Aplicação de fatores de crescimento no tratamento de lesões musculotendinosas

Solução ou ilusão?

Ana Ferrão, Manuel Gutierres

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Portugal.
Serviço de Ortopedia e Traumatologia. Centro Hospitalar de São João. Porto. Portugal.

Ana Ferrão
Mestrado Integrado em Medicina
Manuel Gutierres
Professor Auxiliar de Ortopedia

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Serviço de Ortopedia e Traumatologia. Centro Hospitalar de São João

Submetido em: 8 maio 2013
Revisto em: 15 setembro 2013
Aceite em: 15 setembro 2013
Publicação eletrónica em: 7 outubro 2013

Tipo de Estudo: Terapêutico
Nível de Evidência: IV

Declaração de conflito de interesses:
Nada a declarar.

Correspondência:
Ana Ferrão
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Al. Prof. Hernâni Monteiro
4200 - 319 Porto
Portugal
anamoreiraferrao@gmail.com

RESUMO

Objetivo: As lesões tendinosas e musculares são muito frequentes em desportistas, existindo uma intensa investigação para encontrar novas formas de tratamento que permitam uma recuperação mais precoce. Justifica-se assim o interesse pelas terapias com fatores de crescimento, com o objetivo de acelerar a cicatrização tecidular. O plasma rico em plaquetas (ou plasma rico em fatores de crescimento) é uma fração do sangue autólogo obtida por centrifugação, com uma concentração plaquetária superior à fisiológica. O objetivo desta revisão é avaliar a repercussão clínica e/ou imagiológica desta terapia no tratamento das tendinopatias mais frequentes (rotulianas, aquilianas, do cotovelo e da coifa dos rotadores) e nas lesões musculares. Pretendemos também analisar eventuais efeitos adversos e a possível influência de fatores externos.

Fontes dos dados: Foram incluídos 62 artigos, entre 2004 e 2012 sobre plasma rico em plaquetas ou a sua aplicação nas lesões musculares e/ou tendinosas.

Síntese dos dados: O plasma rico em plaquetas é eficaz no tratamento das epicondiloses e tendinopatias rotulianas, o mesmo não sucedendo nas tendinopatias crónicas do Aquiles. Também ao nível da coifa dos rotadores, esta aplicação não parece ser muito benéfica, apenas tendo algum impacto na diminuição da dor e na prevenção das recidivas pós-operatórias. Nas lesões musculares, os poucos estudos encontrados parecem confirmar um efeito positivo desta terapia.

Conclusões: É possível que os diferentes resultados observados se devam à não uniformização dos protocolos de preparação e aplicação do plasma rico em plaquetas. Em estudos futuros é necessário padronizar estes parâmetros de modo a maximizar o efeito terapêutico.

Palavras chave:
Plasma rico em plaquetas, fatores de crescimento, tendinopatias, lesões musculares

ABSTRACT

Background: Muscle and tendon injuries are very common in athletes and there is an intensive research to find new treatments that allow an earlier recovery. This justifies the interest in therapies with growth factors, with the aim of accelerate the tissue healing. The platelet-rich plasma (or plasma rich in growth factors) is a fraction of autologous blood obtained by centrifugation, with a platelet concentration higher than the physiological. The aim of this review is to evaluate the clinical and/or imaging outcomes of this therapy in the treatment of the most frequent tendinopathies (patellar, Achilles, rotator cuff and elbow tendinopathies) and in muscle injuries. We also intend to analyze the potential side effects and the possible influence of external factors.

Material and Methods: We included 62 articles between 2004 and 2012 on platelet-rich plasma or on its application in muscle and/or tendon injuries.

results: Platelet-rich plasma is effective in treating epicondylosis and patellar tendinopathies, but the same doesn't happen in chronic Achilles tendinopathies. In the rotator cuff, this application also does not seem to be very beneficial, just having some impact in reducing the pain and in the prevention of postoperative recurrence. In muscle injuries, the few studies found seem to confirm a positive effect of this therapy.

Discussion and Conclusion: It's possible that the different outcomes observed are due to the non-standardization of platelet-rich plasma preparation and application protocols. In future studies these parameters need to be standardized in order to maximize the therapeutic effect.

Key words:
Platelet-rich plasma, growth factors, tendinopathies, muscle injuries

INTRODUÇÃO

As lesões tendinosas são frequentes em adultos jovens e de meia-idade[1]. Segundo a literatura, tendinopatia é o termo usado para designar a tríade de dor, edema e disfunção[2-4], incluindo: tendinites, tendinoses e ruturas[5]. As tendinoses são muito frequentes nos desportistas recreativos[6, 7]; já as ruturas são comuns na alta competição, ocorrendo por traumatismo agudo ou em tendões cronicamente lesados[5, 8]. A hipovascularização dos tendões condiciona a sua lenta cicatrização[3, 7, 9, 10], dificultando o tratamento conservador.

As lesões musculares também são comuns em atletas[11, 12], podendo ser causadas por contusão, estiramento ou laceração[5, 13], sendo as duas primeiras as mais frequentes[12, 13]. A maioria é tratada conservadoramente[14] e recorrendo a anti-inflamatórios não esteroides após a fase aguda, embora estes fármacos possam prejudicar a cicatrização muscular[5, 13].

Da procura de novas opções de tratamento, que permitam um retorno precoce à atividade com menores taxas de recidiva, surgiu o interesse pela aplicação das terapias com fatores de crescimento[2, 4]. O Plasma Rico em Plaquetas (PRP) define-se como "uma fração do sangue autólogo, que possui uma concentração de plaquetas acima do valor normal"[4]. A maioria dos autores admite um valor de 1,000,000 plaquetas/µL como definição, correspondendo a uma concentração

2,5 a 8 vezes superior à fisiológica[6, 10, 12].

As primeiras descrições desta terapia remontam aos anos 90[4, 9, 15], sendo aplicada na Medicina Desportiva desde 2003[16].

Nas fases iniciais, a introdução de fatores de crescimento pode estimular a cicatrização fisiológica [9]. É bem conhecido o papel das plaquetas, através da libertação de grânulos alfa que contêm fatores de crescimento[17, 18]. Estas preparações são vantajosas por conterem moléculas com diferentes ações e em concentrações fisiológicas, mimetizando ao máximo a secreção normal[18-20]. As principais moléculas presentes no PRP e envolvidas na cicatrização são referidas na Quadro I.

A técnica de preparação do PRP implica a aspiração de sangue periférico, seguida de centrifugação[4, 9, 21]. Estão descritos diversos protocolos com diferenças na concentração de plaquetas[22], tipo de anticoagulantes[19], percentagem de leucócitos[9] e modo de ativação (com trombina, cálcio ou colagénio solúvel)[4, 19]. Após preparação, o PRP pode ser aplicado nas 8 horas seguintes[19]. A dose[19, 23], a duração da aplicação[19] e a idade[24, 25] podem influenciar o efeito terapêutico.

Na literatura surgem diferentes designações consoante o protocolo usado, contudo o produto final encaixa-se geralmente em um destes tipos: plasma rico em plaquetas, puro ou com leucócitos; fibrina rica em plaquetas, pura ou com leucócitos[12, 26, 27]. As matrizes de fibrina formam-se por polimerização do PRP, permitindo a libertação gradual dos fatores de crescimento[4, 7, 28] e a ancoragem de células[4].

O PRP pode ser aplicado por injeção ou como adjuvante à cirurgia[4, 21]. De acordo com as *Guidelines* da Associação Americana de Cirurgiões Ortopédicos[29], deve evitar-se o uso de anti-inflamatórios não esteroides 1-2 semanas antes e até 2 semanas após o tratamento[12, 21, 29]; e estão contraindicados os corticosteroides nas 2-3 semanas e os anticoagulantes nos 5 dias que precedem a injeção[29]. A maioria dos autores aconselha a injeção guiada por ecografia[4, 21, 29], na região intra ou peri-

Quadro I. Principais fatores de crescimento com relevância na cicatrização dos tecidos.

Fator	Efeito
PDGF**	Proliferação do tecido conjuntivo[3, 4, 17, 18, 20] Angiogénese[4, 14] Estimulação da síntese de outros fatores[18]
TGF-β1**	Síntese de colagénio/matriz extracelular e inibição da sua degradação[3, 4, 17] Supressão da proliferação celular; imunossupressão[17]
EGF**	Proliferação/diferenciação das células mesenquimatosas e epiteliais[4, 18] Potenciação de outros fatores de crescimento[18] Quimiotaxia, síntese de colagénio[17]
VEGF**	Angiogénese[3, 4, 17, 18, 20]
HGF†	Angiogénese; anti-fibrose[3, 17, 18, 20, 55]
IGF-1††	Quimiotaxia[18, 20] Crescimento/regeneração muscular[18, 20] Osteogénese[4, 17] Síntese proteica[4]
FGF**	Proliferação de fibroblastos, mioblastos, queratinócitos, condrócitos[17, 18] Angiogénese[17, 18]

PDGF - Fator de Crescimento derivado das Plaquetas; TGF-β1- Fator de crescimento transformador beta um; EGF- Fator de crescimento epidérmico; VEGF- Fator de crescimento endotelial vascular; HGF- Fator de crescimento hepático; IGF-1: Fator de crescimento insulínico tipo um; FGF- Fator de crescimento fibroblástico; ** - fonte: plaquetas; †- fonte: plasma; ††- fonte: plasma/fígado

lesional[4]. Após a intervenção, recomenda-se repouso, gelo, compressão e elevação, por 48 horas[4]; com início precoce de fisioterapia[12]. Caso existam sinais de inflamação local, história de neoplasias, alterações hematológicas, septicémia ou febre, o PRP está contraindicado[12, 21, 29].

Estão descritos os efeitos angiogénicos[4], mitogénicos[4], analgésicos[9], anti-inflamatórios, antibacterianos[4, 9, 20] e hemostáticos[9] do PRP. Também é reconhecido o seu papel na cicatrização de feridas[9]. Alguns dados sugerem também um efeito protetor sobre condrócitos[9, 25] e tenócitos[30]. Na Ortopedia é usado no tratamento de várias lesões musculosqueléticas[4, 20].

É consensual que o PRP é uma terapia segura, nunca tendo sido descritos efeitos sistémicos[4, 18, 31, 32]. Entre os efeitos adversos potenciais incluem-se fibrose, infeção e carcinogénese[4, 18]. A hemorragia, lesão dos tecidos e dor são complicações frequentes[12].

O estudo da aplicação clínica do PRP nas lesões musculares é ainda muito pouco desenvolvido. Nas lesões tendinosas a literatura é vasta em estudos animais e científicos, sendo questionável a sua extrapolação para os humanos[4, 18]. As lesões mais estudadas neste contexto são as tendinopatias rotulianas, aquilianas, da coifa dos rotadores e do cotovelo.

O objetivo desta revisão é avaliar a repercussão clínica e/ou imagiológica da aplicação de preparações ricas em fatores de crescimento no tratamento das tendinopatias mais estudadas nesta área, abordando também a sua aplicação nas lesões musculares. Adicionalmente pretendemos analisar os efeitos adversos e a influência de fatores externos, de modo a poder inferir sobre a eficácia deste método.

MÉTODOS

Procedeu-se à pesquisa de artigos utilizando a base de dados MEDLINE, via PubMed, usando como palavra-chave "*platelet-rich plasma*" isoladamente e em combinação com os termos "*tendinopathies*" e "*muscle injuries*". Numa segunda fase, as listas bibliográficas de todos os estudos incluídos foram manualmente revistas, sendo adicionados mais seis artigos. A pesquisa foi restrita a artigos em inglês, português e espanhol; e limitada entre 2006 e 2012, tendo-se incluído um artigo de 2004 pela sua relevância.

Foram encontrados 75 artigos sobre plasma rico em plaquetas ou sobre a sua aplicação nas lesões musculares e/ou tendinosas, dos quais (após leitura integral) apenas 62 foram incluídos.

RESULTADOS

Na maioria dos estudos, a análise dos resultados foi feita através de questionários de avaliação funcional e da imagiologia.

Lesões musculares

Foram incluídos quatro estudos de aplicação do PRP nas lesões musculares.

Um estudo piloto comparou a aplicação de múltiplas injeções (média de 5.4) de soro condicionado autólogo com injeções de Traumeel®+Actovegin® (média de 8.3), no tratamento de distensões musculares do membro inferior[13]. Os resultados favoreceram o grupo submetido ao soro condicionado autólogo, com um tempo de retorno à competição significativamente inferior (16.6 dias *versus* 22.3 dias no grupo controlo) e resolução imagiológica precoce do edema/hemorragia[13].

O tratamento da rotura aguda do adutor longo com três injeções semanais de PRP obteve alívio da dor, resolução imagiológica e retorno à competição sete dias após o final do tratamento [24]. O tratamento da distensão aguda do semimembranoso com uma injeção de PRP também se associou a bons resultados clínicos, funcionais e imagiológicos, após 17 dias[33].

Sánchez *et al* relataram a aplicação de PRP em futebolistas profissionais com lesões musculares, resultando em melhoria clínica e funcional em metade do tempo esperado, com resolução imagiológica total[34]. As roturas pequenas tiveram uma evolução favorável com uma única injeção; já nas roturas de média ou grande dimensão foram necessários dois ou

três tratamentos semanais[34].

Lesões tendinosas

O estudo da aplicação de PRP nas lesões tendinosas está bem documentado, tendo-se incluído 26 artigos.

Tendinopatias do Cotovelo

Foram encontrados seis estudos relativos à aplicação de PRP nas tendinopatias do cotovelo, todas elas de evolução crónica[35-40] (Quadro II).

Um estudo avaliou a capacidade angiogénica do PRP aos seis meses, revelando uma melhoria da morfologia do tendão e aumento da vascularização na região miotendinosa, embora não significativos[39].

Tendinopatias dos Rotadores da Coifa

Incluíram-se seis artigos relativamente à aplicação de PRP nas tendinopatias dos rotadores da coifa[41-46], sendo os resultados muito divergentes (Quadro III).

Existem também relatos de sucesso na aplicação de membranas de fibrina durante a reparação artroscópica de uma rotura do supraespinhoso[47] e na tendinite calcificante desse mesmo tendão[48].

Tendinopatias Aquilianas

Um total de seis estudos foram incluídos nos quais se aplicou PRP nas tendinopatias Aquilianas[49-54] (Quadro IV).

Apenas se observou um efeito benéfico do PRP em dois dos estudos: no tratamento das roturas do Aquiles[49] e nas tendinopatias crónicas[54].

Quadro II. Tendinopatias do cotovelo.

Referência	Tipo de estudo	Patologia	Grupo de Intervenção	Grupo de Controlo	Avaliação	Seguimento (meses)	Resultados grupo de intervenção (média)	Resultados: grupo de controlo (média)
Mishra et al(35)	Coorte	Epicondilose	1 Injeção PRP (n=15)	1 Injeção bupivacaína (n=5)	EVA¶¶ de dor Índice de performance da Mayo Clinic	25,6	Às 8 semanas: **Dor: redução de 60%** **Índice Mayo: melhoria de 52%** Final do seguimento: **Dor: redução de 93%**	Às 8 semanas§ **Dor: redução de 16%** **Índice Mayo: melhoria de 14%**
Peerbooms et al(36)	ECR	Epicondilose Lateral	1 Injeção PRP (n=51)	1 Injeção corticosteroide (n=49)	EVA de dor Índice de Incapacidade DASH‡	12	**Dor: redução de 63,9%** **DASH: redução de 66%**	**Dor: redução de 24%** **DASH: redução de 17,4%**
Gosens et al(37)	ECR	Epicondilose lateral	1 Injeção PRP (n=51)	1 Injeção corticosteroide (n=49)	EVA de dor Índice de Incapacidade DASH‡	26	**EVA: redução para 21.3** **Índice DASH: redução para 17.6**	**EVA ¶: redução para 42.4** **Índice DASH¶: redução para 36.5**
Creaney et al(38)	ECR	Tendinose do Cotovelo	2 Injeções PRP (n=80)	2 Injeções sangue autólogo (n=70)	Questionário PRTEE₴	6	**PRTEE: melhoria de 35.8 pontos****	**PRTEE: melhoria de 46.8 pontos****
Thanasas et al(40)	ECR	Epicondilose Lateral	1injeção PRP (n=14)	1 Injeção de sangue autólogo (n=14)	EVA de dor LES₴	6	Dor: redução de 70.8%‡‡ LES: melhoria de 33.3%	Dor: redução de 57.8%‡‡ LES- melhoria de 26.9%

ECR- Ensaio Clínico Randomizado; PRP- Plasma rico em plaquetas; ¶¶ EVA- Escalas visuais analógicas; ‡Índice DASH - Índice de Incapacidade do braço, ombro e mão; ₴ PRTEE-Patient-related tennis elbow evaluation; ₴ LES- Liverpool Elbow score;
§- às oito semanas, 60% do grupo controlo abandonou o estudo; **- a diferença entre grupos foi de 11, sendo que a diferença mínima para que haja significado clínico foi definida como 10, neste caso favorecendo o grupo submetido a injeções de sangue autólogo (resultados questionáveis pois uma maior percentagem de paciente deste grupo recorreu a cirurgia, sendo excluídos da análise) ; ¶- comparativamente à avaliação inicial não se encontraram diferenças significativas (p=0.438); ‡‡- às seis semanas observou-se uma diferença significativa na redução da dor, favorecendo o grupo submetido a PRP, essa diferença desapareceu aos 6 meses.
A **negrito** os valores de p que traduzem diferenças estatisticamente significativas (p<0.05).

Contrariando estes dados, há descrições da aplicação de múltiplas injeções de PRP no tratamento de roturas agudas do Aquiles, resultando em reparação acelerada do tendão confirmada clinica e imagiologicamente[8]. A aplicação de preparações ricas em fatores de crescimento no tratamento de complicações pós-cirúrgicas do Aquiles também obteve resultados funcionais satisfatórios[55].

Tendinopatias do Rotuliano

Incluíram-se quatro estudos com a aplicação do PRP nas tendinopatias rotulianas.

Dois ensaios clínicos avaliaram a aplicação de PRP na cicatrização das áreas dadoras de enxertos para reconstrução do ligamento cruzado anterior[56, 57]. Num deles, após seis meses, a administração de

Quadro III. Tendinopatias da coifa dos rotadores.

Referência	Tipo de estudo	Patologia	Grupo de Intervenção	Grupo de Controlo	Avaliação	Seguimento (meses)	Resultados grupo de intervenção (média)	Resultados: grupo de controlo (média)
Castricini *et al*[41]	ECR	Rotura crónica da coifa dos rotadores	Reparação artroscópica+ PRFM (n=43)	Reparação artroscópica (n=45)	Índice de Constant Integridade do tendão (por RM)	20.2	Constant: melhoria para 89 pontos Melhoria da estrutura do tendão	Constant: melhoria para 89.2 pontos Melhoria da estrutura do tendão
Rha *et al*[42]	ECR	Tendinose do supraespinhoso	2 Injeções PRP (n=20)	Microtenotomia percutânea (n=19)	Índice SPADI‡ Amplitude de movimentos	6	**SPADI: 17.7** Amplitude de movimentos†† **RI: 6.3°** **FL: 8.4°** RE: 6.9 ° Ab: 9 °	**SPADI: 29.5** Amplitude de movimentos†† **RI: 3.9°** **FL: 4.3°** RE: 4.6° Ab:5.4°
Jo *et al*[43]	Coorte	Rotura completa do tendão dos rotadores da coifa	Reparação artroscópica+ PRP (n=19)	Reparação artroscópica (n=23)	EVA de dor Amplitude de movimentos Satisfação global Ressonância Magnética Força Índices funcionais (Sistema de pontuação da ASES₴, Constant, Sistema de pontuação da UCLA, DASH‡‡, SST??, SPADI)	19.7	Dor: diminuição gradual Melhoria da amplitude de movimentos, exceto na RE Satisfação:89% Taxa de recidiva da rotura: 26.7% Aumento global da força, exceto no infraespinhoso ASES: 87.61 Constant: 79.12 UCLA: 31.78 DASH: 13.19 SST: 9.83 SPADI: 12.03	Dor: diminuição gradual Melhoria da Abdução e da flexão anterior; sem melhorias na RE e RI Satisfação:91% Taxa de recidiva da rotura: 41.2% Aumento global da força, exceto no infraespinhoso ASES: 89.92 Constant: 82 UCLA:30.83 DASH: 8.48 SST: 10.57 SPADI:10.08
Randelli et al [44]	Piloto prospetivo	Rotura completa da coifa dos rotadores	Reparação artroscópica +PRP (n=14)	_	EVA de dor Índice de Constant Sistema de pontuação da UCLA	24	Dor: redução de 5.31 para 1.00** Constant: melhoria de 54.62 para 85.23** UCLA: melhoria de 16.54 para 32.92**	_
Barber et al[45]	Casos e controlos	Rotura completa de 1 ou 2 tendões da coifa dos rotadores	Reparação artroscópica + sutura de 2 PRFM (n=20)	Reparação artroscópica (n=20)	Ressonância Magnética Índice de Rowe Sistema de Pontuação da ASES SANE¥ SST Índice de Constant	31	**Persistência da rutura: 30%** **Rowe: 94.9** ASES: 95.7 SANE: 94.5 SST: 11.3 Constant: 88.1	**Persistência da rutura: 60%** **Rowe: 84.8** ASES: 94.7 SANE: 93.7 SST: 11.4 Constant: 84.7

ECR- Ensaio Clínico Randomizado; PRP- Plasma rico em plaquetas; RM- Ressonância Magnética; PRFM- Matriz de fibrina rica em plaquetas; EVA- Escala Visual Analógica; ‡‡Índice DASH - Índice de Incapacidade do braço, ombro e mão; ‡SPADI - Índice de Dor e Incapacidade no Ombro; ₴Sistema de pontuação da Sociedade Americana de Cirurgia do Ombro e Cotovelo (ASES); UCLA – University of California Los Angeles;₴₴SST- Teste simples do ombro; ¥SANE - Avaliação numérica única; Amplitude de movimentos: RE – Rotação externa; RI- Rotação interna; ¶-PRP mostrou-se superior à microtenomia a partir das 6 semanas e até ao final do seguimento (p<0.05); †† - melhorias em graus. **- diferenças estatisticamente significativas: p≤0.001. A **negrito** os valores de p que traduzem diferenças estatisticamente significativas (p<0.05).

PRP resultou em menor área de tendão não regenerada e menos dor, comparativamente aos controlos[56]. No outro estudo, aos 12 meses apenas a avaliação funcional se mostrou significativamente superior no grupo submetido ao PRP[57].

Dois estudos testaram o tratamento da tendinose rotuliana com três injeções quinzenais de PRP[58, 59]. Aos seis meses, verificou-se uma melhoria significativa do estado de saúde e da atividade física, com retorno ao desporto dois meses após o final do tratamento[58]. Comparando a aplicação de PRP com a fisioterapia, observou-se apenas uma vantagem significativa do PRP no nível de atividade desportiva[59].

Quadro IV. Tendinopatias Aquilianas.

Referência	Tipo de estudo	Patologia	Grupo de Intervenção	Grupo de Controlo	Avaliação	Seguimento (meses)	Resultados grupo de intervenção (média)	Resultados: grupo de controlo (média)
Sánchez *et al* [49]	Casos e controlos	Rotura completa do Aquiles	Cirurgia + PRP (n=6)	Cirurgia (n=6)	Tempo até recuperação total (amplitude total de movimentos) corrida e treino Ecografia	32 (50 para controlos)	**Amplitude total de movimentos: 7 semanas Corrida: 11 semanas Treino: 14 semanas Área seccional transversa: aumento de 298%**	**Amplitude total de movimentos: 11 semanas Corrida: 18 semanas Treino: 21 semanas Área seccional transversa: aumento de 499%**
de Vos *et al* [50]	ECR	Tendinose Aquiliana	1 injecção PRP (n=29)	1 injecção salina (n=27)	Questionário VISA-A Satisfação Retorno ao desporto	6	VISA-A melhoria de 21.7 pontos Satisfação: 56% Retorno ao desporto: 78%	VISA-A melhoria de 20.5 pontos Satisfação: 63% Retorno ao desporto: 67%
de Vos *et al* [51]	ECR	Tendinose Aquiliana	1 injecção PRP (n=27)	1 injecção salina (n=27)	Ecografia	6	Melhoria da estrutura tendinosa Neovascularização Sem diferença relativamente ao basal	Melhoria da estrutura tendinosa Neovascularização Sem diferença relativamente ao basal
de Jonge *et al*[52]	ECR	Tendinose Aquiliana	1 injeção PRP (n=27)	1 injecção salina (n=27)	Questionário VISA-A Satisfação Retorno ao desporto Ecografia	12	VISA-A melhoria de 31.6 pontos Satisfação: 59,3% Retorno ao desporto: 56.5% Melhoria da estrutura tendinosa 7.2%	VISA-A melhoria de 25 pontos Satisfação: 59,3% Retorno ao desporto: 41.7% Melhoria da estrutura tendinosa 8.4%
Schepull *et al*[53]	ECR	Rutura aguda do Aquiles	Cirurgia+ injecção de PRP (n=16)	Cirurgia (n=14)	Elasticidade Índice de elevação do calcanhar Questionário ATRS Amplitude de movimentos	12	Elasticidade 239 Índice de elevação do calcanhar: 69 **ATRS : 78†** **FP: 8°** FD:3°	Elasticidade 237 Índice de elevação do calcanhar: 67 **ATRS: 89†** **FP: 3.5°** FD:2,5º
López-Gavito *et al*[24]	Prospetivo analítico	Tendinose aquiliana e/ou fasceite plantar crónica	1 injecção PRP (n=12)	-	EVA de dor Escala AOFAS	4	Dor: melhoria de 9 para 2 pontos Escala AOFAS: melhoria de 39 para 97 pontos	-

ECR- Ensaio Clínico Randomizado; PRP- Plasma rico em plaquetas; PRFM - Matriz de fibrina rica em plaquetas; ‡VISA-A- Victorian Institute of Sports Assesment-Achilles; ¥ ATRS- Achilles tendon Total Rupture Score; ₴AOFAS - American Orthopaedic Foot and Ankle Society; †-ATRS inferior equivale a uma função significativamente inferior no grupo tratado com PRP; Amplitude de movimentos: FP- Flexão plantar; FD- flexão dorsal.
A **negrito** os valores de p que traduzem diferenças estatisticamente significativas.

Complicações

Em 14 dos estudos nenhuma reação adversa foi reportada[8, 13, 24, 33, 43, 44, 46, 47, 49, 50, 52, 56, 57, 59]. Nos restantes foram apenas descritas reações inflamatórias localizadas: dor moderada (duração entre um dia e quatro semanas)[36, 37, 40, 42, 58]; dor associada a rigidez[58]; síndrome dolorosa regional complexa (tardia)[54] e infeção profunda[53].

DISCUSSÃO

Com exceção das tendinopatias do cotovelo, em geral, os estudos de maior qualidade têm resultados menos animadores. O PRP parece mais eficaz no tratamento das epicondiloses, com resultados insatisfatórios nas tendinopatias Aquilianas.

Alguns autores explicam estas divergências alegando que existem diferenças entre os mecanismos de reparação dos tendões associados ao suporte do peso e dos não sujeitos a essa carga[2, 6, 16] e entre os tendões sinoviais e extrassinoviais[60]. A concentração de plaquetas parece também ser um fator determinante, sendo o benefício clínico atingido com aumentos de cerca de quatro vezes na sua concentração[10]; aumentos superiores podem ter um efeito inibitório, enquanto as concentrações inferiores são subterapêuticas[9]. Contudo, um estudo recente reportou ausência de efeitos inibitórios com concentrações 50 vezes superiores às fisiológicas[61], permanecendo desconhecida a concentração ótima de plaquetas[23]. A percentagem de leucócitos é também um tema controverso, com a maioria dos autores a favor da sua exclusão[9, 17, 20, 21, 45], embora alguns defendam o seu papel antimicrobiano [4, 27, 28] e anti-inflamatório[25, 27]. Os anestésicos locais podem também influenciar os resultados[4].

Na maioria das tendinopatias os fenómenos inflamatórios são mínimos ou ausentes, nem sempre se justificando o tratamento com anti-inflamatórios[50]. Os corticosteroides (outrora o *gold-standard* da terapia) têm bons resultados a curto prazo, mas a longo prazo aumentam o risco de rotura[1, 30]. A abordagem atual passa pelos programas de treino excêntrico, obtendo-se resultados satisfatórios[2, 50].

A aplicação do PRP foi bem-sucedida nas epicondiloses, com melhorias clínicas e funcionais significativas a longo prazo; mostrando-se superiores aos anestésicos locais[35] e aos corticosteroides[36, 37] e equivalentes ao sangue autólogo[38, 40]. A superioridade dos corticosteroides manteve-se até às 12 semanas, sendo o PRP superior a longo prazo[36, 37]. Considerando a relação custo-eficácia, é provável que a injeção de PRP não seja adequada a curto prazo[36].

Nas tendinopatias da coifa dos rotadores os resultados divergem. Como adjuvante à artroscopia, a aplicação de PRP resultou em melhoria funcional e clínica[41, 43-47]. Contudo apenas quatro destes estudos compararam estes resultados com a artroscopia isolada, não evidenciando diferenças na maioria dos parâmetros avaliados[41, 43, 45, 46]. Num destes estudos, a aplicação de matrizes de fibrina associou-se a menor taxa de recidivas de rotura[45]; noutro ensaio clínico o PRP mostrou-se clinicamente vantajoso somente nos primeiros seis meses, não existindo diferenças após dois anos [46]. De acordo com estes resultados, o uso de PRP como adjuvante à artroscopia não parece ter qualquer impacto[41, 43]. No tratamento da omalgia crónica, as injeções de PRP foram eficazes[42].

Relativamente às tendinopatias aquilianas, a aplicação de PRP nas lesões agudas associa-se a cicatrização acelerada com recuperação funcional precoce[8, 49]. Nas tendinopatias crónicas, a maioria dos estudos não encontrou qualquer benefício a curto ou longo prazo[50-53]; um deles sugerindo uma diminuição funcional após o tratamento com PRP[53]. Apenas um estudo obteve bons resultados, porém é um estudo não comparativo[54].

Nas tendinopatias rotulianas, embora os dados da literatura sejam insuficientes, os resultados dos estudos até agora realizados são encorajadores[58, 59].

Apesar da escassez de informação relativamente ao uso de PRP no músculo, a sua aplicação nas lesões agudas obteve bons resultados em todos os estudos encontrados, com recuperação acelerada (entre 7 e 17 dias)[13, 24, 33]. A dimensão das lesões pode determinar o protocolo de tratamento, com as roturas maiores necessitando de múltiplas injeções[34].

O *timing* de injeção do PRP pode ser importante no tratamento das lesões agudas. No músculo, a aplicação entre o primeiro e o terceiro dias pós-lesionais traduziu-se por uma recuperação funcional acelerada[13, 33]. Nas lesões agudas do tendão Aquiliano, a administração de PRP nos primeiros cinco dias obteve resultados desanimadores comparativamente aos controlos[53]. Já o tratamento nas primeiras duas semanas demonstrou um efeito muito superior ao grupo controlo[49]; bem como a administração após os primeiros seis dias, à qual se associou uma recuperação acelerada[8]. Continua por esclarecer se a aplicação destas terapias é igualmente eficaz no período agudo ou se é mais vantajosa após esta fase.

A fenestração dos tendões antes da injeção pode ter um efeito positivo na cicatrização[12, 42], tendo sido usada por seis estudos[36, 37, 39, 44, 58, 59]. Rha *et al* compararam a aplicação de PRP com a microtenotomia percutânea nas tendinopatias do supraespinhoso, verificando eficácia por parte de ambas as técnicas, com superioridade do PRP no alívio sintomático e na recuperação funcional[42]. Esta técnica pode ter um efeito sinergístico ao PRP e ser um fator de confusão na avaliação dos resultados.

Sabe-se que a estimulação mecânica também potencia a reparação tendinosa[62]. Segundo Virchenko *et al*, a carga mecânica e o PRP aceleram a cicatrização, atuando de modo independente[62]. Assim, os fatores de crescimento atuam numa fase inicial, sendo posteriormente necessário o aumento da carga mecânica para a recuperação total[62].

O PRP pode ser uma opção nas lesões refratárias aos tratamentos conservadores, evitando-se procedimentos mais invasivos[60]. Devido aos resultados divergentes não existem recomendações específicas sobre a sua aplicação. O Comité Olímpico Internacional aconselha a sua utilização cautelosa, até que surjam novas evidências[15].

CONCLUSÃO

É possível que os diferentes resultados observados se devam à não uniformização dos protocolos de preparação e aplicação. Em estudos futuros é necessário padronizar alguns parâmetros: o volume, o tipo de preparação, o número de injeções, o *timing* e duração do tratamento e os protocolos pós-injeção, de modo a maximizar o seu efeito.

Segundo as evidências atuais, a aplicação de PRP é eficaz nas epicondiloses; sem benefício nas tendinopatias aquilianas crónicas. Nas tendinopatias da coifa dos rotadores os resultados divergem. Relativamente às lesões musculares e rotulianas, apesar da literatura ser insuficiente, parece existir um efeito clínico e imagiológico positivo do PRP.

Os fatores de crescimento constituem uma família heterogénea possuindo diversas funções, algumas das quais antagónicas. No futuro poderá ponderar-se a terapia dirigida à lesão, escolhendo, purificando e conjugando os fatores de crescimento, de acordo com as funções que pretendemos potencializar face às necessidades dos tecidos alvo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. Lancet. 2010;376(9754):1751-67.
2. de Vos RJ, van Veldhoven PL, Moen MH, Weir A, Tol JL, Maffulli N. Autologous growth fator injections in chronic tendinopathy: a systematic review. Br Med Bull. 2010;95:63-77.
3. Sanchez 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.
4. Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, Anitua E, Bachl N, Devilee R, et al. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. Br J Sports Med. 2010;44(15):1072-81.
5. Mishra A, Woodall J, Jr., Vieira A. Treatment of tendon and muscle using platelet-rich plasma. Clin Sports Med. 2009;28(1):113-25.
6. Hayter CL, Adler RS. Injuries of the elbow and the current treatment of tendon disease. AJR Am J Roentgenol. 2012;199(3):546-57.
7. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Zalduendo M, de la Fuente M, Orive G, et al. Autologous fibrin matrices: a potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities. J Biomed Mater Res A. 2006;77(2):285-93.
8. Filardo G, Presti ML, Kon E, Marcacci M. Nonoperative biological treatment approach for partial Achilles tendon lesion. Orthopedics. 2010;33(2):120-3.
9. 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.
10. Cole BJ, Seroyer ST, Filardo G, Bajaj S, Fortier LA. Platelet-rich plasma: where are we now and where are we going? Sports Health. 2010;2(3):203-10.
11. Garcia VV, Duhrkop DC, Seijas R, Ares O, Cugat R. Surgical treatment of proximal ruptures of the rectus femoris in professional soccer players. Arch Orthop Trauma Surg. 2012;132(3):329-33.
12. Lee KS, Wilson JJ, Rabago DP, Baer GS, Jacobson JA, Borrero CG. Musculoskeletal applications of platelet-rich plasma: fad or future? AJR Am J Roentgenol. 2011;196(3):628-36.
13. Wright-Carpenter T, Klein P, Schaferhoff P, Appell HJ, Mir LM, Wehling P. Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: a pilot study on sportsmen with muscle strains. Int J Sports Med. 2004;25(8):588-93.
14. 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.
15. Engebretsen L, Steffen K. To PRP or not? Br J Sports Med. 2010;44(15):1071.
16. Maffulli N, Del Buono A. Platelet plasma rich products in musculoskeletal medicine: any evidence? Surgeon. 2012;10(3):148-50.
17. Cugat R, Garcia-Balletbo M. Growth factors - A brief review. European Musculoskeletal Review. 2010;5(2):32-5.
18. Creaney L, Hamilton B. Growth fator delivery methods in the management of sports injuries: the state of play. Br J Sports Med. 2008;42(5):314-20.
19. Alsousou J, Ali A, Willett K, Harrison P. The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration. Platelets. 2012.
20. Anitua E, Sanchez M, Orive G, Andia I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. Biomaterials. 2007;28(31):4551-60.
21. Mei-Dan O, Carmont MR. The role of platelet-rich plasma in rotator cuff repair. Sports Med Arthrosc. 2011;19(3):244-50.
22. Del Buono A, Papalia R, Denaro V, Maccauro G, Maffulli N. Platelet rich plasma and tendinopathy: state of the art. Int J Immunopathol Pharmacol. 2011;24(1 Suppl 2):79-83.
23. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowaniec DM, Dugdale EM, Hansen D, Cote MP, et al. The positive effects of different platelet-rich plasma methods on human muscle, bone, and tendon cells. Am J Sports Med. 2012;40(8):1742-9.
24. Loo WL, Lee DY, Soon MY. Plasma rich in growth factors to treat adductor longus tear. Ann Acad Med Singapore. 2009;38(8):733-4.
25. Andia I, Sanchez M, Maffulli N. Joint pathology and platelet-rich plasma therapies. Expert Opin Biol Ther. 2012;12(1):7-22.
26. van Sterkenburg MN, van Dijk CN. Injection treatment for chronic midportion Achilles tendinopathy: do we need that many alternatives? Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2011;19(4):513-5.
27. 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):158-67.
28. Everts PA, Overdevest EP, Jakimowicz JJ, Oosterbos CJ, Schonberger JP, Knape JT, et al. The use of autologous platelet-leukocyte gels to enhance the healing process in surgery, a review. Surg Endosc. 2007;21(11):2063-8.
29. AAOS.org. Practical guidelines for using PRP in the orthopaedic office. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; Sep 2010 [cited 2012 10 Sep]; Available from: http://www.aaos.org/news/aaosnow/sep10/clinical3.asp.
30. Muto T, Kokubu T, Mifune Y, Sakata R, Nagura I, Nishimoto H, et al. Platelet-rich plasma protects rotator cuff-derived cells from the deleterious effects of triamcinolone acetonide. J Orthop Res. 2012.

31. Anitua E, Sanchez M. We cannot take oranges for apples in the field of platelet-rich plasma products. Scand J Med Sci Sports. 2012;22(2):147-8.
32. 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.
33. Hamilton B, Knez W, Eirale C, Chalabi H. Platelet enriched plasma for acute muscle injury. Ata Orthop Belg. 2010;76(4):443-8.
34. Andia I, Sanchez M, Maffulli N. Platelet rich plasma therapies for sports muscle injuries: any evidence behind clinical practice? Expert Opin Biol Ther. 2011;11(4):509-18.
35. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. Am J Sports Med. 2006;34(11):1774-8.
36. 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):255-62.
37. Gosens T, Peerbooms JC, van Laar W, den Oudsten BL. 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(6):1200-8.
38. Creaney L, Wallace A, Curtis M, Connell D. Growth fator-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):966-71.
39. Chaudhury S, de La Lama M, Adler RS, Gulotta LV, Skonieczki B, Chang A, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of lateral epicondylitis: sonographic assessment of tendon morphology and vascularity (pilot study). Skeletal Radiol. 2012.
40. Thanasas 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(10):2130-4.
41. Castricini R, Longo UG, De Benedetto M, Panfoli N, Pirani P, Zini R, et al. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. Am J Sports Med. 2011;39(2):258-65.
42. Rha DW, Park GY, Kim YK, Kim MT, Lee SC. Comparison of the therapeutic effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and dry needling in rotator cuff disease: a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2012.
43. Jo CH, Kim JE, Yoon KS, Lee JH, Kang SB, Han HS, et al. Does platelet-rich plasma accelerate recovery after rotator cuff repair? A prospective cohort study. Am J Sports Med. 2011;39(10):2082-90.
44. Randelli PS, Arrigoni P, Cabitza P, Volpi P, Maffulli N. Autologous platelet rich plasma for arthroscopic rotator cuff repair. A pilot study. Disabil Rehabil. 2008;30(20-22):1584-9.
45. Barber FA, Hrnack SA, Snyder SJ, Hapa O. Rotator cuff repair healing influenced by platelet-rich plasma construct augmentation. Arthroscopy. 2011;27(8):1029-35.
46. 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 Elbow Surg. 2011;20(4):518-28.
47. Maniscalco P, Gambera D, Lunati A, Vox G, Fossombroni V, Beretta R, et al. The "Cascade" membrane: a new PRP device for tendon ruptures. Description and case report on rotator cuff tendon. Ata Biomed. 2008;79(3):223-6.
48. Seijas R, Ares O, Alvarez P, Cusco X, Garcia-Balletbo M, Cugat R. Platelet-rich plasma for calcific tendinitis of the shoulder: a case report. J Orthop Surg (Hong Kong). 2012;20(1):126-30.
49. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Andia I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. Am J Sports Med. 2007;35(2):245-51.
50. de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;303(2):144-9.
51. de Vos RJ, Weir A, Tol JL, Verhaar JA, Weinans H, van Schie HT. No effects of PRP on ultrasonographic tendon structure and neovascularisation in chronic midportion Achilles tendinopathy. Br J Sports Med. 2011;45(5):387-92.
52. de Jonge S, de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, et al. One-year follow-up of platelet-rich plasma treatment in chronic Achilles tendinopathy: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Am J Sports Med. 2011;39(8):1623-9.
53. Schepull T, Kvist J, Norrman H, Trinks M, Berlin G, Aspenberg P. Autologous platelets have no effect on the healing of human achilles tendon ruptures: a randomized single-blind study. Am J Sports Med. 2011;39(1):38-47.
54. Lopez-Gavito E, Gomez-Carlin LA, Parra-Tellez P, Vazquez-Escamilla J. [Platelet-rich plasma for managing calcaneus tendon tendinopathy and plantar fasciitis]. Ata Ortop Mex. 2011;25(6):380-5.
55. Sanchez M, Anitua E, Cole A, Da Silva A, Azofra J, Andia I. Management of post-surgical Achilles tendon complications with a preparation rich in growth factors: A study of two-cases. Injury Extra. 2009;40(1):11-5.
56. de Almeida AM, Demange MK, Sobrado MF, Rodrigues MB, Pedrinelli A, Hernandez AJ. Patellar tendon healing with platelet-rich plasma: a prospective randomized controlled trial. Am J Sports Med. 2012;40(6):1282-8.

57. Cervellin M, de Girolamo L, Bait C, Denti M, Volpi P. Autologous platelet-rich plasma gel to reduce donor-site morbidity after patellar tendon graft harvesting for anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized, controlled clinical study. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012;20(1):114-20.

58. Kon E, Filardo G, Delcogliano M, Presti ML, Russo A, Bondi A, et al. Platelet-rich plasma: new clinical application: a pilot study for treatment of jumper's knee. Injury. 2009;40(6):598-603.

59. 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.

60. 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.

61. Jo CH, Kim JE, Yoon KS, Shin S. Platelet-rich plasma stimulates cell proliferation and enhances matrix gene expression and synthesis in tenocytes from human rotator cuff tendons with degenerative tears. Am J Sports Med. 2012;40(5):1035-45.

62. Virchenko O, Aspenberg P. How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? Interplay between early regeneration and mechanical stimulation. Ata Orthop. 2006;77(5):806-12.

Texto em conformidade com as regras do novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, convertido pelo programa Lince (© 2010 - ILTEC).