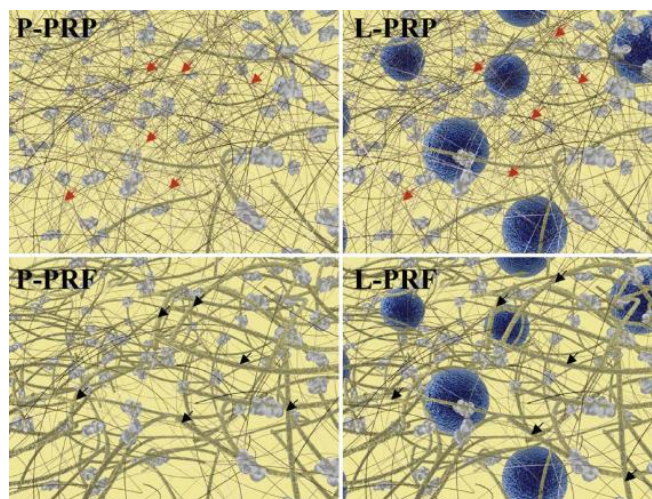
com protocolos específicos, a concentração final de plaquetas no produto de PRP final pode variar consideravelmente entre técnicas e mesmo dentro de uma técnica específica. Um estudo recente mostra que dentro de uma determinada técnica as variações de plaquetas podem atingir os 50%. Estas variações podem explicar parte dos resultados clínicos conflituosos.<sup>4</sup>

# SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO

Na sequência das discussões sobre o conteúdo e o papel dos vários componentes das preparações de concentrados plaquetários, foi proposto, em 2009, um primeiro sistema de classificação que continua a ser considerado como um marco importante no processo de uniformização da terminologia existente.<sup>12</sup>

Esta classificação foi revista e aperfeiçoada ao longo dos anos, sendo actualmente muito simples: separa os produtos de acordo com 2 parâmetros fundamentais, a presença de conteúdo celular (principalmente leucócitos) e a arquitectura da fibrina. Esta separação permitiu reagrupar os produtos com a definição de 4 famílias principais:<sup>13</sup>

- **Plasma Rico Em Plaquetas Puro / Pure-Platelet Rich Plasma (P-PRP) e Plasma Rico Em Plaquetas e Leucócitos/ Leukocyte-Platelet Rich Plasma (L-PRP)**: são suspensões de plaquetas líquidas, sem e com leucócitos, respectivamente. Após a activação, estes produtos começam a polimerizar-se num gel de fibrina apresentando uma arquitectura leve e frágil e são, então, denominados **Gel de P-PRP** e **Gel de L-PRP**, respectivamente.<sup>13</sup>
- **Fibrina Rica em Plaquetas Pura / Pure-Platelet Rich Fibrine (P-PRF) e Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos / Leukocyte-Platelet Rich Fibrine (L-PRF)**: são biomateriais de fibrina sólida, sem e com leucócitos, respectivamente. Eles só existem na forma activada, em que a activação faz parte do seu processo de produção, e apresentam uma polimerização da fibrina mais forte e mais estável do que as famílias de PRP em gel.<sup>13</sup>



**Figura 2 - Ilustração esquemática da arquitectura e matriz celular das quatro categorias de concentrados de plaquetas. O teor de leucócitos (círculos azuis) e a densidade de fibrina (filamentos a castanho) são os dois parâmetros mais importantes para a classificação. A cinzento são visíveis os agregados plaquetários. Nos painéis superiores é visível a rede de fibrina imatura formada essencialmente por fibras com um diâmetro pequeno (setas vermelhas), características de P-PRP e L-PRP. Nos painéis inferiores, as fibras de fibrina são grossas (setas pretas) e constituem uma matriz resistente que constitui um biomaterial de fibrina sólida, característico de P-PRF e L-PRF.<sup>12</sup>**

Em contexto clínico, estes concentrados podem ser utilizados de duas formas diferentes:

1) P-PRP e L-PRP, sem activação, podem ser injectados como preparações líquidas. Esta abordagem pode ser utilizada como um tratamento de medicina regenerativa minimamente invasiva, mas é quase exclusivamente utilizado na medicina desportiva não-operatória. É suposto as plaquetas libertarem lentamente o seu conteúdo durante vários dias para aliviar a dor e estimular a regeneração do tecido.

2) Gel de P-PRP, e Gel de L-PRP, P-PRF, e L-PRF são utilizados como biomateriais à base de fibrina sólidos. Géis de P-PRP e L-PRP podem ser usados como colas de fibrina pelas suas propriedades hemostáticas e adesivas, pois são eficazes contra pequenas hemorragias difusas e no reposicionamento de retalhos cutâneos na cirurgia plástica. P-PRF e L-PRF apresentam propriedades biomecânicas muito mais fortes do que os géis de PRP e podem, por conseguinte, ser utilizados como biomateriais bioactivos. A sua forte arquitectura da matriz permite a libertação de factores de crescimento e moléculas da matriz chave durante várias semanas em algumas condições.

Este esquema de classificação permanece incompleto ainda assim, já que exclui claramente muitos outros parâmetros que devem ser considerados, incluindo as

concentrações de plaquetas e leucócitos, a composição dos leucócitos, a composição celular detalhada e a preservação (forma e nível de stress) das células durante a recolha e centrifugação que pode variar significativamente entre os diferentes produtos dentro de uma família.<sup>3,2</sup>

Outros parâmetros práticos devem ainda ser considerados, pelo impacto que têm directamente na possibilidade de utilização destas técnicas na prática clínica, tais como: o tamanho do centrifugador, a duração, custo e ergonomia do processo de preparação, o volume final do produto e sua forma (líquido, gel ou sólido luz material de gel).

Em suma, esta primeira classificação permite um agrupamento de produtos através das suas principais características biológicas. Não obstante, essas famílias de produtos apresentam mecanismos biológicos muito diferentes, nomeadamente em matéria das interacções entre as moléculas pequenas e a matriz de fibrina e, por conseguinte, apresentam perfis muito diferentes de libertação de factores de crescimento.<sup>3,2</sup>

# APLICAÇÕES

Depois de ter sido introduzido no final de 1980 como uma terapia adjuvante tópica para promover a cicatrização de feridas de úlceras crônicas de perna, o potencial regenerativo do PRP fez com que rapidamente se espalhasse para outras áreas clínicas como a Oftalmologia, Ortopedia, Medicina Desportiva, Cardiologia, Dermatologia, Cirurgia Plástica e Neurologia. No caso específico da Ortopedia, o PRP é aplicado quer durante o tratamento conservador quer no momento da cirurgia. Como medida conservadora adjuvante, PRP pode ser aplicado para a maioria das roturas musculares, lesões da junção musculo-tendinosa, e roturas tendinosas agudas ou crônicas, desde que as extremidades do tendão não estejam retraídas e não haja perturbação mecânica ou interposição. Além disto, tem sido utilizado também na estimulação de condrócitos, redução da dor e produção de líquido sinovial em lesões artríticas.

Até há pouco tempo, o PRP era utilizado principalmente para tratar patologias, que não responderam a modalidades de tratamento habituais e para as quais a cirurgia era a próxima opção, ou quando havia uma necessidade de um processo de cura mais rápido. Neste momento, PRP já está a ser usado com regularidade durante a reparação, reconstrução, ou procedimentos de implantação, sejam eles abertos ou artroscópicos, quer seja aplicado no intra-operatório quer após a realização de um procedimento invasivo.<sup>14</sup>

## **Segurança:**

Não existe fundamentação teórica para preocupações com reacções imunogénicas, já que PRP é preparado com sangue autólogo. Nenhum estudo documentou um estímulo hiperplásico, carcinogénico, ou de crescimento tumoral.<sup>10</sup>

Ainda assim, a presença de um tumor, doença metastática, infecção activa ou anemia sintomática são contra-indicações relativas. Como contra-indicações absolutas temos a sépsis, instabilidade hemodinâmica, disfunção plaquetária e trombocitopenia grave.<sup>15</sup>

Os doentes devem ainda ser avisados da possibilidade de piorarem temporariamente os sintomas, depois da injeção, devido à estimulação da resposta inflamatória natural do corpo. Apesar dos efeitos adversos serem muito raros, como em qualquer forma de terapêutica injectada existe a possibilidade de infecção, de lesão neurovascular e calcificação ou formação de tecido cicatricial.<sup>10</sup>

# TENDINOPATIAS

Neste trabalho serão abordadas especificamente as lesões tendinosas, pela sua incidência e prevalência na população, mas também por serem o tipo de lesões para o qual têm sido realizados mais estudos com PRP e portanto aquele em que os resultados se aproximarão mais de conclusões com implicações na actividade clínica dos profissionais de saúde. Além disso, estas lesões desempenham um papel especial ao apresentarem-se como um verdadeiro desafio para o tratamento, devido ao seu curso prolongado e ao grande prejuízo que causam na qualidade de vida dos doentes.

A tendinopatia afecta milhões de pessoas com actividades desportivas ou profissionais de risco, tendo também uma expressão considerável na população em geral. Desta forma, ao afectar uma população tão diversa, a sua verdadeira incidência é desconhecida. Estima-se que juntamente com as lesões ligamentosas representem até 45% de todas as lesões musculotendinosas crónicas.

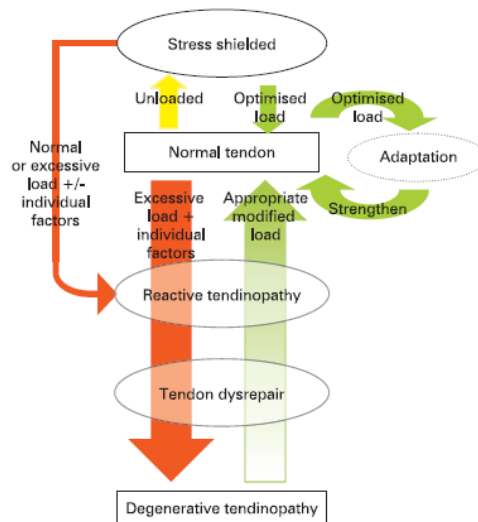
Dessas lesões, as da unidade músculo-tendão são as mais comuns. Aproximadamente 10% das pessoas que correm regularmente desenvolvem tendinopatia de Aquiles, sobretudo os homens com idade superior a 30 anos. A tendinopatia rotuliana afecta geralmente adultos jovens, desde a sua adolescência aos 30 anos, mas também pode ocorrer em indivíduos mais velhos. A incidência anual de epicondilite lateral, que afecta igualmente homens e mulheres encontra-se aproximadamente entre 1% a 3 %, sendo mais comum em pessoas com idade superior a 40 anos.<sup>16</sup>

## **Definição:**

Tendinopatia é um termo utilizado para descrever um síndrome clínico, caracterizado por uma combinação de dor, edema difuso ou localizado, com diminuição marcada da actividade, resultando habitualmente de um conjunto multifactorial composto pela combinação de microtrauma, excesso de carga, e o envelhecimento normal. A tendinopatia está normalmente (mas nem sempre) associada a lesões do tendão por *overuse*, podendo encontrar-se também lesões associadas a condições médicas.<sup>17</sup>

Os tendões estão sujeitos a remodelação contínua de acordo com o stress fisiológico colocado sobre eles. Os conceitos mais antigos que defendiam que a lesão no tendão era um processo inflamatório simples, foram substituídos pela ideia de que a patologia ocorre ao longo de um processo contínuo.<sup>18</sup> Quando um tendão é sujeito a

uma carga excessiva, inicia um processo de degradação progressiva, atingindo inicialmente um estado de tendinopatia reactiva (“Reactive Tendinopathy”), seguida de degradação do tendão (“Tendon Disrepair”) e finalmente tendinopatia degenerativa (“Degenerative Tendinopathy”). Se o tendão for correctamente estimulado em qualquer altura deste ciclo, tem a capacidade de reverter este processo e auto-reparar-se, sendo que a probabilidade de sucesso diminui com a evolução para fases mais avançadas do processo.<sup>19</sup>



**Figura 3 – Modelo do processo contínuo da tendinopatia: este modelo defende que a tendinopatia é um processo gradual de transição com início num tecido normal até à tendinopatia degenerativa e destaca o potencial de reversibilidade no início do processo. A reversibilidade da lesão torna-se menos provável ao longo da evolução da lesão.**<sup>19</sup>

### **Tratamento:**

Tratamentos clínicos com o intuito de efectuar alterações estruturais permitem-nos otimizar a terapêutica, apesar de se considerarem válidos também os tratamentos que visam exclusivamente a redução da dor, visto que a dor pode acontecer em qualquer altura do processo patológico.

É provável que a eficácia de qualquer tratamento para tendinopatia esteja directamente relacionada com a fase de tendinopatia em que o paciente se encontra quando o tratamento começa. Assim, intervenções que reduzam a dor e sejam adequadas ao estadio evolutivo da lesão são vistos como o tratamento ideal. Desta forma, tratamentos desajustados à fase da lesão podem aumentar a dor e diminuir os resultados clínicos, como é exemplo do aumento da carga num tendão em fase reactiva.<sup>19</sup>

Nos estadios iniciais de tendinopatia, o simples descanso pode ser suficiente para iniciar a cura em alguns pacientes. Em doentes com doença em estadios mais avançados, o tratamento ideal para tendinopatia continua a ser controverso. O tratamento conservador é frequentemente eficaz e, em comparação com a intervenção cirúrgica, apresenta custos significativamente reduzidos, sem risco de complicações peri e pós-operatórios. É, portanto ainda a primeira linha de tratamento.

O tratamento conservador com a melhor evidência para o tratamento da tendinopatia consiste em exercícios excêntricos que promovem a síntese de colagénio e o cross-linking de fibras de colagénio, facilitando assim a remodelação do tendão. Embora os mecanismos subjacentes aos exercícios excêntricos de sucesso não sejam completamente conhecidos, sabe-se que uma intervenção precoce nas primeiras 4-6 semanas maximiza o efeito analgésico deste tratamento.

Dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da tendinopatia, destaca-se a inflamação inicial como alvo do tratamento farmacológico. Os efeitos da terapia anti-inflamatória local e sistémica, no entanto, não são consensuais e os efeitos secundários são frequentes. Apesar de poderem reduzir os níveis de dor, existem evidências de que os Anti-Inflamatórios-Não-Esteróides possam provocar um atraso na reparação de tecidos moles com efeitos negativos na regeneração do tendão.

É sabido que na tendinopatia existe um défice de substâncias essenciais para iniciar o processo de reparação. Assim, há uma base teórica para instituir um novo trauma de forma a reiniciar o processo de regeneração. Neste contexto, salientam-se os procedimentos biofísicos tais como Tratamento com Ondas de Choque Extracorpóreas (Extracorporeal Shockwave Treatment - ESWT) e Ultra-som Pulsátil de Baixa Intensidade (Low Intensity Pulsated Ultrasound LIPUS), como formas alternativas de tratamento.<sup>17</sup>

Em lesões ainda mais avançadas surgem outras possibilidades de tratamento como a utilização de agentes esclerosantes, ou a utilização de corticosteróides. Os corticosteróides são ainda usados extensivamente em atletas mas a sua utilização permanece envolta em controvérsia. Avaliações de injeções de corticosteróides em tendões mostraram poucos benefícios. Além disso, existe boa evidência clínica de que a cortisona produz um pequeno efeito positivo a curto prazo, mas também um efeito deletério a longo prazo. Assim, considera-se igualmente limitado o papel dos tratamentos injectáveis na gestão da tendinopatia.

A intervenção cirúrgica para tendinopatias crónicas e dolorosas (presumivelmente em fase degenerativa) tem produzido resultados variados, com 50-80% dos atletas capazes de voltar aos seus níveis anteriores de actividade. Cirurgias em não atletas produziram resultados menos favoráveis do que em pessoas activas. Embora as técnicas cirúrgicas utilizadas variem consideravelmente de instituição para instituição, os resultados não diferem significativamente. Apesar destes resultados, a cirurgia é considerada como uma opção razoável para aqueles que não conseguiram melhorias com intervenções conservadoras.

### **Produtos Sanguíneos:**

Dada a eficácia limitada dos tratamentos padrão e dos fatores fisiopatológicos envolvidos na tendinopatia, a introdução de concentrados de plaquetas injectáveis, têm ganho relevância como uma terapêutica alternativa capaz de combater alguns dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento ou persistência das lesões do tendão.

Muitos factores de crescimento associados a PRP estão envolvidos nas vias de sinalização que promovem a regeneração (*vide* “Mecanismos de Acção”).

O objectivo da revisão sistemática da literatura aqui relatada é fornecer uma visão geral dos dados mais recentes sobre a terapia PRP para tendinopatia, a fim de melhor delinear os potenciais benefícios de adicionar esta intervenção ao arsenal terapêutico disponível, como adjuvante dos tratamentos conservadores.

Actualmente a maioria dos estudos não levam em conta as várias fases da tendinopatia, utilizando-se o tempo de lesão antes do início do tratamento como o único comparador ao avaliar estudos. Historicamente, PRP tem sido utilizado tipicamente no extremo final do processo, na tendinopatia degenerativa grave, quando outros tratamentos já falharam.<sup>18</sup>

De seguida descrevem-se os estudos feitos nos tendões mais susceptíveis à utilização excessiva, e, portanto, as lesões tendinosas mais frequentes: tendinopatia do tendão de Aquiles e do tendão rotuliano nos membros inferiores e da coifa dos rotadores e epicondilites nos membros superiores.

# COIFA DOS ROTADORES

Até à data, existem pouco artigos publicados que avaliem os resultados da utilização de terapêuticas com PRP sem ser combinada com a intervenção cirúrgica. Desses, apresentam-se 3 de seguida, todos publicados em 2013.

O primeiro, um estudo prospectivo publicado por Scarpone et al., seguiu 18 doentes (19 ombros) com tendinopatia da coifa dos rotadores refractária à terapêutica física e à injeção de corticosteróides. A injeção guiada por ecografia de PRP foi administrada na lesão e tendão circundantes. Ao fim de três meses, foram encontradas melhorias na dor, força, resistência, efectivadas em exames de imagem. Estes efeitos foram mantidos após 1 ano. Dada a heterogeneidade da amostra de doentes, juntamente com uma série de outras deficiências metodológicas, os dados disponíveis acabam por ter um contributo reduzido para estabelecer relação entre a terapêutica com PRP e a eficácia no tratamento deste tipo de tendinopatia.<sup>20</sup>

No segundo, um ensaio-clínico aleatorizado e controlado, Rha et al., comparou os resultados de duas injeções de PRP com duas injeções de agulha seca (agulha de acupunctura) guiada por ecografia, em 39 doentes com tendinopatia da coifa dos rotadores, durante um período de seis meses. Após a primeira intervenção, os dois grupos evoluíram de forma idêntica. No entanto, após a segunda infiltração de PRP, foi observada uma melhoria clínica (na dor e mobilidade do ombro) em comparação com o grupo de controlo.<sup>21</sup>

Por último, outro ensaio clínico aleatorizado e controlado conduzido por Kesikburun et al., avaliou o efeito em 40 doentes que receberam uma única injeção subacromial de PRP ou solução salina, guiada por ecografia. Os critérios de inclusão utilizados foram específicos: dor no ombro durante mais de três meses, redução de pelo menos 50 % da intensidade da dor após um teste de lidocaína subacromial, e RM com evidência de tendinopatia com ou sem rotura. Após 12 meses, não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos em termos de dor, amplitude de movimento do ombro ou qualidade de vida.<sup>22</sup>

Ainda no que diz respeito à utilização do PRP em tendinopatias da coifa dos rotadores, existem vários estudos realizados em tendinopatias na coifa dos rotadores associados a intervenções cirúrgicas artroscópicas, seja durante o procedimento ou após finalização do mesmo.

Em 2011, um ensaio clínico aleatorizado publicado por Randelli et al. comparou 26 doentes administrados com uma aplicação intra-operatória de PRP e 27 orientados sem PRP. Os *scores* de dor foram significativamente menores no grupo PRP durante o primeiro mês de pós-operatório. Nenhuma diferença significativa foi encontrada na taxa de cura das lesões embora tenha havido alguma evidência de um efeito benéfico do PRP no subgrupo com roturas em estados iniciais.<sup>23</sup>

No mesmo ano, foi realizado um ensaio clínico aleatorizado e controlado por Castricini et al. em 88 doentes que comparou a aplicação de PRP entre o osso e o tendão no final da intervenção cirúrgica artroscópica (n=43) com a não utilização (n=45). Depois de um seguimento de 16 meses, não foram encontradas diferenças entre os dois grupos na avaliação clínica ou na Ressonância Magnética.<sup>24</sup>

Ainda em 2011 foi realizado um estudo de coorte prospectivo com 42 doentes com rotura total de um tendão da coifa dos rotadores, onde 19 optaram por receber uma aplicação de gel de PRP no final do procedimento cirúrgico e 23 recusaram este tratamento. Após um seguimento médio de 16 meses, a taxa de cura foi maior no grupo PRP, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.<sup>25</sup> Um estudo semelhante com um seguimento mínimo de 2 anos confirmou estes resultados.<sup>26</sup>

Em 2014, um estudo por Charouset et al. mostrou efeitos limitados da utilização de L-PRP obtido por centrifugação imediatamente antes da sua aplicação em doentes submetidos a tratamento artroscópico.<sup>27</sup>

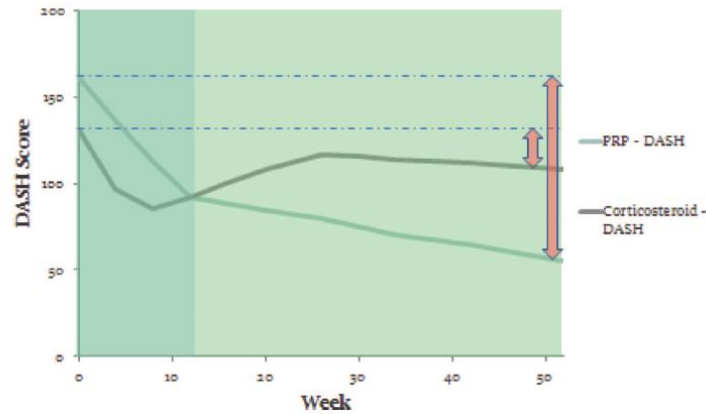
Finalmente, já em 2016, um ensaio clínico controlado comparou os resultados clínicos e imagiológicos de um grupo com intervenção artroscópica e utilização concomitante de L-PRF (n=17), com um grupo submetido ao mesmo tipo de intervenção sem a utilização de L-PRF (n=18). A avaliação clínica pré e pós-operatória incluiu como parâmetros o Subjective Shoulder Value, Visual Analogue Scale (VAS), Simple Shoulder Test, e Constant-Murley Score, enquanto as características imagiológicas do tendão foram avaliadas por Ressonância Magnética após 12 meses de follow-up. Este estudo demonstrou uma melhoria clínica nos dois grupos sem diferença significativa entre eles. Dos 18 doentes no grupo com L-PRF, 11 mostraram recuperação anatómica completa da lesão, acontecendo o mesmo com 11 dos 18 doentes do grupo sem L-PRF. Assim, o estudo conclui que a utilização de L-PRF concomitante à intervenção cirúrgica artroscópica em lesões da coifa dos rotadores, não apresenta vantagens significativas em critérios clínicos ou imagiológicos ao fim de 1 ano quando

comparada com a intervenção sem L-PRF, que é até mais curta e com menos exigências técnicas.<sup>28</sup>

# EPICONDILITES

A primeira investigação clínica utilizando PRP no contexto de epicondilites é um estudo de coorte publicado 2006. De 20 doentes com epicondilite lateral refractária ao tratamento físico e farmacológico, 15 receberam uma única injeção de PRP (com concentração de plaquetas de 5 vezes o valor normal) e os restantes 5 receberam uma única injeção de um anestésico local (bupivacaína). O efeito mais evidente do PRP, após oito semanas, foi uma melhoria em 60% dos doentes no score de dor VAS, em comparação com 16 % no grupo bupivacaína.<sup>29</sup>

Em 2010 foi realizado um grande ensaio clínico aleatorizado, duplamente-cego e controlado por Peerbooms et al., em doentes com epicondilites laterais crónicas distribuídos em 2 grupos: 1 com injeção de L-PRP (n=51) e outro com injeção de corticosteróide (n=49). Como critério de inclusão, os doentes tinham de ter dor há pelo menos 6 meses e terem falhado tratamento prévio, sem terem feito injeção de corticóide nos 6 meses anteriores. A média de idade dos doentes foi de 47 anos. As injeções foram realizadas sem orientação ecográfica, no ponto de rigidez máximo. O programa de reabilitação foi semelhante para ambos os grupos: 24 horas de descanso seguido por 2 semanas de alongamento e, em seguida, um programa de exercício excêntrico. O *outcome primário* foi a redução de 25% no score Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH), um sistema de pontuação baseado em resultados funcionais, validado para o membro superior. Este estudo mostrou que 73% do grupo de PRP e 49% do grupo do corticosteróide atingiram o *outcome primário* ao fim de um ano. No entanto, a maior relevância clínica baseou-se no estudo das curvas DASH ao longo do tempo. O grupo do corticosteróide teve alívio inicial da dor e melhoria da função, com melhores resultados no DASH e scores de dor visual analógica às 4 e 8 semanas; no entanto, às 12 semanas, as pontuações foram quase idênticas, tendo o grupo de corticosteróide voltado para perto da linha de base, enquanto o grupo PRP continuou a melhorar. Os grupos foram seguidos durante mais 1 ano, mantendo-se uma melhoria no Grupo PRP, sem melhoria semelhante no grupo do corticosteróide. Este estudo demonstra que, na tendinopatia crónica, PRP inicia os seus efeitos com um lento processo de regeneração com efeitos favoráveis mais facilmente observados a partir dos 6 meses.<sup>30</sup>



**Figura 4 – Resultados do DASH Score durante um ano nos grupos PRP e Corticoesteroides no ensaio clínico de Peerboms et al.<sup>30</sup>**

Em 2011, outro estudo de coorte realizado em 31 cotovelos (30 doentes) com epicondilite lateral refractária ao tratamento conservador, demonstrou uma diminuição de 25% na intensidade da dor um mês após uma única injeção de PRP em 90% dos casos.<sup>31</sup>

No mesmo ano, foi realizado novo ensaio clínico, duplamente-cego, aleatorizado e controlado que comparou a injeção de PRP e sangue autólogo em 150 doentes que não tinham sido submetidos a terapêutica física. Os doentes de ambos os grupos receberam duas injeções com um intervalo de 1 mês. Foram registadas melhorias equivalentes nos dois grupos.<sup>32</sup>

Em 2012, Omar et al. comparou o efeito de PRP com a infiltração de corticosteróides em 30 doentes, durante um período de seis semanas. Esse estudo revelou uma mudança positiva na escala visual analógica (VAS) e pontuação DASH dentro dos dois grupos, mas não houve diferença significativa entre eles.<sup>33</sup>

Outro ensaio clínico, duplamente-cego, aleatorizado e controlado por Krogh et al. comparou 3 grupos: um com PRP (n=20), outro com solução salina (n=20), e outro com corticosteróide (n=20). Este ensaio não mostrou diferenças significativas entre os 3 grupos no contexto da epicondilite durante um período de três meses. No entanto, os pacientes que receberam infiltração PRP começaram a melhorar progressivamente, enquanto os que receberam infiltração de corticosteróide experimentaram uma melhoria rápida da dor a curto prazo, referindo o regresso progressivo da dor. Os grupos do estudo não foram seleccionados com critérios uniformes, já que o grupo de PRP e o da solução salina incluía doentes que só tinham sintomas há 17 meses, enquanto o grupo

do corticosteróide incluía doentes com sintomas há 36 meses. O outcome primário utilizado foi a pontuação no Patient Rated Tennis Elbow Evaluation (PRTEE) que consiste na auto-avaliação da dor e função do cotovelo. Este estudo foi inicialmente projectado para olhar para os resultados aos 6 meses e 1 ano; Como mais de metade dos participantes do estudo de todos os grupos desistiram aos 6 meses devido a efeitos pouco satisfatórios, os resultados foram analisados forçosamente ao fim de 3 meses. Ao fim de 1 mês, o grupo do corticosteróide teve melhor melhores pontuações no PRTEE do que os outros grupos; Já aos 3 meses, todos os grupos tiveram scores estatisticamente equivalentes. Este resultado, assim como a tendência das linhas de evolução dos doentes, é consistente, com o estudo Peerbooms et al. No momento em que o estudo terminou, o grupo do corticosteróide estava a retomar a sua linha de base e o grupo PRP a tender para a melhoria. Os resultados apresentados têm validade questionável, já que são necessários dados de pelo menos 6 meses para avaliar de forma adequada a resposta ao tratamento em tendinopatias crónicas.<sup>34</sup>

Num estudo coorte prospectivo a seis meses, com seis doentes que receberam uma injeção de 3 ml de PRP guiada por ecografia, Chaudhury et al., observaram uma mudança positiva na estrutura ultra-sonográfica do tendão, com uma tendência para o aumento da vascularização na junção miotendinosa.<sup>35</sup>

Mais recentemente foi realizado outro ensaio clínico aleatorizado e controlado, com relevância sobretudo devido ao tamanho da amostra: 230 doentes. Mishra et al., compararam um grupo PRP a um grupo de controlo com uma injeção de anestésico local. Após 12 semanas, não houve diferença entre os dois grupos em termos de VAS (na extensão do punho contra resistência), nem no PRTEE. No final do período de acompanhamento de 24 semanas, foram observadas alterações clínicas significativamente positivas no grupo de doentes com PRP.<sup>36</sup>

O último ensaio clínico aleatorizado descrito na literatura, foi realizado na Índia em 2014 por Raeissadat et al. em doentes crónicos com dor referida de 5/10, usando sangue autólogo como comparador. Este ensaio evidenciou um efeito reduzido no score VAS aos 3 e 6 meses, mas uma redução significativa da dor ao fim de 1 ano de avaliação.<sup>37</sup>

No entanto, uma meta-análise de 2014 que incluiu 6 estudos (4 dos quais de alta qualidade) concluiu que há forte evidência de que injeções de PRP não sejam eficazes na epicondilite lateral crónica.<sup>38</sup>

Outra meta-análise feita no mesmo ano mostrou resultados favoráveis em termos de dor com injeções de L-PRP em comparação com o grupo controlo a médio e longo prazo, apesar desses resultados não poderem ser extrapolados para o tratamento individual dos doentes devido à heterogeneidade dos artigos analisados.<sup>39</sup>

# TENDÃO ROTULIANO

Em 2009, Kon et al. seguiram prospectivamente 20 doentes com tendinose rotuliana com antecedentes de dor e disfunção funcional por um período médio de 20 meses. Três injeções de PRP orientadas por ecografia foram administradas em intervalos de 15 dias. A avaliação aos seis meses registou melhorias em 80% dos casos no SF36 (Short-Form 36 Health Survey), VAS, e na actividade desportiva (usando pontuação Tegner).<sup>40</sup>

Em 2010, o mesmo grupo descreveu resultados em 15 doentes com tendinose rotuliana crónica que receberam PRP na mesma concentração e com o mesmo esquema de injeção, comparativamente com 16 doentes sujeitos apenas a terapêutica de reabilitação física. A proporção de doentes com melhoria do SF36 após 6 meses foi de 86,7% no grupo PRP, comparados com 68,7% no grupo sem terapia PRP.<sup>41</sup>

Um estudo de coorte prospectivo, a 18 meses publicado por Gosens et al. ainda em 2012, comparou um tratamento PRP em 2 grupos: o primeiro composto por 14 doentes que já tinham sido sujeitos a outro tratamento prévio (corticóides e/ou cirurgia), e o segundo composto por 22 doentes que nunca tinham tido qualquer infiltração ou tratamento cirúrgico. Todos eles participaram num programa de exercício excêntrico antes e depois da injeção. Em ambos os grupos, foi registada uma melhoria nos scores Victorian Institute of Sports Assessment (VISA-P - o sistema de pontuação padronizado pela American Orthopaedic Foot and Ankle Society), VAS e dor durante as actividades diárias, que foi mais significativa para o grupo sem antecedentes de tratamento invasivo antes da injeção de PRP.<sup>42</sup>

Noutro estudo longitudinal com 46 doentes que receberam três infiltrações de PRP, com duas semanas de intervalo, durante um período mínimo de monitorização de 36 meses (média de  $49 \pm 8$  meses), Filardo et al., demonstraram uma evolução positiva aos dois meses após a infiltração, com continuação aos seis meses e até ao final do período de seguimento. 80% dos doentes retomaram as suas actividades desportivas. Os doentes com problemas bilaterais e cujos sintomas duravam há mais tempo, não tiveram uma evolução tão positiva.<sup>43</sup>

Em 2013 surge novo ensaio clínico aleatorizado e controlado, que examina PRP versus ESWT em 46 doentes com patologia crónica do tendão rotuliano. A idade média neste estudo foi de 26 anos, com uma duração média dos sintomas de 18 meses. Foram utilizadas injeções de L-PRP guiadas por ultra-som sem anestesia local. O grupo

ESWT teve 3 sessões com 48-72 horas de intervalo. Uma semana após a última sessão de tratamento, um protocolo de alongamento e fortalecimento muscular padrão foi iniciado, com um regresso à actividade em 4 semanas, conforme tolerado. O *outcome* primário utilizado foi a percentagem de doentes que classificou o seu tratamento como "bom ou excelente", medido pela escala modificada de Blazina, adicionado a registos do VISA-P. Após dois meses, os dois grupos evoluíram de forma semelhante. No entanto, o grupo PRP tinha significativamente melhor pontuação no VISA-P aos 6 e 12 meses que o grupo ESWT, e 91% sentiram que tinham resultados "bons" ou "excelentes" num ano em comparação com 60% no grupo ESWT.<sup>44</sup> Um estudo publicado no ano seguinte, confirma resultados de Vetrano et al. utilizando um protocolo semelhante.<sup>45</sup>

No ano seguinte, é publicado mais um ensaio clínico aleatorizado e controlado por Dragoo et al. comparando o efeito da injeção de PRP com a injeção de agulha seca guiada por ecografia em 23 doentes. Os dois grupos foram submetidos a um programa de reabilitação com exercício físico excêntrico a seguir à infiltração. Embora a evolução em 12 semanas tenha sido melhor no grupo PRP, este efeito benéfico dissipou-se ao longo do tempo e às 26 semanas nenhuma diferença foi observada entre os dois grupos.<sup>46</sup>

Em 2014, Charousset et al., seguiram, num estudo de série de casos, 28 atletas de alta competição, que receberam três infiltrações consecutivas de PRP guiados por ecografia com intervalos de 1 semana. No final de um período de acompanhamento de dois anos, os doentes referiram melhorias funcionais e sintomáticas, que lhes permitiu voltar à sua condição atlética anterior rapidamente. Além disso, verificou-se que os tendões recuperaram a arquitectura normal na RM. No entanto, para além de não ter sido utilizado grupo controlo, uma análise cuidada do estudo mostra-nos que 25% dos doentes foram classificados como fracassos de tratamento e os seus dados foram ignorados.<sup>47</sup>

Por fim, Kaux et al. acompanharam 20 doentes com tendinopatia rotuliana crónica num estudo de coorte longitudinal, após infiltração PRP padronizada, combinada com exercício físico excêntrico sub-máximo progressivamente mais intenso. A evolução às seis semanas e três meses, mostrou uma redução significativa na dor e melhoria nos resultados auto-avaliativos, bem como na dor durante o exercício excêntrico máximo, mas sem tradução em exames imagiológicos complementares. Os

doentes mais jovens apresentaram melhores resultados a seguir ao tratamento com PRP.<sup>48</sup>

# TENDÃO DE AQUILES

O primeiro registo de estudos feitos sobre a aplicação de PRP em Tendinopatias do tendão de Aquiles remonta a 2007, quando Sanchez et al. avaliaram seu uso combinado com a intervenção cirúrgica em casos de rotura do tendão em 12 atletas de alta competição. O grupo que realizou PRP concomitantemente à cirurgia aberta (n=6) registou um tempo médio de regresso à actividade de 14 semanas, comparando com as 22 semanas no grupo sem PRP. Além disso, registaram-se menos complicações da ferida cirúrgica e recuperação mais rápida da amplitude total de movimentos no primeiro grupo.<sup>49</sup>

O primeiro ensaio clínico aleatorizado, duplamente-cego e controlado sobre a aplicação de PRP para o tratamento de tendinopatias não-insercionais crónicas do tendão de Aquiles, em doentes que, previamente ao estudo, não tenham tido intervenção cirúrgica e não tenham efectuado exercícios excêntricos foi publicado por DeVos et al, em 2010. Neste estudo, 54 doentes foram distribuídos para receber aleatoriamente uma injeção com L-PRP ou com uma solução salina. Foi injectado PRP em 3 locais distintos do tendão com orientação por ecografia, utilizando-se anestésico local. Em cada local de injeção, foram injectados 5 depósitos de PRP em volta da lesão do tendão. Após a injeção, os doentes foram instruídos a deitar-se de bruços durante 10 minutos e limitar significativamente a deambulação durante 48 horas. Os doentes foram autorizados a aumentar lentamente a sua deambulação durante a primeira semana. De seguida, os doentes começaram um programa formal de alongamento e exercício durante 12 semanas, tendo sido autorizados a voltar à plena actividade às 4 semanas. Após 6 meses, ambos os grupos apresentavam melhorias significativas no VISA-A (sistema de pontuação validado para o tendão de Aquiles, semelhante ao VISA-P utilizado no tendão rotuliano). A injeção de PRP não produziu resultados funcionais significativamente melhores ou melhoria da dor em comparação com o grupo controlo. Um estudo de seguimento dos mesmos pacientes passado 1 ano também não mostrou diferença nos mesmos parâmetros.<sup>50</sup>

Ainda em 2010, Gaweda et al. relataram, num estudo prospectivo, uma melhoria significativa dos scores clínicos e dos parâmetros imagiológicos, com injeção de PRP em doentes com tendinopatia de Aquiles. Segundo o protocolo, foi injectada uma média de 3 mL de PRP sob orientação ecográfica nas áreas hipocogénicas do tendão. No *follow-up*, os doentes que não apresentaram provas de cicatrização do tendão na

ecografia foram sujeitos a nova injeção com cuidados posteriores. Com o apoio da ecografia e do VISA-A verificou-se uma melhoria significativa dos sintomas nos primeiros 3 meses, mantida nos 18 meses seguintes. Além disso, foram registadas melhorias morfológicas e vasculares confirmadas pela ecografia. Apesar de promissores, os resultados não parecem muito sólidos, já que não foi definido nenhum grupo de controlo neste estudo.<sup>51</sup>

Durante 2014 foram efectuados vários estudos sobre este assunto, apesar de todos eles terem um baixo nível de evidência. No primeiro, Silvestre et al., seguiram durante um período de três meses, 32 doentes com tendinopatia do tendão de Aquiles que receberam injeção de PRP guiada por ecografia. Passado um mês 22 recuperaram completamente, e passados dois meses esse número aumentou para 28, com uma evolução favorável da eco-estrutura do tendão aos 3 meses. Apenas quatro pacientes não registaram qualquer evolução clínica e acabaram sujeitos a intervenção cirúrgica.<sup>52</sup>

No segundo estudo longitudinal de quatro anos de 27 doentes, Filardo et al. relataram uma evolução positiva evidente pela auto-avaliação dos doentes, após três injeções de PRP com duas semanas de intervalo entre cada. Neste estudo, os doentes com doença registada há mais tempo tiveram mais dificuldades em voltar à actividade desportiva.<sup>53</sup>

Finalmente, Murawski et al., realizaram um estudo retrospectivo em 32 doentes com mais de seis meses de sintomatologia. No final do período de seguimento, 25 indivíduos eram assintomáticos e tinham retomado as suas actividades desportivas. Os outros sete não experimentaram melhorias na sua dor e foram operados. Apenas quatro pacientes apresentaram melhorias de imagem na ressonância magnética.<sup>54</sup>

Já durante o ano de 2015, Rowden et al. realizaram um ensaio clínico aleatorizado, duplamente-cego e controlado com o objectivo de comparar os efeitos de terapêutica standard mais PRP, com doentes com terapêutica standard mais placebo. Foram utilizando como parâmetro de avaliação o grau do edema, a presença/ausência de equimose, e a capacidade de suporte de carga, bem como o VAS e o LEFS (Lower Extremity Functional Scale) aos dias 0, 3, 8 e 30. As injeções foram guiadas por ecografia e associadas com anestesia. Dos 33 doentes incluídos no estudo, 18 foram distribuídos pelo grupo PRP e 15 para o placebo, não se tendo registado diferenças significativas estatisticamente entre eles em nenhum dos períodos de avaliação.<sup>55</sup>

# DISCUSSÃO:

Ao libertar diferentes factores de crescimento, o PRP constitui um tratamento inovador em tendinopatias crónicas: a facilidade na sua utilização, o baixo-custo relativo, a ausência de efeitos adversos significativos e a natureza pouco invasiva do tratamento constituem argumentos a seu favor. No entanto, apesar da sua eficácia na regeneração de tecidos em estudos *in vitro* ou em animais, poucas evidências clínicas estão ainda disponíveis em relação à sua utilização em tendinopatias no humano. Além disso, a complexa regulação dos factores de crescimento nos tecidos e os seus mecanismos de acção estão longe de estar completamente compreendidos.

Infelizmente, a percepção das potencialidades desta abordagem biológica juntamente com o seu perfil de segurança (não foram identificados efeitos sistémicos após injeção local de PRP, nem uma relação causa-efeito entre o aumento da concentração de factores de crescimento e carcinogénese) conduziram a uso alargado e indiscriminado dos produtos derivados do sangue na prática clínica, especialmente em Medicina Desportiva onde o tempo de recuperação e o regresso à competição são ainda mais valorizados pelos doentes e pelo seu médico assistente.

Os poucos estudos-clínicos controlados e aleatorizados que existem parecem contradizer-se mutuamente. Além disso, estes estudos parecem difíceis de comparar entre si já que não existe consenso quanto aos métodos de preparação, às características qualitativas do PRP (volume, concentração plaquetária, presença de leucócitos ou eritrócitos, a técnica da infiltração, ou o protocolo pós-injeção), à regularidade e número de injeções, o método de activação, entre muitos outros factores que podem influenciar a acção dos produtos utilizados. Os diferentes tipos celulares e concentrações obtidos e aplicados no local da lesão são também um aspecto importante a considerar, já que pequenas variações na concentração de factores de crescimento podem produzir efeitos muito díspares.

Todas estas variáveis são ainda desconhecidas impedindo o desenvolvimento de uma formulação-padrão que possa ser usada e comparada em estudos futuros. Actualmente, até a concentração óptima de plaquetas a utilizar em tratamentos de lesões tendinosas continua por validar.

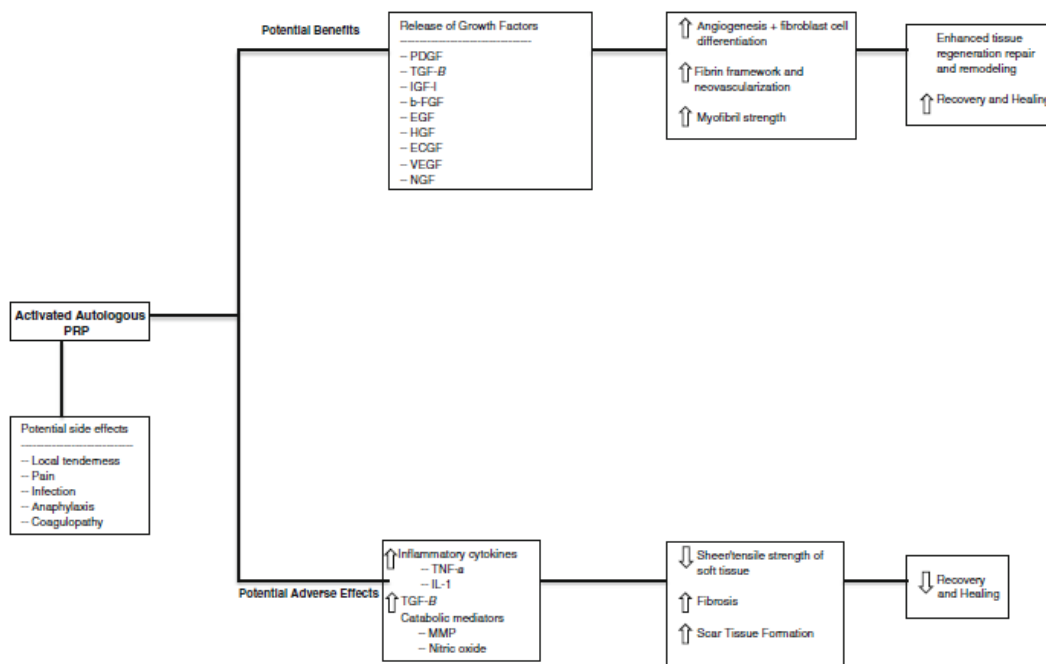
Outro aspecto importante de considerar é o papel do tratamento concomitante associado à injeção. De facto, a terapêutica com PRP está sempre associada a um

protocolo de reabilitação que por si só desempenha um papel major no processo terapêutico.

Finalmente, não devem ser esquecidos os factores especificamente relacionados com o tecido, nomeadamente o tipo e a fase da lesão. A preocupação com o microambiente da lesão tem aumentado por se considerar que este influencia fortemente o sucesso de qualquer terapêutica biológica utilizada.

O ponto mais relevante deste trabalho reside exactamente na observação da escassez de estudos com alto nível de evidência acerca da aplicação de PRP, dificultando o trabalho dos clínicos e investigadores em concluir claramente qual o papel desta abordagem biológica neste tipo de lesões. Até ao momento, muitos estudos foram publicados mas apenas alguns são ensaios clínicos duplamente cegos, aleatorizados e controlados, que é o melhor desenho para fornecer dados robustos e sólidos para suportar (ou negar) a eficácia deste tratamento e fundamentar a Medicina Baseada na Evidência. Até agora, os dados existentes na literatura fornecem resultados interessantes no tratamento de lesões músculo-esqueléticas, mais propriamente tendinosas, mas a sua maioria precisa de ser confirmada por estudos futuros.

Quanto ao futuro, o conhecimento mais aprofundado dos efeitos biológicos das plaquetas pode trazer um contributo importante nesta área de investigação, já que há indícios que a concentração suprafisiológica de plaquetas nos locais de lesões musculares tem o potencial para ter efeitos positivos como também inibitórios para a regeneração do tecido. Desses factores inibitórios destaca-se o papel de algumas citocinas inflamatórias (TNF- $\alpha$  e IL-1), bem como mediadores catabólicos (MMP e óxido nítrico) que conduzem ao aumento da tensão dos tecidos moles, um aumento da fibrose e, conseqüentemente, da formação cicatricial, com prejuízo da recuperação do tecido lesado. Estes dados necessitam de ser estudados detalhadamente para poderem ser extrapolados em lesões tendinosas e o seu controlo pode resultar num avanço significativo na eficácia das terapêuticas relacionadas com PRP.<sup>56</sup>



**Figura 5 – Hipótese de mecanismos antagônicos envolvidos na regeneração de tecidos moles com a utilização de terapêuticas baseadas em PRP** <sup>56</sup>

De acordo com o exposto, será necessária mais investigação científica básica para definir todas as características que maximizam os efeitos do PRP, *a priori*, antes ainda de se partir para a análise e discussão dos efeitos da sua utilização em determinadas lesões. Estes dados poderão ajudar na formulação de recomendações específicas na composição do PRP e nas suas aplicações. Os autores de novos estudos devem usar parâmetros validados e específicos para determinada doença que possam ser aplicados consistentemente em indicações semelhantes.

# CONCLUSÃO:

Apesar de existirem muitos indicadores resultantes de estudos pré-clínicos que demonstram efeitos positivos da utilização de PRP no processo de regeneração dos tendões lesionados e de que cada factor de crescimento exerce um efeito específico neste processo, ainda se mantêm abertas muitas questões sobre os seus mecanismos biológicos que são muito complexos e poderão variar com diferentes concentrações de plaquetas, ao atingir diferentes alvos no tecido ou ao actuar em etapas diferentes do processo.

Além disso, existem demasiados factores que condicionam a heterogeneidade na avaliação do impacto deste tipo de terapêutica, particularmente nas condições inerentes à sua produção e à variabilidade clínica entre os diferentes tipos e níveis de evolução das lesões tendinosas (que muitas vezes têm sido simplesmente ignorados). Todos estes factores limitam a validade das conclusões dos estudos já publicados sobre o tema.

Em relação à **tendinopatia da coifa dos rotadores**, a maioria dos artigos seleccionados e analisados não mostram evidências a favor da utilização de PRP, seja combinada com intervenção cirúrgica ou não. Apenas um ensaio clínico mostrou resultados positivos e sob condições muito específicas. Com os dados disponíveis mantém-se difícil tirar uma conclusão definitiva, apesar dos indicadores não serem tão promissores como esperados em estudos pré-clínicos.

No que diz respeito a **epicondilites** foram analisados 11 artigos dos quais três estudos de coorte (todos eles com resultados favoráveis), seis ensaios clínicos (3 com resultados favoráveis, 3 com resultados de indiferença), 2 meta-análises (ambas sem resultados positivos). Apesar dos estudos com níveis de evidência mais baixo apontarem vantagens na utilização de PRP, o pequeno número de estudo com elevados níveis de evidência revelam resultados contraditórios, pelo que é imperativa a realização de mais ensaios clínicos aleatorizados e controlados para que se possam tirar conclusões sólidas.

No caso das **tendinopatias rotulianas**, foram seleccionados 9 artigos, dos quais 4 estudos coortes (todos com resultados favoráveis), 1 série de casos (também com resultados favoráveis) e 4 ensaios clínicos (3 favoráveis, 1 com resultados de indiferença). Estes estudos parecem suportar a utilização de múltiplas injeções de PRP sobre controlo ecográfico no tratamento desta patologia após falha do tratamento conservador de 1ª linha. Estes resultados necessitam, no entanto, de confirmação com

mais estudos com níveis de evidência elevado e com tempos de follow-up mais prolongados.

Finalmente, em relação à **tendinopatia de Aquiles** foram examinados 5 estudos coorte (todos com resultados favoráveis à utilização de PRP), e 2 ensaios clínicos (todos com resultados negativos), num total de 7 estudos. Nenhum estudo com nível de evidência elevado suporta portanto a utilização de terapêuticas com PRP em doentes que falharam o tratamento conservador de 1ª linha, apesar de poderem estar condicionados pelos números limitados das amostras utilizadas

Como fica evidente nesta revisão, são necessários mais estudos com elevado grau de evidência que definam de forma mais clara as vantagens, limitações e aplicações futuras que os tratamentos com PRP podem trazer para a evolução da Medicina Desportiva e da Ortopedia.

Os dados disponíveis na literatura científica não parecem suportar a utilização de PRP como tratamento de primeira linha em tendinopatias crónicas, apesar de sugerirem que poderá ter um papel importante como opção alternativa de tratamento após falha no tratamento conservador, sobretudo na tendinopatia rotuliana, mesmo que os seus resultados só se tornem mais evidentes apenas a longo prazo.

Em suma, os tratamentos inovadores com PRP constituem uma área vasta de oportunidades de investigação para futuro, sendo um perfeito exemplo onde desenvolvimento de equipas multidisciplinares, com conhecimentos abrangentes em Engenharia, Física, Biologia e Medicina podem dar um grande contributo no desenvolvimento de novas opções de tratamento simples, acessíveis, seguras e com relações custo-benefício adequadas.

# BIBLIOGRAFIA:

1. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55(11):1294–1299. doi:10.1016/S0278-2391(97)90187-7.
2. Zumstein M a., Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM. The Future of Platelet Concentrates in Sports Medicine: Platelet-Rich Plasma, Platelet-Rich Fibrin, and the Impact of Scaffolds and Cells on the Long-term Delivery of Growth Factors. *Oper Tech Sports Med*. 2011;19(3):190–197. doi:10.1053/j.otsm.2011.01.001.
3. Cerciello S, Beitzel K, Howlett N, et al. The use of platelet-rich plasma preparations in the treatment of musculoskeletal injuries in orthopaedic sports medicine. *Oper Tech Orthop*. 2013;23(2):69–74. doi:10.1053/j.oto.2013.07.001.
4. Arnoczky SP, Delos D, Rodeo S a. What Is Platelet-Rich Plasma? *Oper Tech Sports Med*. 2011;19(3):142–148. doi:10.1053/j.otsm.2010.12.001.
5. Marx RE: Platelet-Rich Plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP. *Implant Dent* 10;225-228, 2001
6. Ficek K, Kamiński T, Wach E, Cholewiński J, Ciężczyk P. Application of Platelet Rich Plasma in Sports Medicine. *J Hum Kinet*. 2011;30(-1):85–97. doi:10.2478/v10078-011-0076-z.
7. Cole BJ, Seroyer ST, Filardo G, Bajaj S, Fortier L a. Platelet-Rich Plasma: Where Are We Now and Where Are We Going? *Sport Heal A Multidiscip Approach*. 2010;2(3):203–210. doi:10.1177/1941738110366385.
8. Steinert AF, Middleton KK, Araujo PH, Fu FH. Platelet-Rich Plasma in Orthopaedic Surgery and Sports Medicine: Pearls, Pitfalls, and New Trends in Research. *Oper Tech Orthop*. 2012;22:91–103. doi:10.1053/j.oto.2011.10.004.
9. Kon E, Filardo G, Di Martino A, Marcacci M. Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: Evidence to support its use. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*. 2011;19:516–527. doi:10.1007/s00167-010-1306-y.
10. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskeletal Med*. 2008;1:165–174. doi:10.1007/s12178-008-9032-5.
11. DeSomer F, DeBrauwere V, Vandekerckhove M, Ducatelle R, Uyttendaele D, van Nooten G. Can autologous thrombin with a rest fraction of ethanol be used safely for activation of concentrated autologous platelets applied on nerves? *Eur Spine J*. 2006;15:501–505. doi:10.1007/s00586-005-0962-y.
12. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-

- rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009;27(3):158–167. doi:10.1016/j.tibtech.2008.11.009.
13. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein M a, Zhang C-Q, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014;4(1):3–9.
  14. Mei-Dan O, Carmont MR. Novel Applications of Platelet-Rich Plasma Technology in Musculoskeletal Medicine and Surgery. *Oper Tech Orthop.* 2012;22(2):56–63. doi:10.1053/j.oto.2011.10.005.
  15. Duarte Lana J, Santana M, Belangero W, Malheiros Luzo A. Platelet Rich Plasma: Regenerative Medicine: Sports Medicine, Orthopedic, and Recovery of Musculoskeletal Injuries, Brazil, 2014
  16. Maffulli N, Wong J, Almekinders LC. Types and epidemiology of tendinopathy. *Clin Sports Med.* 2003;22:675–692. doi:10.1016/S0278-5919(03)00004-8.
  17. Ackermann PW, Renstrom P. Tendinopathy in Sport. *Sport Heal A Multidiscip Approach.* 2012;4(3):193–201. doi:10.1177/1941738112440957.
  18. Harmon KG, Rao AL. The use of platelet-rich plasma in the nonsurgical management of sports injuries: hype or hope? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:620–6. doi:10.1182/asheducation-2013.1.620.
  19. Cook JL, Purdam CR. Is tendon pathology a continuum? A pathology model to explain the clinical presentation of load-induced tendinopathy. *Br J Sports Med.* 2009;43:409–416. doi:10.1136/bjism.2008.051193.
  20. Scarpone M, Rabago D, Snell E, et al. Effectiveness of Platelet-rich Plasma Injection for Rotator Cuff Tendinopathy: A Prospective Open-label Study. *Glob Adv Health Med.* 2013;2(2):26–31. doi:10.7453/gahmj.2012.054.
  21. DW R, GY P, YK K, MT K, SC L. - Comparison of the therapeutic effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma. *Clin Rehabil.* 2013;27:113–122.
  22. Kesikburun S, Tan AK, Yilmaz B, Yasar E, Yazicioglu K. Platelet-Rich Plasma Injections in the Treatment of Chronic Rotator Cuff Tendinopathy: A Randomized Controlled Trial With 1-Year Follow-up. *Am J Sports Med.* 2013;41(11):2609–16. doi:10.1177/0363546513496542.
  23. Randelli P, Arrigoni P, Ragone V, Aliprandi A, Cabitza P. Platelet Rich Plasma In Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Prospective Rct Study, 2-Year Follow-Up. *J Shoulder Elb Surg.* 2011;20(4):518–528. doi:10.1016/j.jse.2011.02.008.
  24. Castricini R, Longo UG, De Benedetto M, et al. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2011;39(2):258–265. doi:10.1177/0363546510390780.

25. Jo CH, Kim JE, Yoon KS, et al. Does Platelet-Rich Plasma Accelerate Recovery After Rotator Cuff Repair? A Prospective Cohort Study. *Am J Sports Med.* 2011;39:2082–2090. doi:10.1177/0363546511413454.
26. Barber FA, Hrnack S a, Snyder SJ, Hapa O. Rotator cuff repair healing influenced by platelet-rich plasma construct augmentation. *Arthroscopy.* 2011;27(8):1029–35. doi:10.1016/j.arthro.2011.06.010.
27. Charousset C, Zaoui A, Bellaïche L, Piterman M. Does autologous leukocyte-platelet-rich plasma improve tendon healing in arthroscopic repair of large or massive rotator cuff tears? *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg.* 2014;30(4):428–435. doi:10.1016/j.arthro.2013.12.018.
28. Zumstein MA, Rumian A, Th??lu C ??douard, et al. SECEC Research Grant 2008 II: Use of platelet- and leucocyte-rich fibrin (L-PRF) does not affect late rotator cuff tendon healing: A prospective randomized controlled study. *J Shoulder Elb Surg.* 2016;25(1):2–11. doi:10.1016/j.jse.2015.09.018.
29. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2006;34:1774–1778. doi:10.1177/0363546506288850.
30. Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, Gosens T. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2010;38(2):255–262. doi:10.1177/0363546509355445.
31. Hechtman KS, Uribe JW, Botto-vanDemden A, Kiebzak GM. Platelet-rich plasma injection reduces pain in patients with recalcitrant epicondylitis. *Orthopedics.* 2011;34(2):92. doi:10.3928/01477447-20101221-05.
32. Creaney L, Wallace A, Curtis M, Connell D. Growth factor-based therapies provide additional benefit beyond physical therapy in resistant elbow tendinopathy: a prospective, single-blind, randomised trial of autologous blood injections versus platelet-rich plasma injections. *Br J Sports Med.* 2011;45(12):966–971. doi:10.1136/bjism.2010.082503.
33. Omar AS, Ibrahim ME, Ahmed AS, Said M. Local injection of autologous platelet rich plasma and corticosteroid in treatment of lateral epicondylitis and plantar fasciitis: Randomized clinical trial. *Egypt Rheumatol.* 2012;34(2):43–49. doi:10.1016/j.ejr.2011.12.001.
34. Krogh TP, Fredberg U, Stengaard-Pedersen K, Christensen R, Jensen P, Ellingsen T. Treatment of lateral epicondylitis with platelet-rich plasma, glucocorticoid, or saline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Sports Med.* 2013;41(3):625–35. doi:10.1177/0363546512472975.
35. Chaudhury S, De La Lama M, Adler RS, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of lateral epicondylitis: Sonographic assessment of tendon morphology

- and vascularity (pilot study). *Skeletal Radiol.* 2013;42(1):91–97. doi:10.1007/s00256-012-1518-y.
36. Mishra AK, Skrepnik N V, Edwards SG, et al. Efficacy of platelet-rich plasma for chronic tennis elbow: a double-blind, prospective, multicenter, randomized controlled trial of 230 patients. *Am J Sports Med.* 2014;42(2):463–71. doi:10.1177/0363546513494359.
  37. Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, Rahimi R, Sedighipour L, Rostami K. Is Platelet-rich plasma superior to whole blood in the management of chronic tennis elbow: one year randomized clinical trial. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2014;6(1):12. doi:10.1186/2052-1847-6-12.
  38. De Vos R-J, Windt J, Weir A. Strong evidence against platelet-rich plasma injections for chronic lateral epicondylar tendinopathy: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2014;952–956. doi:10.1136/bjsports-2013-093281.
  39. Andia I, Latorre PM, Gomez MC, Burgos-Alonso N, Abate M, Maffulli N. Platelet-rich plasma in the conservative treatment of painful tendinopathy: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Br Med Bull.* 2014;110(May):99–115. doi:10.1093/bmb/ldu007.
  40. Kon E, Filardo G, Delcogliano M, et al. Platelet-rich plasma: New clinical application. A pilot study for treatment of jumper’s knee. *Injury.* 2009;40(6):598–603. doi:10.1016/j.injury.2008.11.026.
  41. Filardo G, Kon E, Della Villa S, Vincentelli F, Fornasari PM, Marcacci M. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper’s knee. *Int Orthop.* 2010;34(6):909–15. doi:10.1007/s00264-009-0845-7.
  42. Gosens T, Den Oudsten BL, Fievez E, Van’T Spijker P, Fievez A. Pain and activity levels before and after platelet-rich plasma injection treatment of patellar tendinopathy: A prospective cohort study and the influence of previous treatments. *Int Orthop.* 2012;36:1941–1946. doi:10.1007/s00264-012-1540-7.
  43. Filardo G, Kon E, Di Matteo B, Pelotti P, Di Martino A, Marcacci M. Platelet-rich plasma for the treatment of patellar tendinopathy: Clinical and imaging findings at medium-term follow-up. *Int Orthop.* 2013;37(8):1583–1589. doi:10.1007/s00264-013-1972-8.
  44. Vetrano M, Castorina A, Vulpiani MC, Baldini R, Pavan A, Ferretti A. Platelet-rich plasma versus focused shock waves in the treatment of jumper’s knee in athletes. *Am J Sports Med.* 2013;41(4):795–803. doi:10.1177/0363546513475345.
  45. Smith J, Sellon JL. Comparing PRP injections with ESWT for athletes with chronic patellar tendinopathy. *Clin J Sport Med.* 2014;24(1):88–9. doi:10.1097/JSM.0000000000000063.

46. Dragoo JL, Wasterlain AS, Braun HJ, Nead KT. Platelet-rich plasma as a treatment for patellar tendinopathy: a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2014;42(3):610–8. doi:10.1177/0363546513518416.
47. Charousset C, Zaoui A, Bellaiche L, Bouyer B. Are multiple platelet-rich plasma injections useful for treatment of chronic patellar tendinopathy in athletes? a prospective study. *Am J Sports Med.* 2014;42:906–11. doi:10.1177/0363546513519964.
48. Kaux JF, Croisier JL, Bruyere O, et al. One injection of platelet-rich plasma associated to a submaximal eccentric protocol to treat chronic jumper's knee. *J Sports Med Phys Fitness.* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947814>.
49. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Andía I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med.* 2007;35:245–251. doi:10.1177/0363546506294078.
50. De Vos RJ, Weir A, van Schie HTM, et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 2010;303(2):144–149. doi:10.1001/jama.2009.1986.
51. Gaweda K, Tarczyska M, Krzyzanowski W. Treatment of achilles tendinopathy with platelet-rich plasma. *Int J Sports Med.* 2010;31:577–583. doi:10.1055/s-0030-1255028.
52. Silvestre a., Peuchant a., Bausset O, Magalon J, Magalon G, Serratrice N. Achilles tendinopathy recovery after a single autologous PRP injection monitored by ultrasound. *J Traumatol du Sport.* 2014;31(2):94–100. doi:10.1016/j.jts.2014.03.004.
53. Filardo G, Kon E, Di Matteo B, et al. Platelet-rich plasma injections for the treatment of refractory Achilles tendinopathy: results at 4 years. *Blood Transfus.* 2014;1–8. doi:10.2450/2014.0289-13.
54. Murawski CD, Smyth N a, Newman H, Kennedy JG. A single platelet-rich plasma injection for chronic midsubstance achilles tendinopathy: a retrospective preliminary analysis. *Foot Ankle Spec.* 2014;7(5):372–6. doi:10.1177/1938640014532129.
55. Rowden A, Dominici P, D'Orazio J, et al. Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Use of Platelet-rich Plasma Therapy (PRP) for Acute Ankle Sprains in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2015;(October 2014):1–6. doi:10.1016/j.jemermed.2015.03.021.
56. Mosca MJ, Rodeo S a. Platelet-rich plasma for muscle injuries: game over or time out? *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2015:145–153. doi:10.1007/s12178-015-9259-x.