

Utilização de plaquetas e de produtos derivados de plaquetas humanas em terapias avançadas

Use of platelets and human platelet-derived products in advanced therapies

Marcus Vinicius Telles Teixeira*

Esther Rieko Takamori

Karla Menezes

Rosana Bizon Vieira Carias

Radovan Borojevic

RESUMO

Introdução: As plaquetas têm um papel central no processo da resposta tecidual à injúria, atuando na hemostasia primária e na coagulação, e liberando de maneira coordenada as moléculas bioativas importantes para a angiogênese e para a regeneração tecidual. O uso clínico não transfusional de produtos derivados de plaquetas, como o Plasma Rico em Plaquetas (PRP), baseia-se na sua habilidade de maximizar o processo de regeneração celular, em lesões com dificuldades de reparo natural. **Objetivo:** Esta revisão aborda as características e potencialidades do uso clínico de plaquetas e seus derivados e discute seu arcabouço legislativo no contexto brasileiro. **Método:** Foram consultadas as bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde, páginas eletrônicas da Anvisa e do ministério da Saúde, entre setembro 2017 e janeiro de 2018. **Resultados:** O PRP é produto derivado de plaquetas que não pode ser quimicamente definido, e o seu uso clínico aqui discutido não é ortólogo. **Conclusões:** Dessa maneira, podemos considerar a aplicação do PRP como uma Terapia Celular Avançada, sendo fundamental padronizar protocolos, estabelecer critérios de controle de qualidade (rastreadibilidade, eficácia e fármaco-vigilância), tornando seu uso devidamente controlado pelos órgãos competentes, com maior segurança na sua utilização.

PALAVRAS-CHAVE: Plaquetas; Plasma Rico em Plaquetas; Regeneração; Medicina Regenerativa

ABSTRACT

Introduction: Platelets have a central role in the tissue response to injury, in hemostasis and clot formation. They also release rapidly and in orchestrated order bioactive molecules, important for angiogenesis and for tissue regeneration. Non-transfusional clinical use of platelet-derived products, such as Platelet Rich Plasma (PRP), is based on their ability to maximize cellular regeneration in lesions that have repair difficulties. **Objectives:** This review addresses the characteristics and the potential clinical use of platelets and their derivatives and discusses the legislative framework of their use in the Brazilian context. **Method:** The databases of PubMed, Brazilian Virtual Health Library, electronic pages of Anvisa and the Brazilian Ministry of Health were consulted between September 2017 and January 2018. **Results:** PRP is a platelet-derived product that cannot be chemically defined, and its proposed clinical uses are not orthologous applications. **Conclusions:** We can thus consider that the applications of PRP are Advanced Cell Therapies. Therefore, it is mandatory to standardize protocols and establish quality control criteria - such as traceability, efficacy and pharmacovigilance - so that their use can be properly controlled by the competent regulatory organs, guaranteeing safety in their use.

KEYWORDS: Blood Platelet; Platelet-Rich Plasma; Regeneration; Regenerative Medicine

Faculdade de Medicina de
Petrópolis/FASE, Petrópolis RJ, Brasil

* E-mail: mtellesteixeira@gmail.com

Recebido: 12 out 2017

Aprovado: 29 jan 2018



INTRODUÇÃO

Plaquetas são corpúsculos celulares sem núcleo, circulantes no sangue, derivadas dos megacariócitos da medula óssea. Estima-se que 70% das plaquetas estejam presentes no fluxo sanguíneo e 30% no baço, tendo uma vida útil média de 10 dias. As plaquetas têm um papel central no processo da resposta tecidual à injúria, atuando em todas as suas etapas: coagulação, inflamação, remodelamento e cicatrização. Embora as plaquetas circulantes possuam morfologia discoide simples, elas apresentam uma complexa estrutura de grânulos, canais e organelas capazes de liberar rápida e orquestradamente moléculas bioativas, importantes nos processos da resposta a injúrias e cicatrização. Sua membrana celular é altamente rica em glicoproteínas e receptores de transdução de sinais moleculares, o que possibilita a comunicação e interação com diversas moléculas e células¹.

Origem das plaquetas

As plaquetas (trombócitos) formam-se através da fragmentação citoplasmática de megacariócitos na corrente sanguínea. Ainda na medula óssea, as células-tronco hematopoiéticas (hemocitoblastos) sofrem processos de proliferação e diferenciação celular que dão origem a todos os precursores das células sanguíneas circulantes². A partir das células progenitoras mieloides, derivadas dos hemocitoblastos, originam-se granulócitos, eritrócitos, megacariócitos, monócitos e outras células mieloides.

Em resposta às citocinas, principalmente a trombopoetina, o progenitor mielóide diferencia-se no nicho medular em células altamente proliferativas, diploides denominadas megacarioblastos. Estes iniciam um processo de duplicação endomitótica, no qual ocorre um aumento do volume citoplasmático e o número de núcleos e organelas, porém sem divisão celular. Nesta condição, a célula poliploide (promegacariócito) torna-se altamente granulada com um tamanho de 5 a 10 vezes maior que uma célula comum (< 50-100 microns de diâmetro). Estas células contêm múltiplos núcleos, altos níveis de RNA, ribossomos proeminentes, rico retículo endoplasmático rugoso, peroxidase plaquetária, além de grânulos alfa, grânulos densos e membrana de demarcação primária. O megacariócito, agora maduro, forma nos vasos sinusoides venosos projeções citoplasmáticas protoplaquetárias que darão origem às plaquetas circulantes³ (Figura 1).

Medula Óssea

Produção e liberação das plaquetas

Profundas modificações estruturais do citoesqueleto de megacariócitos são necessárias para a produção das plaquetas. Uma extensa demarcação interna do citoplasma dos megacariócitos maduros serve de reservatório para a formação das plaquetas em extensões

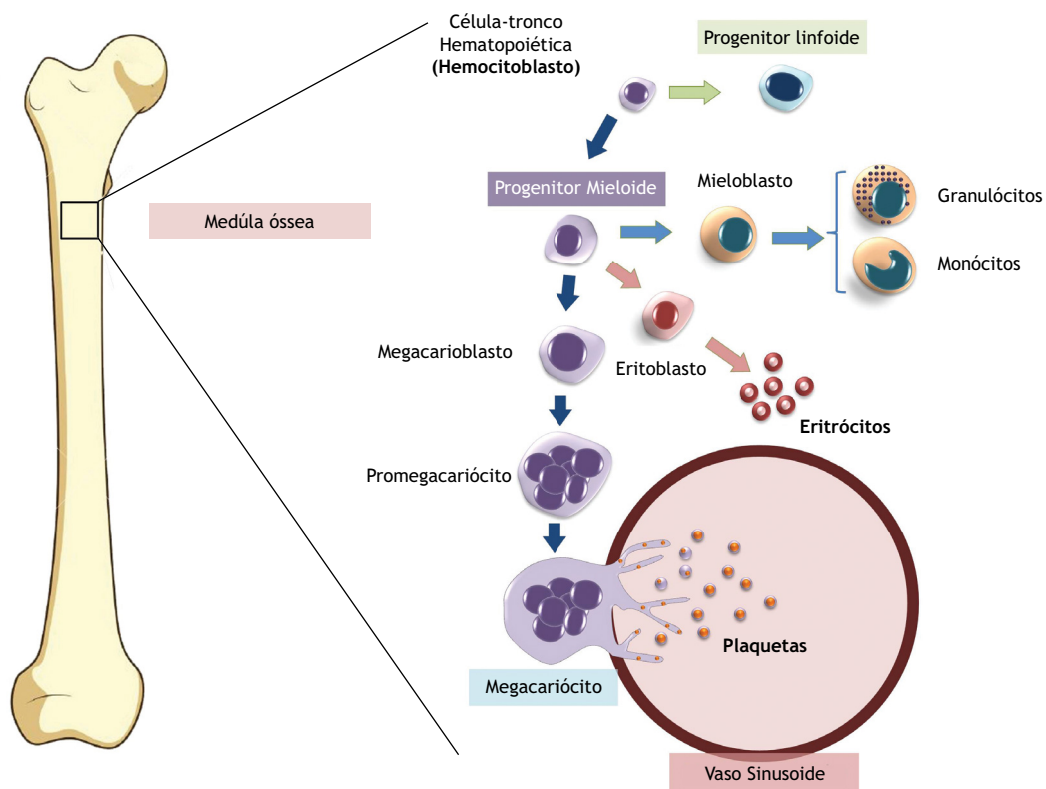


Figura. Resumo da gênese dos megacariócitos e liberação de plaquetas. Na medula óssea, as células-tronco hematopoiéticas diferenciam-se em progenitores mieloides. Estes progenitores, sofrem diferenciações em megacarioblastos, e esses, posteriormente, em megacariócitos. Por fim, megacariócitos maduros lançam projeções protoplaquetárias para dentro do vaso sinusoide, dentro do qual as plaquetas são liberadas na corrente sanguínea.



denominadas projeções protoplaquetárias. Enquanto algumas proteínas plaquetárias, como o Fator de Von Willebrand e receptores de fibrinogênio, são formadas na membrana dos megacariócitos, parte das organelas e proteínas empacotadas nos grânulos migram do citoplasma para os prolongamentos protoplaquetários^{2,3}.

Atualmente são aceitos dois modelos que explicam a formação das plaquetas. No primeiro, a liberação das plaquetas dá-se por brotamento das pontas das projeções protoplaquetárias, como linhas de montagem. Assim, as projeções protoplaquetárias avançam pelos espaços sinusoidais e por onde se separam em plaquetas individuais com ajuda do fluxo sanguíneo. No segundo modelo, territórios pré-formados com as membranas internas dos megacariócitos demarcam as plaquetas já empacotadas ainda dentro do citoplasma. Assim elas são liberadas pela fragmentação direta do citoplasma nas projeções protoplaquetárias².

Função primária das plaquetas

A função primária das plaquetas é desencadear um conjunto de respostas a uma lesão vascular, com o objetivo de salvaguardar a integridade dos vasos sanguíneos, exercendo um papel central no processo de contenção urgente do extravasamento sanguíneo (hemostase). As plaquetas circulam dentro dos vasos em contato ocasional com as paredes vasculares. O endotélio que cobre as paredes normais é contínuo, coberto por glicoproteínas que impedem a aderência das plaquetas, mantendo-as em circulação livre. Uma lesão aguda do endotélio causa a exposição do colágeno subendotelial, extremamente aderente para as plaquetas⁴. Tal aderência dá-se através da ligação do Fator de Von Willebrand, associado com o colágeno subendotelial, no seu ligante na membrana de superfície das plaquetas. Isto promove imediatamente a adesão e a ativação das plaquetas, seguida pela mobilização local de mais plaquetas circulantes. A liberação na circulação do Fator Tecidual pela camada subendotelial promove também a rápida formação do coágulo pela ativação da cascata de trombina, a quebra do fibrinogênio e a formação da rede de fibrina (via extrínseca de coagulação). Forma-se assim o tampão plaquetário (trombo) com a função da hemostasia primária⁵.

Durante sua ativação, as plaquetas secretam diversas substâncias importantes para a manutenção do trombo e para o início do processo de inflamação tecidual. Dos grânulos-alfa são liberados principalmente: fator plaquetário IV, fatores de coagulação e inibidor do ativador plasminogênio e fator de Von Willebrand. Acompanham as proteínas adesivas, trombospondina e vitronectina, que captam e ativam novas plaquetas da circulação para o coágulo em formação. Dos grânulos densos são liberados ATP, ADP e cálcio. A agregação plaquetária também induz as sinalizações intracelulares envolvidas em respostas celulares, como a produção de serotonina, ADP e TXA₂ amplificando as respostas plaquetárias. Outras citocinas liberadas pelos grânulos alfa atuam na sinalização pró-inflamatória, guiando a ativação e diferenciação de monócitos, e adesão de neutrófilos.

Função secundária das plaquetas

No contexto tardio e crônico, as plaquetas estão envolvidas nos processos de recrutamento de células imunitárias, na formação

de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e no processo de remodelamento e regeneração tecidual. As plaquetas ativadas liberam uma plethora de fatores estimuladores do metabolismo e da proliferação, tanto das células residentes quanto das mobilizadas da circulação sanguínea. Esses fatores são conhecidos como “fatores de crescimento celular”, destinados a promover o reparo e regeneração dos tecidos lesionados.

Enquanto a ativação da coagulação e formação da rede de fibrina é rápida e de curta duração, a produção de fatores de crescimento é longa, mantida pelos fatores inflamatórios, e pela ativação em cascata de plaquetas mobilizadas da circulação. Os fatores produzidos associam-se à rede de fibrina, colágeno e glicoproteínas da matriz extracelular, mantendo este processo de regeneração a longo prazo. Enquanto os fatores pró-inflamatórios iniciam o processo de inflamação local, seguem-se as ações dos fatores plaquetários neoangiogênicos, que estimulam a proliferação do endotélio e formação de novos vasos capilares. Além da alimentação e oxigenação dos tecidos, as redes vasculares garantem o suprimento das células progenitoras circulantes que permeiam fluidos biológicos. Os fatores estabilizadores dos vasos mobilizam os pericitos (células progenitoras residentes que migram pelo lado abluminal das paredes vasculares) e induzem a proliferação das células murais dos vasos maiores. Por fim, os fatores de crescimento envolvidos com a proliferação de vários tipos celulares garantem uma regeneração tecidual ampla.

A garantia da hemostasia (função primária) e a promoção do reparo e regeneração tecidual (função secundária) exercem as suas atividades em contextos e tempos distintos. A função primária atua essencialmente num contexto agudo e imediato, enquanto a segunda função atua em um contexto crônico e tardio. Ambos os casos podem envolver componentes semelhantes, mas a lógica e sequência operacionais são distintas, embora complementares. Não é surpreendente que a produção e a liberação coordenada desse conjunto de fatores plaquetários de regeneração tecidual chamem a atenção, podendo ser aproveitada em muitas áreas de medicina regenerativa. As plaquetas sanguíneas, a sua fonte, podem ser usadas em vários contextos como doadoras de fatores de crescimento. Por isto, o seu uso potencial em clínica médica e em cuidados da saúde segue a mesma dicotomia. Deste modo, a presente revisão pretende abordar as características e potencialidades do uso clínico de plaquetas e seus derivados.

MÉTODO

Este trabalho foi elaborado como uma revisão integrativa, considerando o levantamento de artigos científicos com o objetivo de compreender a utilização do Plasma Rico em Plaquetas (PRP) nas terapias avançadas e discutir o arcabouço legislativo desta terapia no contexto brasileiro. A pesquisa de literatura científica foi consultada na base de dados PubMed, e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sob as palavras-chave como: Plasma Rico em Plaquetas, *Platelet-rich Plasma*, Plaquetas, *Platelets*, Regeneração, *Regenerative medicine*, *Therapy*. Também foram consultadas as páginas eletrônicas da Agência Nacional de Vigilância



Sanitária (Anvisa - portal.anvisa.gov.br) e do ministério da Saúde do Brasil (portalsaude.saude.gov.br). A referida pesquisa foi realizada no período entre 07 a 14 de setembro de 2017 e entre 15 a 23 de janeiro de 2018.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uso transfusional de plaquetas

O uso clínico de plaquetas é um procedimento bem estabelecido na profilaxia e tratamento de problemas derivados da trombocitopenia ou anormalidades das funções plaquetárias⁶. No contexto do controle de hemostasia e coagulação, a intervenção terapêutica envolve o concentrado de plaquetas. Estima-se que nos Estados Unidos, cerca de 2,2 milhões de unidades de concentrado de plaquetas são transfundidas anualmente. O Concentrado de Plaquetas (CP) é um hemocomponente obtido do fracionamento do sangue total, ou diretamente por meio de aférese. No Brasil, as diretrizes do Ministério da Saúde⁷ recomendam que cada unidade de CP (randômicas) contenha aproximadamente $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas em cerca de 50 a 60 mL de plasma. Nestes casos as plaquetas são obtidas a partir de uma unidade de sangue total⁸. No caso de plaquetaféreses, os CP são obtidos por aférese e contêm cerca de $3,0 \times 10^{11}$ plaquetas em 200 a 300 mL de plasma. O seu uso terapêutico transfusional se aplica nos casos de plaquetopenia ou anormalidades da função plaquetária, assim como em pacientes cirúrgicos com sangramento ativo, em transfusões maciças, circulação extracorpórea, coagulação intravascular disseminada. O uso profilático aplica-se aos pacientes com aplasias medulares, submetidos à quimio ou radioterapia, e naqueles entrando em procedimentos cirúrgicos críticos, mas também em cirurgias oftalmológicas e neurológicas⁷.

O uso do CP por infusão vascular tem a sua função como suplemento da quantidade e/ou qualidade das plaquetas já existentes, e é caracterizada como uma terapia ortóloga e convencional. Fica evidente que o uso da transfusão de plaquetas nestes procedimentos deve-se unicamente a função primária das plaquetas: a hemóstase. Este produto está sob responsabilidade dos centros de hemoterapia, e essas terapias são submetidas aos controles de qualidade desses produtos, num contexto de terapias alogênicas. A RDC n° 57, de 16 de dezembro de 2010 da Anvisa⁹ determina o regulamento sanitário para serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais. A Portaria Ministerial n° 1353/2011¹⁰ aprova o regulamento Técnico de Procedimentos Hemoterápicos.

Plasma Rico em Plaquetas

Nas últimas décadas, o número de estudos clínicos envolvendo o uso experimental de outro tipo de CP tem sido crescente, definido como PRP. Somente na plataforma americana *clinical trials* (www.clinicaltrials.gov), o PRP (platelet-rich plasma) é objeto de estudo em cerca de 300 ensaios clínicos em cirurgias ortopédicas, plásticas, maxilo-faciais, queimaduras

severas de pele, úlceras crônicas, osteoartrose, reparo de tendões e ligamentos. O uso clínico não transfusional do PRP é fundamentado em sua habilidade de maximizar o processo de regeneração tecidual ao nível celular. O PRP tem a capacidade de acelerar a vascularização de enxertos, reduzir morbidades pós-cirúrgicas, estimular a regeneração dos tecidos, reduzir a formação de cicatrizes e ainda recrutar e ativar células envolvidas no processo de inflamação/regeneração¹¹.

O PRP pode ser definido como um volume pequeno de plasma, contendo uma alta concentração de plaquetas, obtido através de processos de centrifugação do sangue periférico na presença de substâncias anticoagulantes. Os protocolos de preparo do PRP incluem a coleta de sangue venoso, seguida de uma etapa dupla de centrifugações. Primeiramente, as plaquetas são separadas das outras células sanguíneas, e coletadas junto ao plasma até a interface leucoplaquetária, podendo ou não incluir leucócitos mononucleares. Em uma segunda centrifugação, as plaquetas recuperadas são concentradas em um pequeno volume de plasma, elevando a taxa de plaquetas de 3 a 5 vezes maior do que no sangue periférico^{12,13}. Dohan Ehrenfest et al.^{14,15} ainda classificam esse processamento entre P-PRP (Puro-PRP) ou L-PRP (PRP com Leucócitos) de acordo com a presença ou não dos leucócitos no produto final.

Duas características diferenciam o PRP dos CP produzidos nos centros Hemoterápicos. A primeira é a concentração - já que, por definição, o PRP deve concentrar pelo menos 1×10^6 plaquetas/ μ L em 5 mL de plasma¹², representando de 3x a 5x a concentração basal sanguínea. A segunda é o objetivo de uso: diferente dos concentrados plaquetários hemoterápicos, que se propõem a suplementação de plaquetas já existentes na circulação sanguínea do paciente, a aplicação do PRP objetiva potencializar a regeneração local de tecidos lesionados, que apresentem dificuldades de reparo natural ou falta de aporte sanguíneo direto. Esta regeneração potencializada dá-se graças à excepcional carga de fatores de crescimento e citocinas derivadas da ativação das plaquetas, concentradas no PRP.

Entre os fatores liberados durante a ativação plaquetária, os mais significativos entre os já identificados no PRP são: (a) os da família do Fator de Crescimento Tumoral (TGF- β 1 e 2); (b) o Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF); (c) o Fator de Crescimento tipo Insulina (IGF), (d) o Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF), (e) Fator de Crescimento Epidérmico (EGF), e (f) o Fator de Crescimento Vaso-Endotelial (VEGF). Este conjunto de fatores (Tabela 1) possui um papel importante na proliferação e diferenciação celular, quimiotaxia, e angiogênese^{13,16,17}. Além destes fatores presentes nos α -grânulos plaquetários, as plaquetas possuem os grânulos densos, os quais contêm serotonina, histamina, dopamina, além de cálcio e adenosina. Todos estes compostos possuem implicações fundamentais nos aspectos biológicos da cicatrização tecidual¹⁸, modulando o processo de inflamação, estimulando a vascularização e síntese de colágeno, e mediando cicatrização da injúria tecidual^{6,11}.

No PRP, a adição de anticoagulantes impede a ativação precoce das plaquetas e, conseqüentemente, a formação da rede de



Tabela 1. Fatores presentes no PRP.

Fator de crescimento	Efeitos
Fator de crescimento tumoral (TGF-B 1 e 2)	Regula o efeito mitogênico de outros fatores de crescimento; estimula a proliferação de células mesenquimais indiferenciadas; fibroblastos e osteoblasto. Estabilizador vascular e regulador da síntese de colágeno e secreção de collagenase. Estimula angiogênese e quimiotaxia endotelial, inibe a proliferação de macrófagos e linfócitos.
Fator de crescimento de fibroblastos (FGF)	Efeito mitogênico para células mesenquimais, condrócitos e osteoblastos. Estimula o crescimento e diferenciação de cartilagem e osso.
Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)	Estimula a quimiotaxia e a mitose de fibroblastos, células musculares lisas e células da glia. Regula a secreção de collagenase e síntese de colágeno, mitogênico para células mesenquimais e osteoblastos. Estimula a quimiotaxia de macrófagos e neutrófilos.
Fator de crescimento epidérmico (EGF)	Estimula a mitose das células mesenquimais. Regula a secreção de collagenase. Estimula a quimiotaxia e a angiogênese das células endoteliais.
Fator de crescimento vaso-endotelial (VEGF)	Estimula a mitose das células endoteliais. Aumenta a angiogênese e a permeabilidade do vaso.
Fator de crescimento tipo insulina (IGF)	Estimula a diferenciação e mitogênese de células mesenquimais e de células de revestimento. Estimula a proliferação de osteoblastos e a produção de colágeno tipo I, osteocalcina e fosfatase alcalina.

Adaptado de Moshiri e Oryan¹⁹.

fibrina durante a centrifugação¹⁴. Já a ativação das plaquetas no PRP e a liberação dos fatores regenerativos, podem ocorrer de duas formas: (1) durante a manipulação do plasma centrifugado, com a adição de trombina e/ou íons de Ca^{+13,17}, ou (2) diretamente na aplicação no paciente, na qual o trauma causado pela inserção da agulha e/ou o contato com macromoléculas de colágeno tecidual disparam a ativação imediata das plaquetas e a liberação dos fatores regenerativos. A associação do PRP com as matrizes orgânicas e/ou mineralizadas é também possível, gerando por bioengenharia as estruturas em 3D que participarão como suporte para regeneração das estruturas complexas.

Percebe-se que o principal mecanismo de ação do PRP não está nas plaquetas em si, mas no conteúdo de moléculas ativas liberadas pelos seus grânulos plaquetários durante a sua ativação (função secundária das plaquetas). Visto que em nenhum desses protocolos as plaquetas ou os seus produtos serão introduzidos por via vascular e, portanto, a aplicação não será ortóloga, a sua ação pode ser considerada distinta da desempenhada na circulação sanguínea do doador.

Produtos derivados de plaquetas, como o PRP, são utilizados experimentalmente desde os anos 1970, tornando-se bem frequentes a partir dos anos 1990. Mesmo assim, revisões de literatura científica acerca dos “concentrados plaquetários” como o PRP ainda representam uma tarefa difícil, devido à ausência de uma terminologia clara na literatura por vários anos^{13,20}. Muitos CP foram classificados como PRP sem a devida caracterização de concentração dos seus componentes ou do conteúdo, com diferentes protocolos de obtenção. Poucos estudos de fato descreveram quantitativamente e qualitativamente o conteúdo dos PRP. Os concentrados de plaquetas são produtos difíceis de serem caracterizados, pois não são preparações farmacêuticas tradicionais como antibióticos ou anti-inflamatórios. Os concentrados

de plaquetas não representam somente uma associação de vários fatores de crescimento. Eles são associados com os coágulos sanguíneos, que concentram fatores e citocinas que orquestram e modulam a regeneração tecidual²⁰. Também as diferenças biológicas individuais de cada doador, assim como idade e gênero, tornam o PRP variável quanto à composição e dosagem de seus fatores e efeito regenerativo.

Até mesmo o momento da ativação das plaquetas (pré ou pós-aplicação) pode influenciar na liberação de citocinas inflamatórias de vida curta. Outro fator que deve ser levado em conta é o tempo decorrido entre a sua obtenção e a sua aplicação clínica, pois pode comprometer a presença e atuação das citocinas, inicialmente obtidas no PRP²¹.

Aplicações clínicas do PRP

A primeira aplicação clínica registrada do PRP foi no estudo de Ferrari et al.²² em 1987, no qual o PRP foi utilizado como um elemento adicional à transfusão em uma cirurgia de coração. Desde então, a aplicação do PRP tem se mostrado segura e usada principalmente para: ortopedia, medicina esportiva e odontologia, mas também neurocirurgia, oftalmologia, urologia até em cirurgias faciais e estéticas. As evidências suportam que o PRP tem efeitos sobre a inflamação e infecções pós-operatórias, bem como na regeneração de ossos e tecidos conjuntivo, epitelial e muscular²³. Apesar de o uso do PRP se mostrar um método seguro, existem algumas condições em que a aplicação deve ser considerada com cautela: quadros clínicos de trombocitopenia, disfunção das plaquetas, septicemia, hipofibrinogenemia, febre, anemia, câncer, lesões dérmicas na área de aplicação, uso de corticoides e anti-inflamatórios além de infecções ativas^{11,24}.



Importante é ressaltar que a falta de padronização de protocolos bem estabelecidos para o PRP gera muitos resultados controversos. Estudos com resultados insatisfatórios são muitas vezes associados à baixa qualidade do material obtido, tanto quanto a concentração das plaquetas, quanto na sua integridade e efetividade da ativação¹¹.

O método de obtenção do PRP foi elaborado e padronizado ainda na década de 1970^{18,25} e as aplicações clínicas de PRP ocorreram

em cirurgias buco-maxilo-faciais, na década de 1990²⁶. Em 2003, surgiu o primeiro relato do uso humano do PRP em ortopedia, na avulsão não traumática da cartilagem articular do joelho, na forma de relato de caso²⁷. Desde então, diversos artigos científicos foram publicados com uso de PRP também na engenharia tecidual óssea, no tratamento de lesões na cartilagem articular, lesões musculares e tendíneas, onde se concentram a maioria dos estudos com PRP²⁸. A Tabela 2 apresenta alguns dos resultados mais recentes descritos na literatura científica do uso do PRP para doenças ortopédicas.

Tabela 2. Estudos clínicos e aplicações do PRP em ortopedia.

Autores	Tipo de Lesão	Tipo de estudo	Número de pacientes (ou sítio cirúrgico)	Grupos experimentais	Principais Resultados Clínicos
Campell et al., 2015 ²⁹	Osteoartrose de Joelho	Revisão sistemática	3.278 joelhos	PRP e controle (ácido hialurônico ou placebo)	Houve diferença significativa na melhora clínica dos pacientes tratados com PRP - 2 e 12 meses após o tratamento, porém não foi possível definir número de aplicações ideal.
Meheux et al., 2016 ³⁰	Osteoartrose de Joelho	Revisão sistemática (6 estudos)	817 joelhos	PRP e controle (ácido hialurônico)	Houve diferença significativa na melhora clínica dos pacientes tratados com PRP - 3 e 12 meses após tratamento (avaliado pelo índice Womac).
Kanchanatawan et al., 2016 ³¹	Osteoartrose de Joelho	Revisão sistemática (551 estudos avaliados)	-	PRP, ácido hialurônico (AH) e placebo)	Em resultados de curto prazo (≤ 1 ano), a injeção de PRP melhorou os resultados funcionais (avaliado pelos índices Womac, IKDC e EQ-VAS) quando comparado com ao AH e placebo, mas não houve diferença estatisticamente significante em eventos adversos quando comparado com AH e placebo. Este estudo sugere que a injeção de PRP é mais eficaz do que o AH e placebo na redução dos sintomas e melhorar a função e qualidade de vida. O estudo sugere que o tratamento com PRP possui o potencial para pacientes com osteoartrose leve a moderada do joelho que não responderam ao tratamento convencional.
Dai et al., 2017 ³²	Osteoartrose de Joelho	Revisão sistemática (10 estudos)	1.069 pacientes	PRP e controle (ácido hialurônico)	Não houve diferença significativa na melhora clínica (dor e função articular) dos pacientes tratados com PRP ou ácido hialurônico aos 6 meses após tratamento (avaliado pelo índice Womac). Porém, aos 12 meses houve diferença significativa na melhora clínica (tanto na dor quanto função articular) dos pacientes tratados com PRP em relação ao ácido hialurônico (avaliado pelo índice Womac). PRP não aumenta riscos de eventos adversos.
Kuang et al., 2016 ³³	Artroplastia total de joelho	Revisão sistemática (12 estudos)	1.234 pacientes (1.333 joelhos)	Gel de plaquetas autólogo e controle (placebo)	O tratamento com gel de plaquetas autólogo melhora controle de dor (avaliado pela escala VAS), porém não há diferença entre perda sanguínea, tempo de internação, e recuperação no pós-operatório.

Continua



Tabela 2. Estudos clínicos e aplicações do PRP em ortopedia. Continuação

Li et al., 2017 ³⁴	Artroplastia total de joelho	Revisão sistemática	1.316 pacientes	PRP e controle (placebo)	O tratamento com PRP aumenta significativamente a função motora (avaliado pelo índice ROM) em 30 dias e 3 meses pós-cirurgia. Não há diferença significativa na melhora clínica (avaliada pelo índice Womac) entre os dois grupos experimentais nos tempos 24 horas, 48 horas, e 7 dias pós-cirurgia. Não há diferença significativa entre dois grupos na ocorrência de infecção.
Warth et al., 2015 ³⁵	Ruptura do manguito rotador	Revisão sistemática (11 estudos)	-	PRP e controle	Não houve diferença significativa na melhora clínica (avaliado pelo índice ASES, Constant, VAS) dos pacientes tratados com PRP ou controles. Porém, há um aumento significativo na escala Constant quando PRP é colocado na interface tendão-osso e não quando é colocado diretamente na superfície de lesão.
Di Matteo et al., 2016 ³⁶	Ligamento cruzado anterior	Revisão sistemática (23 estudos clínicos)	-	PRP, PRP com células-tronco e controle	Há evidências de que o PRP melhora a maturação do implante e sua integração óssea.
Everhart et al., 2017 ³⁷	Tendinopatia patelar	Revisão sistemática (15 estudos clínicos)	-	PRP e controles	O tratamento com PRP acelera a recuperação dos pacientes.
Chiew et al., 2016 ³⁸	Fascite Plantar	Revisão sistemática (1.126 artigos científicos)	455 pacientes	PRP e controle (esteroides)	O tratamento com PRP foi superior ao tratamento com esteroides e não provoca nenhum tipo de reação adversa ou complicações clínicas.
Filardo et al., 2016 ³⁹	Lesões tendíneas	Revisão sistemática de estudos clínicos de nível I, II, III e IV	19 artigos científicos sobre tendão patelar, 24 sobre tendão de Aquiles, 29 sobre tendão lateral do ombro, 32 sobre manguito rotador	PRP e controle	O PRP demonstrou ser benéfico para o tratamento do tendão patelar, mas não o tendão de Aquiles. Para o tratamento de tendinopatia lateral do ombro foi observada uma melhora clínica na maioria dos estudos de fases mais avançadas, mas faltaram evidências da superioridade em tratamentos convencionais. Nas patologias do manguito rotador, a maioria dos estudos declarou faltar provas dos efeitos benéficos do PRP em relação às terapias tradicionais.
Roffi et al., 2017 ⁴⁰	Defeitos ósseos (fraturas pseudoartrose)	Revisão sistemática (45 artigos científicos pré-clínicos e 19 clínicos)	-	PRP e controles	Nos estudos pré-clínicos os benefícios do PRP são observados em 91,1% dos estudos, em análises histológicas os resultados positivos aparecem em 84,4% dos estudos e os resultados biomecânicos e radiológicos são observados em 72,5% e 75% dos estudos, respectivamente. Os resultados dos ensaios clínicos ainda são inconclusivos.
Pas et al., 2015 ⁴¹	Lesão isquiotibiais	Revisão sistemática	526 pacientes	PRP e controle	A meta-análise mostrou eficácia superior para exercícios de reabilitação. A injeção de PRP não teve efeito sobre a lesão aguda do isquiotibiais. Foram encontradas provas limitadas de que a agilidade e a estabilização do tronco podem reduzir as taxas de re-lesão. As limitações identificadas na maioria dos ECAs devem melhorar a concepção de novos ECAs isquiotibiais.

ASES: American Shoulder and Elbow Surgeons; Constant: Constant Score; DASH: Disability of the Arm, Shoulder and hand; KJOC: Kerlan: Jobe Orthopaedic Clinic; PRP: plasma rico em plaquetas; ROM: Range of Motion; VAS: visual analogic scale; Womac: The Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index Bellamy.



Embora os principais estudos clínicos com o PRP concentrem-se na área das doenças ortopédicas¹⁸, muitos outros vêm explorando o potencial regenerativo do PRP para outras áreas. Em procedimentos dermatológicos e estéticos, o PRP vem sendo utilizado na forma de injeções tópicas faciais para o preenchimento e regeneração de rugas faciais (efeitos anti-idade)⁴², cicatrizes por acne, ou áreas deprimidas ou foto-danificadas. Aplicações de PRP têm sido realizadas, com resultados positivos, em conjunção com procedimentos de *lifting* facial, enxertos de tecido adiposo⁴³, laser fracionado e alopecia^{42,44,45}. Ainda outros estudos também avaliaram o potencial do PRP em úlceras crônicas^{23,42} e lesões musculares^{46,47} até mesmo em lesões oculares⁴⁸.

Aspectos regulatórios do uso do PRP para fins terapêuticos não transfusionais

Legislações no Brasil

O preparo do PRP para uso clínico segue os regulamentos definidos pela Anvisa na Nota Técnica nº 64, de 14 de julho de 2015 como segue:

O processamento do PRP com finalidade autóloga, por meio de sistema fechado, poderá ser realizado em estabelecimentos assistenciais de saúde, de acordo com o disposto na RDC nº 63/2011, que dispõe sobre os requisitos de Boas Práticas de funcionamento para os Serviços de Saúde, ou a que vier a substituí-la⁴⁹.

Especifica-se ainda que:

os produtos utilizados para o processamento do PRP devem ser regularizados pela Anvisa, conforme RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001, que aprova o Regulamento Técnico que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento de produtos médicos e devem ser utilizados de acordo com as instruções/recomendações dos fabricantes⁵⁰.

Já o preparo em sistema aberto recebe a seguinte definição:

O processamento do PRP por meio de sistema aberto deverá ser realizado em Centros de Processamento Celular, de acordo com o disposto pela recém publicada RDC nº 214, de 7 de fevereiro de 2018⁵¹, dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, ou a que vier a substituí-la.

A RDC nº 214/2018 foi elaborada com base na consulta pública nº 270/2016, que definiu os procedimentos a serem usados na produção do PRP⁵².

O uso não-transfusional do PRP segue a Nota Técnica Nº. 064/2015 GSTCO/GGPBS/Sumed/Anvisa⁴⁹ sobre a “Utilização de Plasma Rico em Plaquetas - PRP para fins terapêuticos não transfusionais” que especifica: “As indicações clínicas e finalidade terapêutica para o uso de PRP deverão ser reconhecidas e regulamentadas pelos respectivos Conselhos Profissionais”.

Na Resolução no 2.128, de 17 de julho de 2015, o Conselho Federal de Medicina (CFM) considera a prática do uso do PRP como

experimental no tratamento de doenças musculoesqueléticas e outras⁵³. A mesma resolução ainda restringe o uso do PRP à experimentação clínica, dentro dos protocolos do sistema Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep). A Resolução CFM nº 1.499 de 1998⁵⁴ proíbe aos médicos a prestação de serviços de práticas terapêuticas não reconhecidas pela comunidade científica. Portanto, as pesquisas clínicas utilizando PRP deverão ser realizadas, sendo previamente aprovadas pelo sistema CEP/Conep.

Por outro lado, o Conselho Regional de Odontologia, por meio da Resolução CFO nº 158/2015 regulamenta o uso do Plasma Rico em Plaquetas e da Fibrina Rica em Plaquetas, denominados como Agregados Plaquetários Autólogos, para fins não transfusionais no âmbito da Odontologia⁵⁵. Considera-se o PRP como a porção do sangue que contém os componentes plaquetários, com a adição de qualquer produto, inclusive anticoagulante ou coagulante.

Seguindo a consulta pública da Anvisa nº 270/2016, os produtos biológicos constituídos por células humanas ou seus derivados, não quimicamente definidos, autólogos ou alogênicos, que desempenham no receptor a função distinta da desempenhada no doador, serão considerados como produtos de terapias celulares avançadas, cujo uso terá seus próprios regulamentos⁵². Essa definição se aplica ao uso do PRP em procedimentos não-transfusionais, os quais deverão ser então adequados à nova legislação.

Exemplos de legislações internacionais

O PRP é classificado pela *Food and Drug Administration* (FDA), agência do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, como um material autólogo e minimamente manipulado, obtido a partir do sangue, usado essencialmente por via local ou tópica^{56,57}. Os dispositivos utilizados no preparo do PRP são sujeitos à liberação da FDA, sendo considerados de baixo risco. Devem ser, pelo menos, tão seguros e eficazes quanto um dispositivo já legalmente comercializado⁵⁶. O PRP pode ser parte de um conjunto de procedimentos, como associado a materiais de enxerto ósseo.

Atualmente, o uso do PRP nos Estados Unidos é considerado um procedimento médico, não sujeito à regulação do FDA. O FDA não regula a prática da medicina, sendo assim, os clínicos podem usar produtos em “uso não descrito” - *off label*⁵⁸, desde que tenham a responsabilidade de estarem bem informados sobre o produto, basear o seu uso no racional científico e em evidência médica, além de manterem registros do uso do produto e seus efeitos^{56,59}.

Na Europa, o quadro regulatório relativo ao sistema sanguíneo é atualmente regido pela *Directive 2002/98/EC of the European Parliament and Council*, de 27 de janeiro 2003, a qual estabelece regras quanto à qualidade e segurança para coletar, controlar, processar, preservar e distribuir sangue humano e seus componentes, reconhecidas as regulações internas nos vários estados da União⁶⁰. Os componentes do sangue podem ser considerados produtos ou medicamentos. Dependendo da quantidade, do processamento e do protocolo clínico, eles podem ser utilizados de uma maneira menos restritiva, sob a prescrição e controle de um médico⁶¹.



Na Itália, são classificados como de “aplicação tópica” os procedimentos em que componentes do sangue não são aplicados aos pacientes por transfusão, mas sim diretamente na área afetada, como por injeção intra-articular ou intra-tecidual em ortopedia, ou cutânea e subcutânea em dermatologia e cirurgia plástica. A manipulação de sangue é restrita aos Serviços de Transfusão de Sangue, mas o preparo do PRP pode acontecer em nível ambulatorial⁶¹.

A Agência Espanhola de Medicamentos e Dispositivos Médicos (AEMPS) elaborou um relatório abrangente e uma resolução que regula o uso do PRP como produto médico para uso humano, definindo a composição do PRP, seus mecanismos de ação e guias médicos para o uso⁶². Os produtos médicos incluem qualquer substância ou combinação de substâncias que podem ser utilizadas ou administradas aos seres humanos, com a função de restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou ação metabólica ou fazendo um diagnóstico médico⁵⁹. O uso do PRP pode ser prescrito por um médico ou dentista. Deve ser manipulado com equipamentos e instrumentos apropriados, em centros de saúde autorizados, de acordo com as regulações regionais.

Os equipamentos precisarão ser registrados na CE medical-device, indicando que cumprem as diretivas europeias e deveriam ser usados de acordo com as instruções do fabricante. Em termos de eficácia, o uso do PRP pode ser classificado em três categorias, dependendo da evidência disponível: (a) patologias nas quais há evidência para recomendar o tratamento, (b) aquelas em que houve um balanço negativo entre risco e benefício e não serão recomendadas para uso e (c) aquelas que requerem maiores evidências. Os médicos terão de adotar medidas específicas de controle, supervisão e rastreabilidade para prevenir a transmissão de doenças infecciosas. Eles deverão notificar imediatamente a autoridade de fármaco-vigilância qualquer suspeita de reação adversa.

Todos os medicamentos devem ter um resumo no qual as características do produto são detalhadas e um folheto informativo com informações básicas e instruções para o paciente. Deve-se expor os prós e contras comparados com outros tratamentos e qualquer potencial riscos e/ou efeitos colaterais.

Até o momento, não há um protocolo padrão-ouro e claro para a fabricação de PRP, assim como ainda há pouca caracterização realizada nos produtos obtidos e falta de regulação e padronização. Para caracterizar os componentes principais que desempenham papel-chave na regeneração tecidual e formular uma preparação adequada para cada situação fisiopatológica, um procedimento simples e bem definido é necessário, onde as condições de centrifugação são fundamentais para se obter um PRP com alta qualidade⁶³.

CONCLUSÕES

O PRP usado em procedimentos não transfusionais representa um produto quimicamente não definido, e tem sido utilizado de modo não ortólogo, nas áreas de ortopedia, dermatologia, odontologia, oftalmologia. De acordo com as novas propostas da Anvisa, será considerado, portanto, uma Terapia Celular Avançada. Assim como nos Estados Unidos e na Europa, independentemente do PRP ser preparado em sistemas abertos ou fechados, será necessário melhor definir a sua composição e a sua capacidade de ação terapêutica. Esses parâmetros deverão ter as suas especificações mínimas definidas, de acordo com as suas indicações de uso. Essas também precisam ser descritas, em cada área, de acordo com o grau de evidência científica, que corrobore a sua utilização. Além disso, faz-se necessário estabelecer critérios de controle de qualidade, como rastreabilidade, eficácia e fármaco-vigilância, para que seja devidamente controlado pelos órgãos regulatórios responsáveis, permitindo maior segurança no seu uso.

REFERÊNCIAS

1. Castro HC, Ferreira BL, Nagashima T, Schueler A, Rueff C, Camisasca D et al. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. *J Bras Patol Med Lab.* 2006;42(5):321-32. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442006000500004>
2. Deutsch VR, Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. *Br J Haematol.* 2006;134(5):453-66. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06215.x>
3. Patel SR, Hartwig JH, Italiano JE Jr. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3348-54. <https://doi.org/10.1172/JCI26891>
4. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: from haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev.* 2015;29(3):153-62. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.10.003>
5. Ferreira CN, Sousa MO, Dusse LM, Carvalho MG. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(5):416-21. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010000500016>
6. Burnouf T, Strunk D, Koh MB, Schallmoser K. Human platelet lysate: replacing fetal bovine serum as a gold standard for human cell propagation? *Biomaterials.* 2016;76:371-87. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.10.065>
7. Ministério da Saúde (BR). Guia para o uso de Hemocomponentes. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2010.
8. Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírio-Libanês. Guia de condutas hemoterápicas. 2a ed. São Paulo: Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírio-Libanês; 2010. Transfusão de plaquetas, p. 35-42.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada RDC N° 57, de 16 de dezembro de 2010. Determina o regulamento sanitário para serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais. *Diário Oficial União.* 17 dez. 2010.



10. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 1.353, de 13 de junho de 2011. Aprova o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. Diário Oficial União. 14 jun 2011.
11. Marques LF, Stessuk T, Camargo IC, Sabe Junior N, Santos L, Ribeiro-Paes JT. Platelet-rich plasma (PRP): methodological aspects and clinical applications. *Platelets*. 2015;26(2):101-13. <https://doi.org/10.3109/09537104.2014.881991>
12. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent*. 2001;10(4):225-8. <https://doi.org/10.1097/00008505-200110000-00002>
13. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, da Cruz Pacheco I, Corrêa do Amaral RJ, Granjeiro JM et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4(3):67. <https://doi.org/10.1186/scrt218>
14. 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. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>
15. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, 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. <https://doi.org/10.11138/mltj/2014.4.1.0013>
16. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(3):e56-60. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.011>
17. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowanec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP et al. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(4):308-16. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00430>
18. 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. <https://doi.org/10.1177/0363546509349921>
19. Moshiri A, Oryan A. Role of platelet-rich plasma in soft and hard connective tissue healing : an evidence-based review from basic to clinical application. *Hard Tissue*. 2013;2(1):1-19. <https://doi.org/10.13172/2050-2303-2-1-326>
20. Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: bone graft, implant and reconstructive surgery. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(7):1231-56. <https://doi.org/10.2174/138920112800624472>
21. Hauschild G, Geburek F, Gosheger G, Eveslage M, Serrano D, Streitbürger A et al. Short term storage stability at room temperature of two different platelet-rich plasma preparations from equine donors and potential impact on growth factor concentrations. *BMC Vet Res*. 2017;13(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0920-4>
22. Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, Henriquet F, Venere G, Spagnolo S et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs*. 1987;10(1):47-50.
23. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008;1(3-4):165-74. <https://doi.org/10.1007/s12178-008-9032-5>
24. Tate KS, Crane DM. Platelet rich plasma grafts in musculoskeletal medicine. *J. Prolotherapy*. 2016;2(2):371-6.
25. Hildner F, Albrecht C, Gabriel C, Redl H, Griensven M. State of the art and future perspectives of articular cartilage regeneration: a focus on adipose-derived stem cells and platelet-derived products. *J Tissue Eng Regen Med*. 2011;5(4):e36-51. <https://doi.org/10.1002/term.386>
26. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85(6):638-46. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(98\)90029-4](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(98)90029-4)
27. Sánchez M, Azofra J, Anitua E, Andia I, Padilla S, Santisteban J et al. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(10):1648-52. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000089344.44434.50>
28. Mlynarek RA, Kuhn AW, Bedi A. Platelet-Rich Plasma (PRP) in orthopedic sports medicine. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 45(5):290-326.
29. Campbell KA, Saltzman BM, Mascarenhas R, Khair MM, Verma NN, Bach BR Jr et al. Does Intra-articular platelet-rich plasma injection provide clinically superior outcomes compared with other therapies in the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015;31(11):2213-21. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2015.03.041>
30. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. Efficacy of Intra-articular platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: a systematic review. *Arthroscopy*. 2016;32(3):495-505. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2015.08.005>
31. Kanchanatawan W, Arirachakaran A, Chaijenkij K, Prasathaporn N, Boonard M, Piyapittayanun P et al. Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24(5):1665-77. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3784-4>
32. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy*. 2017;33(3):659-670.e1. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2016.09.024>
33. Kuang M-J, Han C, Ma J-X, Li F, Zhao J, Fu L et al. The efficacy of intraoperative autologous platelet gel in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Int J Surg*. 2016;36(Pt A):56-65. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.10.021>



34. Li FX, Li Y, Qiao CW, Zhu J, Chen J, Zhang PY. Topical use of platelet-rich plasma can improve the clinical outcomes after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of 1316 patients. *Int J Surg*. 2017;38:109-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2016.12.013>
35. Warth RJ, Dornan GJ, James EW, Horan MP, Millett PJ. Clinical and structural outcomes after arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears with and without platelet-rich product supplementation: a meta-analysis and meta-regression. *Arthroscopy*. 2015;31(2):306-20. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2014.09.007>
36. Di Matteo B, Loibl M, Andriolo L, Filardo G, Zellner J, Koch M et al. Biologic agents for anterior cruciate ligament healing: a systematic review. *World J Orthop*. 2016;7(9):592-603. <https://doi.org/10.5312/wjo.v7.i9.592>
37. Everhart JS, Cole D, Sojka JH, Higgins JD, Magnussen RA, Schmitt LC et al. Treatment options for patellar tendinopathy: a systematic review. *Arthroscopy*. 2017;44(4):861-72. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2016.11.007>
38. Chiew SK, Ramasamy TS, Amini F. Effectiveness and relevant factors of platelet-rich plasma treatment in managing plantar fasciitis: a systematic review. *J Res Med Sci*. 2016;21(3):38. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.183988>
39. Filardo G, Di Matteo Bi, Kon E, Merli G, Marcacci M. Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: results and indications. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;1-16. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4261-4>
40. Roffi A, Krishnakumar GS, Gostynska N, Kon E, Candrian C, Filardo G. The role of three-dimensional scaffolds in treating long bone defects: evidence from preclinical and clinical literature: a systematic review. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8074178. <https://doi.org/10.1155/2017/8074178>
41. Pas HI, Reurink G, Tol JL, Weir A, Winters M, Moen MH. Efficacy of rehabilitation (lengthening) exercises, platelet-rich plasma injections, and other conservative interventions in acute hamstring injuries: an updated systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015;49(18):1197-205. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-094879>
42. Conde Montero E, Fernández Santos ME, Suárez Fernández R. Platelet-rich plasma: applications in dermatology. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(2):104-11. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2014.12.009>
43. Luck J, Smith OJ, Mosahebi A. A systematic review of autologous platelet-rich plasma and fat graft preparation methods. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(12):e1596. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001596>
44. Frautschi RS, Hashem AM, Halasa B, Cakmakoglu C, Zins JE. Current evidence for clinical efficacy of platelet rich plasma in aesthetic surgery: a systematic review. *Aesthet Surg J*. 2017;37(3):353-62. <https://doi.org/10.1093/asj/sjw178>
45. Picard F, Hersant B, Niddam J, Meningaud JP. Injections of platelet-rich plasma for androgenic alopecia: A systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2017;118(5):291-7. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2017.06.011>
46. De Carli A, Volpi P, Pelosini I, Ferretti A, Melegati G, Mossa L et al. New therapeutic approaches for management of sport-induced muscle strains. *Adv Ther*. 2009;26(12):1072-83. <https://doi.org/10.1007/s12325-009-0086-6>
47. Hamilton BH, Best TM. Platelet-enriched plasma and muscle strain injuries: challenges imposed by the burden of proof. *Clin J Sport Med*. 2011;21(1):31-6. <https://doi.org/10.1097/JSM.0b013e318205a658>
48. Riestra AC, Alonso-Herreros JM, Merayo-Llodes J. Platelet rich plasma in ocular surface. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2016;91(10):475-90. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2016.03.00149>
49. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Nota Técnica N° 64, de 14 de julho de 2015[acesso 15 jan 2018]. Utilização de Plasma Rico em Plaquetas - PRP para fins terapêuticos não transfusionais. *Diário Oficial União*. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33840/330709/Nota+T%C3%A9cnica+n%C2%BA+64+de+2015/2fdb26c4-e470-43fa-9241-3db5650a8835>
50. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução N° 185, de 22 de outubro de 2001. Aprova o Regulamento Técnico que consta no anexo desta Resolução, que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial União*. 6 nov 2011.
51. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada RDC N° 214, de 7 de fevereiro de 2018. Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 22 fev 2018.
52. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Consulta Pública N° 270, de 4 de novembro de 2016. Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) que dispõe sobre as Boas Práticas em Células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica. *Diário Oficial União*. 8 nov 2016.
53. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM N° 2.128/2015. Considerar o Plasma Rico em Plaquetas (PRP) como procedimento experimental, só podendo ser utilizado em experimentação clínica dentro dos protocolos do sistema CEP/CONEP. *Diário Oficial União*. 29 out 2015.
54. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM N° 1.499/1998. Proíbe a utilização de práticas terapêuticas não reconhecidas pela comunidade científica. *Diário Oficial União*. 3 set 1998.
55. Conselho Federal de Odontologia. Resolução CFO N° 158, de 8 de junho de 2015. Regulamenta o uso de Agregados Plaquetários Autólogos para fins não transfusionais no âmbito da Odontologia. *Diário Oficial União*. 6 jul 2015.
56. Beitzel K, Allen D, Apostolakis J, Russell RP, McCarthy MB, Gallo GJ et al. US definitions, current use, and FDA stance on use of platelet-rich plasma in sports medicine. *J Knee Surg*. 2015;28(1):29-34. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1390030>
57. Chahla J, Cinque ME, Piuze NS, Mannava S, Geeslin AG, Murray IR et al. A call for standardization in platelet-rich plasma preparation protocols and composition reporting: a systematic review of the clinical orthopaedic literature. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(20):1769-79. <https://doi.org/10.2106/JBJS.16.01374>



58. U.S. Food and Drugs Administration. "Off-Label" and investigational use of marketed drugs, biologics, and medical devices: information sheet. Silver Spring: U.S. Food and Drugs Administration; 2016.
59. Anitua E, Prado R, Orive G. Closing regulatory gaps: new ground rules for platelet-rich plasma. *Trends Biotechnol.* 2015;33(9):492-5. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.07.00260>
60. The European Parliament and the Council of The European Union. Directive 2002/98/EC, of 27 January 2003. Setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending. 2003[acesso 24 jan 2018]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2002_98/dir_2002_98_en.pdf
61. Fiorentino S, Roffi A, Filardo G, Marcacci M, Kon E. European definitions, current use, and EMA stance of platelet-rich plasma in sports medicine. *J Knee Surg.* 2015;28(1):51-4. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396016>
62. Spanish Agency of Medicines and Medical Devices. Resolution establishing the classification of non-replacement therapeutic use of autologous plasma and its fractions, components or derivatives as a medicinal product for human use to meet specialised needs. 2013[acesso 24 jan 2018]. Disponível em: <http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/medEspeciales/resolucion-PRP.pdf>
63. Chicharro-Alcántara D, Rubio-Zaragoza M, Damiá-Giménez E, Carrillo-Poveda JM, Cuervo-Serrato B, Peláez-Gorrea P et al. Platelet Rich Plasma: New Insights for Cutaneous Wound Healing Management. *J Funct Biomater.* 2018;9(1):10. <https://doi.org/10.3390/jfb9010010>

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.