

NEWS: ARTIGOS CETRUS

Ano VI – Edição 57 – Julho 2014

A Aplicação de Plasma Rico em Plaquetas (PRP) em Lesões Musculoesqueléticas – Revisão da Literatura

A Aplicação de Plasma Rico em Plaquetas (PRP) em Lesões Musculoesqueléticas – Revisão de Literatura

AUTORA

Dra. Carolina Freitas Lins

Médica membro do Colégio Brasileiro de Radiologia com título de especialista em radiologia e diagnóstico por imagem; Mestranda em tecnologias em saúde da pós-graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Radiologista da Clínica Delfin Imagem e do Instituto de Perinatologia da Bahia (IPERBA).

ORIENTADORES

Dr. Luiz Guilherme de Carvalho Hartmann¹

1. Coordenador da Pós Graduação de RM e US do Sistema Musculoesquelético; Graduado em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp; Médico Radiologista formado pela UNIFESP – EPM; Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia; Especialista em Diagnóstico por Imagem do Sistema Músculo Esquelético pela UNIFESP; Coordenador médico do Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital São Luiz; Médico colaborador do Departamento de Diagnóstico por Imagem da UNIFESP – EPM

Dr. André Rosenfeld²

2. Palestrante dos cursos de RM do Cetrus; Formado Universidade Federal de Pernambuco – UFPE em 1999; Residência médica em radiologia no hospital das clínicas da UFPE; Especialização em radiologia do sistema musculoesquelético no departamento de diagnóstico por imagem da EPM/UNIFESP; Médico radiologista do setor de músculo esquelético no departamento de diagnóstico por imagem da EPM/UNIFESP; Assistente do Ambulatório de Intervenção em Reumatologia EPM/UNIFESP; Médico radiologista em Músculo Esquelético da Diagnósticos da América e do Laboratório CURA

INSTITUIÇÃO

CETRUS – Centro de Ensino em Tomografia, Ressonância e Ultrassonografia

RESUMO

O plasma é a porção líquida do sangue, atuando principalmente como transportador das células sanguíneas, dentre elas, as plaquetas que são anucleadas e derivadas dos megacariócitos. Elas contêm grânulos que, por sua vez, contêm várias substâncias, ressaltando-se os fatores de crescimento que são responsáveis pela estimulação da cascata inflamatória e da cicatrização. Dessa forma, as plaquetas iniciam e regulam os aspectos básicos da cicatrização de feridas.

O uso de fatores de crescimento na prática clínica surgiu do fato deles promoverem cicatrização mais rápida e com uma ótima qualidade tecidual, aliada a uma recuperação precoce e segura às atividades físicas. Assim, o plasma rico em plaquetas (PRP) é uma forma simples, minimamente invasiva e de baixo custo para aquisição de uma alta concentração de fatores de crescimento.

O PRP autólogo foi desenvolvido no início da década de 1970, sendo então reconhecido como um poderoso agente adesivo e hemostático. Recentemente, passou a ser utilizado também em várias lesões

ortopédicas, principalmente as relacionadas ao esporte, pela potencial propriedade de cicatrização nas injúrias tendíneas e ligamentares. Teoricamente, haveria recrutamento, proliferação e diferenciação celular, com consequente reparo tissular. No entanto, ainda existe pouco suporte científico nos reais benefícios da aplicação de plasma rico em plaquetas em lesões musculoesqueléticas.

INTRODUÇÃO

O plasma é a porção líquida do sangue, sendo composto principalmente por água e atuando como um transportador de células. Ele também contém fibrinogênio, uma proteína que age como uma rede, capturando as plaquetas numa ferida para formar o coágulo.

As plaquetas são células sanguíneas anucleadas, na verdade fragmentos citoplasmáticos dos megacariócitos (um tipo de glóbulo branco), originadas na medula óssea. Elas contêm moléculas protéicas pré-sintetizadas situadas em seus grânulos intracelulares e liberadas após a ativação plaquetária. Os grânulos, por sua vez, contêm fatores de crescimento, proteínas da coagulação, moléculas de adesão, citocinas, integrinas e moléculas inflamatórias.^{1, 2, 3, 4, 5}

Esses grânulos contidos nas plaquetas liberam os fatores de crescimento, os quais são responsáveis pela estimulação da cascata inflamatória e de cicatrização. Dessa forma, as plaquetas iniciam e regulam os aspectos básicos da cicatrização de lesões.^{5, 6, 7}

Nos últimos anos foram publicados vários estudos revelando a complexa regulação dos fatores de crescimento na estrutura de um tecido normal e a sua reação no tecido lesado, além da importância e eficácia de seu uso na cicatrização de tecidos danificados.⁸

Dessa forma, houve um aumento no uso de extratos autólogos de sangue numa tentativa de estimular a cicatrização. Inicialmente, pensava-se que as plaquetas atuassem apenas na coagulação, no entanto, os estudos têm demonstrado que elas possuem papel também na remoção de tecido necrótico, regeneração tecidual e cicatrização de feridas.⁶

O uso de fatores de crescimento na prática clínica surgiu por acreditar-se no poder de promoção de cicatrização mais rápida e com melhor qualidade tecidual, aliada a uma recuperação precoce e segura às atividades físicas. Assim, o plasma rico em plaquetas (PRP) é uma forma simples, minimamente invasiva e de baixo custo para aquisição de uma alta concentração de fatores de crescimento.^{8, 9}

OBJETIVOS

O principal objetivo desta revisão é mostrar os efeitos do uso de plasma rico em plaquetas no tratamento de lesões musculares e tendíneas, baseando-se em evidências clínicas.

METODOLOGIA

Foi realizada revisão da literatura nacional e internacional, utilizando os bancos de dados MEDLINE, LILACS-BIREME e COCHRANE; sendo selecionados artigos publicados nos últimos dez anos, abordando o uso de plasma rico em plaquetas em lesões musculares, tendíneas e ligamentares.

Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) Plasma rico em plaquetas (PRP); 2) Cicatrização feridas; 3) Traumas musculares; 4) Injúrias tendíneas; 5) Lesões ligamentares.

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e relatos de casos escritos nas línguas inglesa e portuguesa.

REVISÃO DA LITERATURA

O plasma rico em plaquetas é definido como um volume de plasma de sangue autólogo, contendo uma concentração plaquetária acima do habitual.⁶ Ele corresponde ao componente celular do plasma que se deposita após o processo de centrifugação sanguínea.^{10, 11}

O PRP autólogo foi desenvolvido no início da década de 1970 como um subproduto de aférese de multicomponentes sanguíneos, passando a ser reconhecido como um poderoso agente adesivo e hemostático. A partir da década de 1980, vários fatores de crescimento foram sendo descobertos, mas apenas na década de 1990, foi confirmado como potente fonte autóloga de fatores de crescimento.^{1, 13} Ele foi primeiramente utilizado em 1987 por Ferrari et al. numa cirurgia cardíaca aberta para evitar transfusão excessiva de produtos sanguíneos homólogos.^{5, 6, 11}

Na década de 1990, começou a ser utilizado nas cirurgias plásticas e buco-maxilofaciais, passando a ter então seu uso ampliado e difundido, com sua aplicação sendo seguramente efetivada e documentada em várias áreas, incluindo: ortopedia, medicina do esporte, odontologia, neurocirurgia, oftalmologia, urologia e cicatrização de feridas.^{2, 5, 6, 11, 14, 15, 16}

Recentemente, houve um aumento no uso do PRP em várias lesões relacionadas ao esporte devido às suas potenciais propriedades de cicatrização nas injúrias tendíneas e ligamentares através do recrutamento, proliferação e diferenciação celular.¹⁴ O plasma rico em plaquetas pode ainda ser utilizado em feridas e nos ossos, possuindo também propriedades antimicrobianas que podem contribuir para a prevenção de infecções.¹⁷

Atualmente, existem várias formas diferentes para a produção do plasma rico em plaquetas, sendo importante distinguir entre plasma rico ou pobre em leucócitos. Dessa forma, o concentrado de plaquetas pode ser classificado em PRP puro (P-PRP), no qual os leucócitos são eliminados do preparado, ou em PRP com leucócitos (L-PRP), o qual possui alta concentração de leucócitos.^{17, 18}

A classificação proposta mais recentemente é a do pesquisador sueco David M. Dohan Ehrenfest (2008) que se baseia no conteúdo de leucócitos e fibrina de cada produto. Segundo este autor, existem quatro categorias: o plasma rico em plaquetas puro (P-PRP), o plasma rico em plaquetas e leucócitos (L-PRP), a fibrina rica em plaquetas pura (P-PRF) e a fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF).¹⁹

Estudos recentes têm favorecido o uso de leucócitos junto ao PRP, tanto pela sua ação benéfica na cicatrização e desinfecção de tecidos, quanto por estarem junto com as plaquetas nas camadas que se formam após a centrifugação do sangue; visto que no processo de eliminação dos leucócitos, pode ser ocorrer diminuição no número de plaquetas concentradas durante a coleta.¹⁷

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as lesões musculoesqueléticas são a causa mais comum de dor crônica e incapacidades físicas, afetando milhões de pessoas em todo o mundo e representando a maioria das lesões relacionadas ao esporte.²⁰

A popularização das atividades esportivas trouxe um aumento significativo no número de lesões musculoesqueléticas, notadamente nos tendões. Por outro lado, os avanços nos recursos e técnicas de diagnóstico por imagem (ultrassonografia e ressonância magnética) têm fornecido informações até então desconhecidas sobre essas injúrias aos médicos.⁶

A tendinopatia é uma patologia provocada por utilização excessiva dos tendões, estando em crescimento tanto na população ativa em geral quanto nos jovens atletas. A palavra “tendinopatia” foi proposta para o diagnóstico clínico de dor acompanhada por limitação funcional e, algumas vezes, por edema no tendão. Atualmente, tem sido uma das maiores queixas nos consultórios ortopédicos, correspondendo a cerca de 30% das consultas. Portanto, trata-se de uma condição relativamente frequente e de difícil resolução.^{18, 21, 22, 23}

Atualmente a classificação clínica e funcional para tendinopatia mais utilizada permanece sendo a proposta por Blazina et al. (1973). Esta classificação possui quatro estágios: 1) Dor após atividade esportiva; 2) Dor no início da atividade esportiva, desaparecendo com o aquecimento e, algumas vezes, reaparecendo no momento de fadiga; 3) Dor em repouso e durante a atividade esportiva; 4) Ruptura tendínea.²¹

Além disso, pode-se classificar de acordo com a cronologia dos estágios em aguda (entre 0 e 6 semanas de duração dos sintomas); sub-aguda (entre 6 e 12 semanas) e crônica (maior que 3 meses de duração). Dessa forma, o PRP tem sido utilizado para o tratamento da tendinopatia com o intuito de fornecer mediadores humorais e celulares para induzir a cicatrização nas áreas tendíneas degeneradas. Deve-se determinar, entretanto, o melhor momento para aplicação do PRP após uma injúria tendínea, já que o efeito das citocinas é diferente dependendo da fase da lesão.^{21, 24}

O processo de tendinopatia é predominantemente caracterizado por hiper celularidade, hiperplasia vascular e desorganização do colágeno. O tratamento inicia-se com medidas não intervencionistas, tais como correção de fatores biomecânicos, modificações das atividades diárias, alongamento, exercícios proprioceptivos e medicações. No entanto, apesar dessas medidas terapêuticas, alguns casos necessitam de opções adicionais de tratamento.^{21, 22}

A tenotomia com agulha percutânea é um dos tipos de tratamentos alternativos. Ela consiste na fenestração repetitiva com uma agulha na área de tendinopatia, promovendo rotura da área tendínea degenerada e induzindo o sangramento local. Este, por sua vez, levará à formação de um coágulo e à liberação de fatores de crescimento, convertendo assim, uma lesão crônica em uma injúria aguda com grande potencial para cicatrização. Alguns autores sugerem este tipo de manejo em casos de tendinopatia refratárias.²²

Outro tratamento promissor para tendinopatia recalcitrante é a injeção de plasma rico em plaqueta (PRP). Teoricamente, as plaquetas contidas no PRP, após serem colocadas numa área de tendinopatia, liberariam uma grande quantidade de fatores de crescimento, estimulando a cicatrização. Um estudo realizado entre 2007 e 2009 por Finnoff e colaboradores sugeriu que este tratamento é seguro e eficaz para pacientes com tendinopatia crônica refratária em localizações variadas. Além disso, eles avaliaram a área estudada com exame ultrassonográfico após o procedimento e perceberam melhora na ecotextura tendínea, redução da neovascularização e da espessura do tendão. Os inconvenientes deste estudo é que tratava-se de uma análise retrospectiva, sem grupo controle e sem padronização da intensidade de tendinopatia avaliada.²²

Algumas classes de medicamentos interferem no processo inato de cicatrização, sendo considerados agentes que predispõem à ruptura tendínea. Os glicocorticoides e as fluoroquinolonas são dois tipos de drogas que, segundo alguns autores, encontram-se nesse grupo. Eles atuam afetando de forma adversa a

viabilidade dos tenócitos, os primeiros induzindo envelhecimento e os segundos promovendo a morte celular.¹⁸

O PRP exerce efeitos mitogênicos e quimiotáticos nos tenócitos, promovendo aceleração e aumento da cicatrização dos tendões clinicamente. Alguns autores relatam efeito protetor do PRP contra danos tendíneos provocados por medicamentos, pelo menos in vitro. No entanto, o mecanismo exato pelo qual o PRP resguarda os tenócitos ainda não está esclarecido.¹⁸

As injeções locais de esteroides apresentam alto risco de danos tendíneos, mas que pode ser facilmente combinada com co-injeção de PRP no intuito de bloquear estes efeitos. Além disso, as fluoroquinolonas são medicações administradas de forma sistêmica, mas onde o paciente possua uma injúria tendínea, o tratamento simultâneo com injeção de PRP no local envolvido, promete ajudar na cicatrização e no reparo do tendão.¹⁸

As lesões musculares são classificadas em diretas ou indiretas, dependendo do mecanismo do trauma. A primeira é representada por laceração e contusão, enquanto que a última classe envolve distensão muscular completa ou incompleta.²⁵ Além disso, as lesões ligamentares, tendíneas e musculares podem ser divididas em agudas ou crônicas (secundárias a traumas repetitivos).²⁶

O tratamento deve ser individualizado para a patologia e o diagnóstico específicos, devendo ser combinado com outras medidas, como prótese ou fisioterapia. Injúrias agudas envolvem rotura das fibras de colágeno, formação de hematoma, com subsequente cicatrização através de inflamação, proliferação celular, regeneração, reparo e remodelamento tecidual. As lesões crônicas são comuns com o aumento da idade e práticas esportivas, apesar de não existir conhecimento suficiente sobre sua etiologia e patogenia. No entanto, elas podem ser associadas a uso excessivo e/ou processos degenerativos (tendinopatia, degeneração mucóide).¹⁰

Lesões de partes moles incluindo traumas ligamentares, tendíneos e musculares correspondem a cerca de 45% de todas as injúrias musculoesqueléticas nos Estados Unidos.^{27, 28} As lesões tendíneas são denominadas genericamente de tendinopatias. O espectro vai desde processos inflamatórios agudos, que tendem a cronificar (tendinose). Se não tratadas adequadamente, com a progressão do processo degenerativo tendíneo, seguem as roturas de espessura parcial, e chegando até às roturas de espessura e extensão completas. Os tendões lesados recuperam-se formando cicatriz, que pode afetar sua função e aumentar o risco de novas injúrias.^{6, 29}

As lesões musculares podem ser provocadas por contusões secundárias a traumas diretos, estiramentos, ou ocasionalmente, lacerações. O local mais acometido é a transição miotendínea.²⁹

O reparo tecidual nas injúrias musculoesqueléticas geralmente ocorre de forma lenta e, algumas vezes, resultando num processo cicatricial incompleto. O custo real dessas lesões para a sociedade vai além de gastos financeiros com a saúde, envolvendo também perda de dias de trabalho. Nos atletas, o impacto na vida e no trabalho é enorme e a recuperação rápida e completa para retorno às competições é o objetivo principal.⁸

Assim como os tendões, os ligamentos e os músculos cicatrizam seguindo uma série de fases sobrepostas.²⁹ O processo de cicatrização das feridas é complexo, incluindo coagulação, inflamação, síntese de substância de matriz, angiogênese, fibroplasia, contração da ferida e remodelação. Dessa forma, existem quatro fases distintas e sobrepostas: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelamento.^{1, 30}

A hemostasia inicia-se no momento em que ocorre a ferida. Os eventos iniciais do processo de reparo estão, nos primeiros momentos, voltados para o tamponamento desses vasos. Quase concomitante ao

estímulo lesivo, e devido à influência nervosa (descargas adrenérgicas) e ação de mediadores oriundos da desgranulação de mastócitos, ocorre vasoconstrição como primeira resposta. A injúria vascular dispara uma sequência de eventos, iniciando-se com a deposição das plaquetas, prosseguindo com sua ativação e posterior recrutamento de novas plaquetas. Ocorre o início da cascata extrínseca da coagulação que, juntamente, com as vias do ácido araquidônico, com a criação de fatores de crescimento e algumas citocinas vão agir de forma simultânea iniciando e mantendo as células envolvidas na fase inflamatória.

Durante os primeiros dois dias de cicatrização das feridas, o processo inflamatório é iniciado pela migração de neutrófilos, que são responsáveis pela eliminação e destruição de bactérias. Em seguida, são atraídos para a ferida os linfócitos e os macrófagos (monócitos), os quais secretam enzimas que debrida a ferida, além de fatores de crescimento que estimulam os fibroblastos a produzir colágeno e promover a angiogênese. Este passo marca a transição da fase inflamatória para a etapa de reconstrução tecidual (fase proliferativa).

Aproximadamente dois a três dias após o início da ferida inicia-se a fase proliferativa, a qual é marcada pela chegada dos fibroblastos. Eles migram a partir das margens da ferida ao final da fase inflamatória. Com o aumento do número de fibroblastos ativados para a produção de colágeno, a matriz extracelular começa a ser substituída por um tecido conjuntivo mais forte e elástico, este processo é denominado fibroplasia. É necessária a ocorrência em paralelo da formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese). Estes processos tem início após o terceiro dia e a síntese de colágeno começa entre o terceiro e o quinto dias após a ferida.

A fase de remodelação segue a proliferativa, onde o tecido de granulação é enriquecido por mais fibras de colágeno, passando a adquirir aparência de massa fibrótica característica da cicatriz. Com a evolução, acentua-se a deposição de colágeno e a maioria das células desaparecem. O colágeno passa a ser o maior constituinte da matriz e o seu aumento correlaciona-se com o acréscimo de resistência e tração, sendo o mais importante parâmetro de cicatrização nas feridas cirúrgicas, sendo seguido pela epitelização e finalizando o processo de remodelação. Este processo ocorre lentamente levando meses ou mesmo anos.

1, 9, 30, 31, 32, 33

O plasma rico em plaquetas, como já mencionado anteriormente, é um concentrado de plaquetas associado a fatores de crescimento, obtidos através da retirada e centrifugação de uma amostra de sangue do próprio paciente.^{5, 6, 14}

Existem vários dispositivos para centrifugação sanguínea, cada um deles diferindo nas etapas para preparação, mas todos com objetivos similares. Dessa forma, a literatura pesquisada apresenta métodos diferentes para a preparação (variações no volume de sangue colhido, nos sistemas de separação das plaquetas e nos agentes de ativação), composição (com ou sem leucócitos) e aplicação do PRP (injeção, gel, membrana de fibrina contendo PRP ou arcabouço poroso – scaffold – contendo PRP).^{5, 11, 12, 14, 15, 16, 23, 26, 32}

Tradicionalmente, ocorre um processo de dupla centrifugação, entretanto, muitos kits de preparação do PRP disponíveis no mercado usam apenas uma centrifugação para separar as células vermelhas da camada leucocitária e restante do soro. A camada leucocitária contém pequeno volume de plasma com alta concentração de plaquetas e glóbulos brancos. O restante do soro corresponde ao plasma pobre em plaquetas e é descartado. Alguns autores mencionam a mudança na morfologia das plaquetas, necessidade de maior volume sanguíneo e de tempo como desvantagem nos procedimentos com dupla centrifugação.

Existem vários sistemas para aquisição de plasma rico em plaquetas, citando-se: GPS (Biomet, Warsaw, Ind.), PCCS (Implant Innovations, Inc., Palm Beach Gardens, Fla.), Symphony II (DePuy, Warsaw, Ind.), SmartPReP (Harvest Technologies Corp., Norwell, Mass.) e Magellan (Medtronic, Minneapolis, Minn.). Todos eles realizam centrifugação de pequeno volume sanguíneo (45 a 60ml), no entanto, possuem grandes diferenças nos passos empregados durante a realização deste procedimento (Figura 1).³³



Figura 1 – Exemplo de dispositivo para obtenção do PRP e constituintes do plasma.

Taylor DW, Petrera M, Hendry M, Theodoropoulos JS. A systematic review of the use of platelet-rich plasma in sports medicine as a new treatment for tendon and ligament injuries. *Clin J Sport Med.* 2011; 21(4):344-52.

Um dos métodos descritos com mais detalhamento na literatura é o sistema Biomet Biologics GPS III, no qual cerca de 30 a 60ml de sangue venoso é retirado de forma asséptica da veia antecubital, utilizando-se um cateter tipo “butterfly” / scalp com calibre de 18 ou 19 g, com a finalidade de evitar irritação ou trauma às plaquetas que se encontram em estágio de repouso. O sangue é então colocado em um dispositivo aprovado pelo FDA (Food and Drugs Administration) e centrifugado por 15 minutos a 3.200 RPM (Figura 2). Dessa forma, ocorre a separação do sangue nos seguintes componentes: plasma pobre em plaquetas (PPP), glóbulos vermelhos e plasma rico em plaquetas (PRP). Em seguida, o PPP é extraído e descartado do dispositivo. O PRP continua localizado em um espaço hermeticamente fechado, então o dispositivo é agitado por trinta segundos para colocar as plaquetas em suspensão. Depois disso, o PRP é retirado e, dependendo da quantidade de sangue retirada inicialmente, deveria haver cerca de 3 a 6 cc (centímetro cúbico) de PRP disponível.^{6, 14}



Figura 2 – Sistema Biomet Biologics GPS III e centrífuga.

Sampson, S.; Gerhardt, M.; Mandelbaum, B. Platelet Rich Plasma Injection Grafts for Musculoskeletal Injuries: A Review. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2008, 1:165-174.

A área de lesão é demarcada levando-se em consideração o exame clínico e os dados dos exames de imagem. Embora não exista evidência científica de melhora de resultados em comparação com o procedimento realizado às cegas, parece mais seguro e confortável a realização da injeção de PRP sob condições estéreis e guiada por ultrassonografia (com transdutor de 6-13MHz). O procedimento guiado por ultrassom permite a injeção do PRP exatamente no local da lesão, aparentemente aumentando a efetividade do procedimento.

A administração de anestésico local é variável, dependendo de cada situação e a dose recomendada é cerca de 1 cc de lidocaína a 1% e 1 cc de marcaína a 0,25%. O paciente é observado em posição supina por 15-20 minutos após a aplicação, sendo então liberado para casa. Pode ocorrer mínimo a moderado desconforto no local da injeção até cerca de uma semana do procedimento. Os pacientes são instruídos a utilizarem gelo no local, além de elevarem o membro envolvido. Evita-se a administração de anti-inflamatórios não esteroides no período pós-injeção precoce, indicando-se uso apenas de analgésico.^{6, 11}

No controle evolutivo, o ultrassom é extremamente útil por permitir a utilização do Doppler para observar áreas de neovascularização, fator aparentemente útil para avaliação do processo de reparação tecidual, que ocorre até a oitava semana. Assim, costuma-se realizar estudos ecográficos na quarta, oitava, e se necessário, na décima segunda semanas após a aplicação do PRP. Habitualmente, a vascularização é aumentada até a quarta semana, diminuindo na oitava semana e devendo estar ausente na décima segunda semana, momento em que o paciente/ atleta já pode ser liberado para retornar à prática esportiva.^{6, 11, 34}

Em casos de aplicação em enxertos cirúrgicos ou intra-articulares, deve-se adicionar cloreto de cálcio e trombina ao PRP com a finalidade de proporcionar um gel-matriz, para aumentar a aderência do PRP ao sítio da lesão.^{6, 11, 14, 15, 16}

O uso do plasma rico em plaquetas vem crescendo nas aplicações ortopédicas, alguns estudos abordam sua administração para tratamento de patologias como: epicondilite lateral, reconstruções do ligamento cruzado anterior, tendinopatia e roturas do tendão calcâneo, fasciíte plantar, lesões do manguito rotador e tendinopatia patelar. Mais recentemente, está em análise sua aplicação em feridas cutâneas em pacientes diabéticos, dificuldade na consolidação óssea após fraturas, tendinopatias agudas, condropatia patelar, doença articular degenerativa (osteoartrite), injúrias musculares e em discopatia degenerativa da coluna. ^{2, 5, 6, 11, 35}

5.1. Fraturas ósseas

O papel clínico do PRP em reparos ósseos após fratura/ procedimentos cirúrgicos ortopédicos, permanece controverso. O sucesso do PRP não é unânime como adjuvante em enxertos ósseos. Na verdade, alguns autores dizem que ele pode promover ou inibir a formação óssea, dependendo para isso do tipo de PRP e da forma como é preparado. ^{11, 23}

5.2. Epicondilite

A epicondilite lateral é a enfermidade mais comumente diagnosticada no cotovelo, afetando cerca de 1 a 3 % da população. A causa é desconhecida, mas especula-se que a lesão possa ocorrer na origem comum dos tendões extensores do punho e dos dedos no epicôndilo lateral secundária a uma combinação de sobrecarga mecânica com vascularização anormal. ^{17, 31}

Dessa forma, alguns autores passaram a pesquisar o uso de PRP nesta condição clínica. Eles concluíram que o plasma rico em plaquetas pode acelerar a fase de inflamação inicial durante a reparação tendínea. No entanto, o tipo de PRP desempenha um papel importante nesse processo. A presença de uma elevada concentração de leucócitos é um tópico bem discutido ultimamente. Alguns estudos demonstram que este fato seria interessante por criar uma resposta anti-bacteriana e ter uma maior capacidade na debridação do tecido tendíneo desvitalizado, além de ajudar na cicatrização por conter fatores de crescimento. ^{17, 36}

O custo de tratamento é um fator importante a ser considerado. A administração do PRP foi inicialmente onerosa e nenhum plano de saúde cobria sua aplicação. Na Holanda, o tratamento com PRP custa aproximadamente duas vezes mais que a terapia com corticosteroide e o procedimento cirúrgico duas vezes mais que a intervenção com PRP, podendo-se apreender que em curto prazo o PRP não é custo-efetivo em comparação ao corticosteroide. No entanto, sabe-se que a injeção intratendínea com corticosteroides pode levar a mudanças permanentes na estrutura do tendão e, além disso, após a sua administração o paciente pode sobrecarregar as atividades devido a uma melhora rápida e significativa na dor. Dessa forma, em longo prazo, o tratamento com corticosteroide possui um alto índice de falha e recorrência. ^{17, 36}

A aplicação de corticosteroide mostra uma melhora rápida inicialmente e depois um declínio na sua eficácia, enquanto que o uso do PRP evidencia uma evolução progressiva. Assim, a injeção de corticosteroide tem sido controversa no tratamento da epicondilite lateral. Alguns autores mostram que em curto prazo e quando comparado com fisioterapia e tratamento conservador, a administração de corticosteroide possui um bom resultado, o qual não persiste após 12 semanas de seguimento, como já foi mencionado anteriormente. ^{17, 31}

5.3. Ligamento Cruzado Anterior

O ligamento cruzado anterior (estabilizador primário contra a translação anterior e rotação do joelho) também tem sido envolvido nos estudos com PRP. As plaquetas podem ser um potencial e promissor tratamento adjuvante na reconstrução deste ligamento. No entanto, ainda não existem confirmações clínicas consistentes até o momento.³⁵

O remodelamento do enxerto tendíneo, também chamado de ligamentização, é de suma importância no reparo do ligamento cruzado anterior porque melhora a funcionalidade e o sucesso da reconstrução ligamentar. Alguns estudos avaliaram a aplicação do PRP no enxerto durante a cirurgia e sua relação com o processo de ligamentização, demonstrando através de análise histológica do enxerto ligamentar melhores resultados no grupo que recebeu tratamento adjuvante com PRP. No entanto, deve-se ressaltar que por motivos éticos, a análise histológica só pode ser realizada na periferia do enxerto ligamentar, não permitindo sua avaliação na íntegra.³⁷

Alguns estudos relatam que a ocorrência de lesões ciclopes está ligada à falta de maturidade do enxerto ligamentar. Além disso, sabe-se que os enxertos ligamentares com remodelação precoce, amadurecem mais rapidamente, possuindo menor tendência à formação de lesões ciclopes. Com relação à utilização do PRP e o desenvolvimento desses tipos de lesão, não houve associação comprovada nos estudos avaliados. Porém, existem sinais de maior rapidez na cicatrização e de retorno precoce às atividades normais após um procedimento cirúrgico de reconstrução ligamentar com uso do PRP.^{35, 37}

5.4. Lesões do Manguito Rotador

O plasma rico em plaquetas também tem sido utilizado em lesões do manguito rotador. As roturas tendíneas do manguito rotador são uma das mais comuns enfermidades do ombro, com sua incidência aumentando com a idade da população. Como os tendões consomem pouca energia, sua cicatrização é lenta após uma injúria. O aumento na velocidade de cicatrização permite retorno precoce ao trabalho, às atividades esportivas e diárias, tanto em atletas profissionais quanto na população em geral. Dessa forma, o uso de PRP é sugerido para facilitar e acelerar a recuperação tendínea do manguito após lesão.³⁸

5.5 Lesões Osteocondrais

As lesões osteocondrais do tálus são enfermidades relativamente incomuns, caracterizadas por injúria cartilaginosa e ao osso subcondral. A etiologia pode ser explicada por lesões traumáticas, isquêmicas, predisposição genética ou ossificação anormal. Existem vários tipos de tratamento que, para sua escolha, vão depender do estágio da lesão, o qual geralmente é determinado através de estudo tomográfico.³⁹

Ferkel et al criaram uma classificação tomográfica que possui 4 graus: grau 1 caracterizada por lesões císticas condrais/ subcondrais com paredes intactas; grau 2 lesões císticas condrais/ subcondrais comunicando-se com o dômus talar ou com fragmento parcialmente destacado; grau 3 lesões completamente destacadas com área de lucência na tomografia e grau 4 lesões com fragmentos destacados e deslocados.⁴⁰

As lesões grau 1 e 2 podem ser tratadas com método conservador, incluindo imobilização, restrição e fisioterapia. A administração de ácido hialurônico e PRP tem sido empregadas como opção no tratamento

conservador desses tipos de lesões, atuando de forma a reduzir a dor, inflamação e, ao mesmo tempo, aumentando o conteúdo líquido articular.^{39, 40}

O PRP isoladamente atua normalizando a síntese de líquido sinovial e inibindo a degradação do ácido hialurônico endógeno. A injeção intra-articular de PRP isolado ou associado ao ácido hialurônico pode ser aplicada no tratamento de lesões osteocondrais do tálus sintomáticas ou como terapia adjuvante após procedimento cirúrgico no qual ocorre persistência dos sintomas.³⁹

5.6. Osteoartrose/ Osteoartrite

Alguns autores tem relatado resultados promissores na aplicação do PRP em tratamento de pacientes com osteoartrite (OA). A osteoartrite é uma condição crônica de degeneração da cartilagem hialina, promovendo dor intensa e aumentando a morbidade da população. Estudos tem demonstrado que o PRP atua reduzindo o efeito inflamatório sobre os condrócitos de algumas citocinas (como interleucina I β) que possuem altas concentrações em pacientes com osteoartrite. Além disso, estudos mais recentes, demonstraram que o PRP possui maior e mais longa eficácia que injeções de ácido hialurônico em pacientes com condropatia avançada do joelho.^{5, 11, 41}

Alguns estudos experimentais com animais tem demonstrado que alguns mediadores (interleucina I, óxido nítrico e TNF- α) quando em contato com condrócitos são capazes de perpetuar a apoptose, culminando em osteoartrite. No entanto, a aplicação de PRP imediatamente após eventos traumáticos, pode reduzir a morte programada dos condrócitos.⁴²

As pesquisas clínicas a respeito do uso de plasma rico em plaquetas nas injúrias musculoesqueléticas estão apenas começando. No entanto, sabe-se que preocupações a respeito de reações imunológicas ou sobre o perigo de transmissão de doenças são eliminadas, visto que o plasma rico em plaquetas é preparado a partir de sangue autólogo.^{6, 25, 43}

Existem poucos ensaios clínicos randomizados e controlados mostrando diferenças significativas na eficácia e nos achados em exames de ressonância magnética, em curto tempo, para o tratamento de lesões tendíneas, musculares e/ ou ligamentares com plasma rico em plaquetas.^{10, 25, 29}

Observa-se também a ausência de estudos que abordem efeitos em longo prazo do uso de plasma rico em plaquetas. Na verdade, alguns autores sugerem a possibilidade que em longo prazo, aplicações repetidas de plasma rico em plaquetas possam causar fibrose muscular, calcificação ou cicatriz em partes moles.^{2, 6, 25}

Os riscos associados ao uso de PRP são semelhantes aos de qualquer tratamento com injeção percutânea, incluindo sangramento, danos neurológicos ou vasculares durante a punção e infecção. Nos casos em que ocorre administração de trombina bovina pode ocorrer reação alérgica, risco que pode ser eliminado com a ativação plaquetária com cloreto de cálcio ou com trombina endógena.^{5, 11}

Nenhum dos estudos já realizados documentou que o plasma rico em plaquetas tenha promovido hiperplasia, carcinogênese ou crescimento tumoral após a sua aplicação. Dessa forma, os fatores de crescimento não são considerados mutagênicos, agindo naturalmente através de regulação gênica e de mecanismos de controle do feedback para a cicatrização normal de feridas. Então, situações como presença de tumor, doença metastática, infecções ativas, contagem de plaquetas inferior a 105/ μ l e de hemoglobina menor que 10 g/dl, uso de anti-inflamatórios não esteroides num período de 48 horas antes do procedimento, injeção de corticosteroide um mês antes ou uso de corticosteroide sistêmico 2

semanas antes da aplicação de PRP e tabagismo ativo são consideradas contraindicações relativas.^{5, 6, 11, 14, 15, 43}

As contraindicações absolutas ao uso do PRP incluem síndrome de disfunção plaquetária, trombocitopenia crítica, instabilidade hemodinâmica, septicemia, infecção no local do procedimento, gravidez, período de amamentação ou quando o paciente não está disposto a aceitar os riscos do procedimento.^{5, 11, 44}

Dessa forma, é importante analisar rigorosamente os critérios de inclusão e exclusão para os pacientes que são candidatos ao uso de plasma rico em plaquetas. Um passo importante e difícil é a escolha do tipo adequado de lesão musculoesquelética que se beneficia do tratamento com plasma rico em plaquetas. Deve-se levar em consideração o local anatômico da lesão, em injúrias tendíneas, por exemplo, existem três zonas distintas que podem ser acometidas: junção miotendínea, intratendínea e junção osteotendinosa e que se comportam de formas diferentes à aplicação do plasma rico em plaquetas.²⁹

Outros fatores que precisam ser padronizados para a aplicação do plasma rico em plaquetas são: volume a ser injetado/ aplicado; tipo de plasma rico em plaquetas usado; utilização de agentes ativadores; técnica de injeção; tempo para aplicação em relação à lesão; número de aplicações (única ou múltiplas); intervalo entre as aplicações (se múltiplas) e o mais efetivo protocolo de reabilitação depois do uso do plasma rico em plaquetas.^{10, 14, 29, 35}

As informações disponíveis sugerem que o PRP pode ser utilizado de forma promissora, melhorando o reparo e a cicatrização de injúrias músculo-ligamentares e tendíneas, além das lesões osteocondrais e da osteoartrose. No entanto, o papel clínico no reparo ósseo em fraturas permanece ainda controverso, já que, dependendo do tipo de PRP aplicado, pode ocorrer promoção ou inibição da formação óssea.⁴⁵

CONCLUSÃO

O plasma rico em plaquetas é um recurso terapêutico que vem sendo aplicado para o tratamento de lesões tendíneas, musculares e ligamentares nos últimos tempos. No entanto, ainda existe pouco suporte científico abordando os reais benefícios e a segurança da aplicação de plasma rico em plaquetas em lesões musculoesqueléticas. Assim, ensaios clínicos randomizados prospectivos bem desenhados com maior número de pacientes são necessários para consolidação da técnica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. P. Rozman and Z. Bolta; Use of Platelet Growth Factors in Treating Wounds and Soft-tissue Injuries. *Acta Dermatoven APA*. 2007, 16 (4): 156-165;
2. Colletti, T. Platelet-Rich Plasma: Effective Treatment for Sports Injuries? *The Journal of Musculoskeletal Medicine*. 2011, 28(5);
3. Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br*. 2009; 91(8):987-96;

4. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med.* 2009; 37(11):2259-72;
5. Webb CA. Platelet-Rich Plasma Update: Clinical Use in Musculoskeletal Care. *J Musculoskel Med.* 2012; 29:96-101;
6. Sampson, S.; Gerhardt, M.; Mandelbaum, B. Platelet Rich Plasma Injection Grafts for Musculoskeletal Injuries: A Review. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2008, 1:165-174;
7. Hidaka, C.; Maher, S.; Packer, J.; Gasinu, S.; Cunningham, M.E.; Rodeo, S. What's New in Orthopaedic Reserch? *J. Bone Joint Surg. Am.* 2009; 91: 2756-70;
8. Kon, E.; Filardo, G.; Di Martino, A.; Marcacci, M. Platelet-rich Plasma (PRP) to Treat Sports Injuries: Evidence to Support its Use. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011; 19(4):516-27;
9. Sánchez M, Anitua E, Orive G, Mujika I, Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports Med.* 2009; 39(5):345-54;
10. Paoloni J, De Vos RJ, Hamilton B, Murrell GA, Orchard J. Platelet-rich plasma treatment for ligament and tendon injuries. *Clin J Sport Med.* 2011; 21(1):37-45;
11. Harmon K, Hanson R, Bowen J, Greenberg S, Magaziner E, Vandenbosch J, Harshfield D, Shiple B, Audley D. Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma. The International Cellular Medical Society, 2011;
12. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62(4):489-96;
13. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med.* 2011;39(2):266-71;
14. Taylor DW, Petrera M, Hendry M, Theodoropoulos JS. A systematic review of the use of platelet-rich plasma in sports medicine as a new treatment for tendon and ligament injuries. *Clin J Sport Med.* 2011; 21(4):344-52;
15. Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009; 17(10):602-8;
16. Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA, Sanchez M, Johnson DH. The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: optimizing the healing environment. *Arthroscopy.* 2010; 26(2):269-78;
17. Gosens T, Peerbooms JC, van Laar W, den Oudsten B. Ongoing Positive Effect of Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroid Injection in Lateral Epicondylitis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial With 2-year Follow-up. *Am J Sports Med.* 2011; 39: 1200-1208;
18. Baboldashti NZ, Poulsen RC, Franklin SL, Thompson MS, Hulley PA. Platelet-Rich Plasma Protects Tenocytes From Adverse Side Effects of Dexamethasone and Ciprofloxacin. *Am J Sports Med,* 2011; 39: 1929-1935;
19. 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 Mar; 27(3):158-67;
20. Woolf, A.D.; Pfleyer, B. Burdon of Major Musculoskeletal Conditions. *World Health Organ.* 2003; 81: 646-56;

21. JF, Forthomme B, Le Goff C, Crielaard JM, Croisier JL. Current Opinions on Tendinopathy. *J Sports Sci & Med.* 2011; 10: 238-253;
22. Finnoff JT, Fowler SP, Lai JK, Santrach PJ, Willis EA, Sayeed YA, Smith J. Treatment of Chronic Tendinopathy with Ultrasound-Guided Needle Tenotomy and Platelet-Rich Plasma Injection. *PM R.* 2011; 3(10): 900-111;
23. Boyan B. Update: PRP in Orthopaedics. *American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2010;
24. Hidaka C, Maher S, Packer J, Gasinu S, Cunningham ME, Rodeo S. What's New in Orthopaedic Research. *JBJS (American).* 2009; 91: 2756-2770;
25. Borrione P, Gianfrancesco AD, Pereira MT, Pigozzi F. Platelet-rich plasma in muscle healing. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010; 89(10):854-61;
26. Hammond JW, Hinton RY, Curl LA, Muriel JM, Lovering RM. Use of autologous platelet-rich plasma to treat muscle strain injuries. *Am J Sports Med.* 2009; 37(6):1135-42;
27. Anitua M, Sánchez E, Nurden A, Nurden P, Orive G, Andía I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol.* 2006; 24(5):227-34;
28. Praemer AF. *Musculoskeletal conditions in the United States.* 2nd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1999;
29. Mishra A, Woodall J Jr, Vieira A. Treatment of tendon and muscle using platelet-rich plasma. *Clin Sports Med.* 2009; 28(1):113-25;
30. Balbino, C.A.; Pereira, L.M.; Curi, R. Mecanismos Envolvidos na Cicatrização: Uma Revisão. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.* 2005; 41(1): 27-51;
31. Peerbooms JC, Sluimer J, Brujin 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: 255-262;
32. Andia I, Sanchez M, Maffulli N. Tendon healing and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opin Biol Ther.* 2010; 10 (10):1415-26;
33. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 118(6):147e-159e;
34. Da Silva, R.T. Lesões do membro superior no esporte. *Rev. bras. ortop.* 2010; 45(2): 122-131;
35. Valentí Nin JR, Gasque GM, Azcárate VA, Beola JDA, Gonzalez MH. Has Platelet-Rich Plasma Any Role in Anterior Cruciate Ligament Allograft Healing? *Arthroscopy.* 2009; 25 (11): 1206-1213;
36. Thanasis C, Papadimitriou G, Charalambidis C, Paraskevopoulos I, Papanikolaou A. Platelet-Rich Plasma Versus Autologous Whole Blood for the Treatment of Chronic Lateral Elbow Epicondylitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Sports Med.* 2011; 39: 2130- 2134;
37. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Prado R, Muruzabal F, Andia I. Ligamentization of Tendon Grafts Treated With an Endogenous Preparation Rich in Growth Factors: Gross Morphology and Histology. *Arthroscopy.* 2010; 26 (4): 470-80;

38. Jo CH, Kim JE, Yoon KS, Lee JH, Kang SB, Lee JH, Han HS, Rhee SH, Shin S. Does platelet-rich plasma accelerate recovery after rotator cuff repair? A prospective cohort study. *Am J Sports Med.* 2011; 39(10): 2082-90.
39. Mei-Dan O, Carmont MR, Laver L, Mann G, Maffulli N, Nyska M. Platelet-rich plasma or hyaluronate in the management of osteochondral lesions of the talus. *Am J Sports Med.* 2012 Mar;40(3):534-41;
40. Ferkel RD, Zanotti RM, Komenda GA, Sgaglione NA, Cheng MS, Applegate GR, Dopirak RM. Arthroscopic treatment of chronic osteochondral lesions of the talus: long-term results. *Am J Sports Med.* 2008; 36 (9): 1750-62;
41. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2011; 27(11): 1490-501;
42. Da Silva RBB, Bassit ACF, Bollinger R, Hidekazu N, Sadigursky D, Sadigursky M. Platelet-Rich Plasma effects in post-traumatic apoptosis of chondrocytes - Experimental study. 2010 Annual Meeting Poster Presentations;
43. Mehta S, Watson JT. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications. *J Orthop Trauma.* 2008; 22(6):432-8;
44. Martinez SF. Practical Guidelines for Using PRP in the Orthopaedic Office. *American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2010;
45. Boyan BD, Schwartz Z, Patterson TE, Muschler G. Clinical use of platelet-rich plasma in orthopaedics. *American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2007.