

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

DISSERTAÇÃO | ARTIGO DE REVISÃO

Plasma Rico Em Plaquetas Em Patologia do Pé e Tornozelo

Diogo Filipe Penedos Oliveira

M

2020



Plasma Rico Em Plaquetas Em Patologia do Pé e Tornozelo

Estudante:

Nome completo: Diogo Filipe Penedos Oliveira

Endereço de correio eletrónico: diogoliveira17@hotmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Centro Hospitalar Universitário do Porto, Hospital de Santo António

Orientador:

Nome completo: Manuel André dos Santos Gomes

Grau Académico: Doutor

Título Profissional: Professor Catedrático

Abril de 2020

Assinatura do Estudante:

Diogo Oliveira

Assinatura do Orientador:

André Gomes

Abril de 2020

Resumo

Introdução e Objetivos: Por Plasma Rico em Plaquetas entende-se uma preparação de plasma autólogo com concentração de plaquetas superior à encontrada no sangue periférico, que são obtidas através de técnicas de centrifugação. De forma mais consensual, pode ser visto como uma maneira simples, eficiente, e minimamente invasiva de obtenção de uma maior concentração natural de Fatores de Crescimento autólogos. É utilizado com a intenção de acelerar a regeneração tecidual e esperam-se benefícios nas reações inflamatórias locais, na proliferação e recrutamento de células estaminais, adesão celular e angiogénese.

Esta revisão da literatura tem como principal objetivo oferecer uma visão geral dos dados existentes acerca da terapêutica com este preparado, mas sobretudo dos dados mais recentes da sua aplicação na Tendinopatia do Aquiles, Fascite Plantar, Lesão Osteocondral do Astrágalo e Artrose do Tornozelo.

Métodos: Foram pesquisados artigos publicados de 2009 a Setembro de 2019 na base de dados PubMed, realizados exclusivamente em humanos, relacionados com a aplicação clínica de Plasma Rico em Plaquetas no tratamento de patologias com localização restringida ao pé e tornozelo. Foram introduzidas na base de dados supracitada, individualmente ou em combinação, as seguintes palavras-chave: *Platelet-rich Plasma, Foot, Ankle, Achilles Tendinopathy, Plantar Fasciitis, Osteochondral Lesions of Talus* e *Ankle osteoarthritis*. A seleção inicial foi feita com base no seu título e resumo e depois foram, todos eles lidos na íntegra, excluindo-se os que não cumpriam os critérios mencionados.

Discussão: Muitos estudos clínicos demonstram benefícios da utilização de Plasma Rico em Plaquetas no processo de regeneração dos tecidos lesionados. A literatura atual mostrou, com evidência moderada a alta a sua eficácia como tratamento da Fascite Plantar, especialmente no alívio sintomático e melhoria funcional. Parece também existir evidência de benefícios ao nível da Lesão Osteocondral do Astrágalo. A sua aplicação como terapia da Tendinopatia do Aquiles parece não ser apoiada pela literatura. A diminuta evidência científica existente não permite tirar conclusões do seu papel na Artrose do Tornozelo.

Conclusões: O Plasma Rico em Plaquetas mostrou ser uma técnica segura e fiável com potencial terapêutico em algumas das patologias estudadas. É evidente a necessidade da realização de mais

estudos clínicos com elevado nível de evidência, bem como uniformização dos seus parâmetros de maneira a facilitar a comparação e ser possível formular recomendações específicas para a sua aplicação.

Palavras-chave: Plasma Rico em Plaquetas, Pé e tornozelo, Tendinopatia do Aquiles, Fascite Plantar, Lesão Osteocondral do Astrágalo, Artrose do Tornozelo.

Abstract

Introduction and Aims: Platelet-rich Plasma means autologous plasma preparations with a higher platelet concentration than those found in peripheral blood, which are obtained by centrifugation techniques. More consensually, it can be seen as a simple, efficient, and minimally invasive way to achieve a higher natural concentration of autologous Growth Factors. It is used with the intention of accelerate tissue regeneration and benefits are expected in local inflammatory reactions, stem cell proliferation and recruitment, cell adhesion and angiogenesis. This literature review aims to provide an overview of existing evidence on Platelet-rich Plasma therapy, but especially the most recent data on its application in Achilles Tendinopathy, Plantar Fasciitis, Osteochondral Lesion of Talus and Ankle Osteoarthritis.

Methods: A search was performed for articles published from 2009 to September 2019 in the PubMed database, conducted exclusively in humans, related to the clinical application of Platelet-Rich Plasma in the treatment of pathologies with restricted foot and ankle localization. The following keywords were introduced in the above-mentioned database, alone or in combination: Platelet-rich Plasma, Foot, Ankle, Achilles Tendinopathy, Plantar Fasciitis, Osteochondral Lesions of Talus and Ankle osteoarthritis. The initial selection was made on the basis of their title and abstract and then all were read in their entirety to exclude those who did not reach the above criteria.

Discussion: Many clinical trials show benefits of using Platelet-rich Plasma in the regeneration process of injured tissues. Current literature has shown, with moderate to high evidence, their effectiveness as a treatment for Plantar Fasciitis, especially in symptom removal and functional improvement. There also seems to be evidence of benefits on the Osteochondral Lesions of Talus. Its application as Achilles Tendinopathy therapy does not seem to be supported by the literature. The limited scientific evidence available does not allow conclusions to be drawn on its role in Ankle Osteoarthritis.

Conclusions: Platelet-rich Plasma has been shown to be a safe and reliable technique with therapeutic potential in some of the pathologies studied. There is a clear need for further clinical trials with high level of evidence, as well as standardization of their parameters in order to facilitate comparison and to be able to make specific recommendations for their application.

Keywords: Platelet-Rich Plasma, Foot and Ankle, Achilles Tendinopathy, Plantar Fasciitis, Osteochondral Lesion of Talus, Ankle Osteoarthritis.

Lista de Abreviaturas

AH – Ácido Hialurónico
AINES – Anti-inflamatórios Não Esteroides
AT – Artrose do Tornozelo
CP – Concentração Plaquetária
EGF – Fator de Crescimento Epidérmico
FC – Fatores de Crescimento
FGF – Fator de Crescimento Fibroblástico
FP – Fascite Plantar
ICS – Injeções de Corticosteroides
IGF-1 – Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1
L-PRP – Plasma Rico em Plaquetas e Leucócitos
P-PRP – Plasma Rico em Plaquetas Puro
PDGF – Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas
PRP – Plasma Rico em Plaquetas
TGF- β – Fator de Transformação do Crescimento β
VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

Índice

Resumo	iv
Abstract	vi
Lista de Abreviaturas.....	viii
Lista de Tabelas.....	x
Introdução	1
Metodologia	3
Plasma Rico em Plaquetas.....	4
História	4
Produção	4
Mecanismos de Ação	5
Fatores de crescimento	6
Sistemas de Classificação	6
Aplicações	8
Segurança.....	8
Tendinopatia do Aquiles	9
Fascite Plantar	11
Lesão Osteocondral do Astrágalo	13
Artrose Do Tornozelo	14
Limitações.....	15
Conclusão.....	17
Tabelas	19
Lista de Referências.....	20

Lista de Tabelas

I - PRINCIPAIS FUNÇÕES DOS FATORES DE CRESCIMENTO DO PRP ¹⁹	19
--	----

Introdução

As plaquetas são células pequenas e anucleadas que circulam no sangue. Não se replicam e por isto tem um curto período de 9 dias como tempo de vida útil. A sua função primária é intervir no processo de hemóstase através dos seus mecanismos essenciais à coagulação.¹

Por Plasma Rico em Plaquetas (PRP) entende-se uma preparação de plasma autólogo com concentração de plaquetas superior à encontrada no sangue periférico, que são obtidas através de técnicas de centrifugação.² De forma mais consensual, o PRP pode ser visto como uma maneira simples, eficiente, e minimamente invasiva de obtenção de uma concentração natural de Fatores de Crescimento (FC) autólogos.³

A contagem de plaquetas varia normalmente de 150,000 - 350,000/ μ L de plasma. Atualmente, PRP define-se pela concentração de plasma de pelo menos 1 milhão de plaquetas por microlitro em 5 mL de plasma. Esta concentração é responsável pelo aumento de 3 a 5 vezes da contagem de FC em relação à contagem no plasma com concentração plaquetária (CP) normal.⁴

É utilizado com intenção de acelerar a regeneração tecidual sendo mesmo o método mais comumente utilizado nos últimos anos³, uma vez que associado às plaquetas estão os fatores de crescimento. Assim sendo, inerente ao uso de Plasma Rico em Plaquetas, esperam-se benefícios nas reações inflamatórias locais, na proliferação e recrutamento de células estaminais, adesão celular e angiogênese.⁵

Outro fator que incentiva o seu uso é o facto de ser um concentrado de sangue autólogo, isto é, é utiliza-se o plasma do próprio indivíduo para dar origem ao preparado de PRP, prevenindo-se reações adversas e problemas de compatibilidade. Em função disto, é caracterizado pela *Food and Drug Administration* (FDA) como um tecido minimamente manipulado,⁶ o que permite a sua utilização sem que seja obrigatório um estudo exaustivo prévio e a submissão a processos específicos de aprovação.⁶

Atualmente, a utilização de PRP na Ortopedia, centra-se fundamentalmente no tratamento de lesões músculo-esqueléticas, quer agudas quer crónicas⁶ e uma das localizações anatómicas em que a utilização de PRP não foi tão estudada é o pé e tornozelo.

Nesta área, as patologias em que o estudo da sua aplicação suscita mais interesse são as Tendinopatias do Aquiles e a Fascite plantar (FP), onde a aplicação de PRP tem sido testada como

uma solução para o alívio e resolução algica;^{7,8} Na Lesão Osteocondral do Astrágalo, uma patologia cada vez mais reconhecida como causa de dor do tornozelo, é utilizado como tratamento e como adjuvante na cirurgia;⁶ Na Artrose do Tornozelo (AT) tem sido apontado como uma alternativa a outras terapias.⁹

Estudos clínicos relacionados com estas temáticas estão neste momento a emergir com resultados muito favoráveis. Espera-se que venham a desempenhar um papel promissor na perspetiva da Ortopedia e da Medicina Desportiva.

As variadas aplicações do PRP serão visadas nesta revisão da literatura, que tem como principal objetivo providenciar uma visão geral dos estudos existentes acerca desta terapêutica, e analisar os dados mais recentes da sua aplicação nas patologias em questão, de forma a clarificar os benefícios que este tratamento pode trazer.

Metodologia

Esta revisão da literatura incide sobre artigos originais que abordam a administração de Plasma Rico em Plaquetas no tratamento de algumas patologias do pé e tornozelo, publicados entre 2009 e 2019, bem como outras referências pela sua importância na contextualização dos assuntos tratados.

Foi feita uma pesquisa sistemática na base de dados PubMed, onde foram respeitados os seguintes critérios: estudos clínicos realizados exclusivamente em humanos, relacionados com a abordagem da aplicação clínica de PRP no tratamento de patologias ortopédicas e com localização restringida ao pé e tornozelo. Foram introduzidas na base de dados supracitada, individualmente ou em combinação, as seguintes palavras-chave: *Platelet-rich Plasma, Foot, Ankle, Achilles Tendinopathy, Plantar Fasciitis, Osteochondral Lesions of Talus e Ankle osteoarthritis*.

Ao longo da pesquisa efetuada, deu-se prioridade aos estudos clínicos em detrimento de estudos pré-clínicos, por permitirem inferir conclusões com maior aplicabilidade na prática médica. A seleção inicial foi feita com base no título e resumo. Mais tarde, numa segunda fase, foram analisados integralmente todos os artigos selecionados, procedendo-se à exclusão dos que não cumpriam os critérios acima mencionados. Foi tido em conta o elevado nível de evidência como fator a favor da seleção do estudo em questão. Foram também, simultaneamente, analisadas as listas de referências dos artigos referidos.

Plasma Rico em Plaquetas

História

A história do PRP inicia-se entre as décadas de 1960 e 1970, em obras acerca dos efeitos das colas de fibrina na cicatrização. Dez anos depois, colocou-se a hipótese das plaquetas, através dos fatores de crescimento, intervirem no processo de cura.

Também na década de 1970, surge o termo PRP pela primeira vez, na área da Hematologia.² O termo é descrito como plasma com contagem de plaquetas superior à do sangue periférico, e começou a ser utilizado por hematologistas como forma de combater a trombocitopenia, através da administração por meio de uma transfusão.²

Na década de 1980 foi descrito como Plasma Rico em Fibrina, começando a ser utilizado na Cirurgia Maxilo-facial devido às propriedades hemostáticas da fibrina e ao seu potencial de adesão. As características anti-inflamatórias indicaram estimular a proliferação celular.¹⁰

Posteriormente expandiu-se para outras áreas da medicina e em diferentes procedimentos da prática médica, nomeadamente na Dermatologia, Cirurgia Oral e Maxilo-facial, Cirurgia Plástica, Cirurgia Cardíaca, Oftalmologia, Urologia e Ginecologia. Muitos dos referidos continuam a munir-se da sua utilização na sua prática.

Subsequentemente, e até à atualidade, é predominantemente utilizado em lesões músculo-esqueléticas crónicas e agudas,⁶ quer em Ortopedia, quer em Medicina Desportiva. A utilização na Medicina Desportiva é a grande responsável pela divulgação da técnica, visto que após a sua aplicação em atletas mundialmente conhecidos atraiu a imprensa o que consequentemente conduziu à sua difusão.¹¹

Produção

São conhecidas cerca de 40 formas diferentes de produzir PRP a partir de sangue autólogo através de um processo fundamental para este efeito, a centrifugação.¹² A maioria passa por dois processos de centrifugação – “*double spin*” com tempo e velocidade previamente estipulados.¹³

Numa primeira centrifugação, são separados os eritrócitos do plasma devido às suas diferentes densidades e assim forma-se uma camada de eritrócitos que sustenta uma porção de leucócitos – “*buffy coat*”. As plaquetas encontram-se no plasma, em maior concentração, depositadas acima dos leucócitos.

Para dar início à segunda centrifugação, são apenas colhidos a porção de leucócitos e o plasma, desperdiçando-se os eritrócitos. Os leucócitos e o plasma com as plaquetas são novamente centrifugados para aumentar a concentração de plaquetas no plasma.¹⁴ A concentração final dependerá sempre do sistema utilizado para a sua preparação e das características individuais do doente como idade, comorbilidades e estado circulatório.¹⁵

Apesar de existirem muitas formas diferentes de produção, não existe um protocolo considerado correto. Não existe também um consenso acerca de um parâmetro de elevada importância como é o caso da concentração plaquetária necessária para garantir potencial terapêutico. Existem estudos que sugerem que é necessária uma CP de $800-1200 \times 10^9$ plaquetas/L¹⁶, outros sugerem que 1000×10^9 em 5 mL de plasma representa a dose terapêutica de PRP.¹⁷ A CP mínima é considerada como 200×10^9 plaquetas/ μ L, noutro estudo.¹⁴ Um outro estudo, mais recente, recomenda CP acima de 300×10^3 plaquetas/ μ L.¹⁸

Mecanismos de Ação

É amplamente conhecido o papel das plaquetas na hemóstase por meio de adesão da membrana celular, agregação e intervenção na cascata de coagulação, mas também o seu papel na regeneração de tecidos danificados que se deve à sua aptidão para libertar FC dos seus grânulos e assim estimular a cascata inflamatória e o processo regenerativo.¹⁹

Passados 10 minutos da exposição a fatores da cascata de coagulação ou do contacto com a membrana basal exposta, as plaquetas iniciam a sua desgranulação originando grânulos, dos quais é de salientar o alfa (α) que representa uma fonte de citocinas, quimiocinas e outras proteínas envolvidas em quimiotaxia, estimulação da proliferação e maturação celular.²⁰ No entanto, a principal importância dos grânulos α reside no facto de armazenar mais de 30 FC¹, que incluem o Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGF), Fator de Transformação do Crescimento β (TGF- β), Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1 (IGF-1), o Fator de Crescimento Fibroblástico (FGF) e o Fator de Crescimento Epidérmico (EGF).²⁰

Fatores de crescimento

Cada fator de crescimento desempenha um papel específico na regeneração dos tecidos.

O PDGF, apesar de ser nomeado assim, é também encontrado noutros tipos de células como monócitos, macrófagos, fibroblastos e células endoteliais.²¹ Tem características quimiotáticas e mitogénicas dos fibroblastos, síntese de colagénio e remodelação de matriz extracelular;¹³

O TGF- β tem 3 isoformas e estimula a produção de colagénio e impede a sua destruição. A isoforma 1 (TGF- β 1) promove angiogénese, regeneração do tecido conjuntivo e quimiotaxia de células imunes. No local da lesão óssea estimula a proliferação de osteoblastos e inibe a proliferação de osteoclastos;²¹

O FGF é um dos mitogénios mais potentes e tem especial importância em células mesenquimatosas, condrócitos e osteoblastos. Estimula também a diferenciação e crescimento dos condrócitos e osteoblastos, e está envolvido na angiogénese conjuntamente com o VEGF;^{19,22}

O VEGF atinge o seu pico após a fase inflamatória, assume importância na angiogénese permitindo que os nutrientes cheguem ao tecido afetado, mas é dependente do FGF para exercer essa função. Alguns estudos demonstram que a sua secreção é maior quando presentes os fatores PDGF, TGF- β , e EGF.^{22,23}

O EGF é responsável pelo aumento da secreção de citocinas e os seus efeitos são, sobretudo, a estimulação da quimiotaxia e angiogénese nas células endoteliais e replicação de células mesenquimatosas.^{22,24}

O IGF-1 é uma hormona composta por 70 aminoácidos que, é parte integrante do plasma, mas que pode também ser transportada para o interior das plaquetas. Exerce a sua ação na diferenciação e replicação das células mesenquimatosas e promove a proliferação e diferenciação dos osteoblastos, promovendo consequentemente a regeneração óssea.^{13,23}

Sistemas de Classificação

O primeiro sistema de classificação surge em 2009 e, atualmente, continua a ser visto como uma referência importante no que diz respeito à uniformização e agrupamento dos termos ainda utilizados.²⁵

A complexidade do sistema anterior levou a que este sofresse algumas reformulações, dando origem a uma classificação mais intuitiva e de mais fácil perceção, que logo à partida divide dois grupos tendo em conta o conteúdo celular e a arquitetura da fibrina.²⁶

Desta forma, surgem quatro grupos principais de produtos, sendo que dois deles são suspensões de plaquetas sólidas e os outros dois são biomateriais de fibrina sólida.²⁶ O fator que permite subdividir cada um destes grupos em outros 2, e assim identificar e distinguir os 4 subgrupos já referidos é a presença ou ausência de leucócitos.

Assim, o Plasma Rico em Plaquetas é classificado em:

- Plasma Rico em Plaquetas Puro (P-PRP) e Plasma Rico em Plaquetas e Leucócitos (L-PRP), ambos suspensões que após ativação se polimerizam num gel de fibrina sendo por isto denominados de Gel de P-PRP e Gel de L-PRP, respetivamente.²⁶
- Fibrina Rica em Plaquetas Pura e Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos, ambos biomateriais de fibrina sólida que só existem na forma ativada e apresentam uma polimerização de fibrina mais forte e mais estável do que o PRP em gel.²⁶

Interessa referir que estes dois grandes grupos, um composto por sólidos e outro por suspensões, pelo facto de apresentarem diferentes interações entre moléculas pequenas e a matriz de fibrina, apresentam perfis consideravelmente diferentes de libertação de fatores de crescimento.

Apesar de reformulado e de permitir o agrupamento dos produtos, este esquema de classificação continua a não ser o ideal, pois não contempla aspetos como a concentração de plaquetas e leucócitos, composição celular detalhada e a preservação das células durante a recolha e centrifugação.

Aplicações

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

Até há pouco tempo, era utilizado fundamentalmente como tratamento de patologias em que não existiu resposta a modalidades de tratamento habituais e para as quais a cirurgia era a única alternativa, ou quando havia uma necessidade de acelerar o processo de cura. Neste momento, começa a ser usado com regularidade durante a reparação ou procedimentos de reconstrução, sejam eles abertos ou artroscópicos, aplicado no intraoperatório ou após a realização de um procedimento invasivo.

Neste trabalho serão abordadas especificamente as lesões referentes ao pé e tornozelo, pela sua incidência e prevalência na população, mas também por serem um tipo de lesões para o qual têm sido realizados bastantes estudos e, portanto, aquele em que os resultados se aproximam mais de conclusões com implicações na atividade clínica dos profissionais de saúde. Além disso, são um desafio para o tratamento, devido ao seu curso prolongado e ao grande impacto que têm na qualidade de vida dos doentes.

Segurança

Não são conhecidas condicionantes por reações imunogénicas, uma vez que se trata de um preparado com sangue autólogo. Nenhum estudo documentou estímulo hiperplásico, carcinogénico, ou de crescimento tumoral.²⁷

No entanto, os doentes devem ser avisados da possibilidade de, após a injeção, piorarem temporariamente os sintomas, devido à estimulação da resposta inflamatória natural do indivíduo. Apesar dos efeitos adversos serem muito raros, como em qualquer método terapêutico injetável

existe a possibilidade de infeção, de lesão neurovascular e calcificação ou formação de tecido cicatricial.²⁷

Tendinopatia do Aquiles

A Tendinopatia do Aquiles é uma condição clínica caracterizada por dor, edema e diminuição da função do tendão. É resultado de falência no processo de regeneração que causa alterações degenerativas no tendão. As falências na resposta regenerativa abrangem três formas contínuas: tendinopatia reativa, degradação do tendão e tendinopatia degenerativa.²⁸

É uma das doenças do pé e tornozelo mais frequentes ocasionada por sobrecarga excessiva.²⁹ É mais frequente em indivíduos que praticam atividade física, principalmente corrida com incidência de 7-9% em atletas de alto nível, mas também em outros desportos como ténis, voleibol e futebol; no entanto, mais de um terço dos afetados não são desportistas.³⁰

O tratamento conservador, numa fase inicial, consiste no descanso, imobilização e crioterapia e espera-se que esta abordagem tenha grande eficácia na sintomatologia; caso não se confirme, recorre-se a analgésicos, aplicação de ultrassons, terapia com laser de baixa intensidade, injeções de corticosteroides (ICS) ou terapia por ondas de choque.³¹

Grande parte dos clínicos consideram 3-6 meses o tempo necessário para avançar para um tratamento cirúrgico no caso do tratamento conservador não surtir os efeitos desejados.³² Existem várias técnicas cirúrgicas que, para além de serem invasivas e obrigarem a um tempo de recuperação mais duradouro, apresentam complicações comuns como: necrose da pele, infeção, lesão do nervo sural, hematoma, seroma e trombose.³³

Como alternativa a estas terapias, e motivado pelo facto de não existir um tratamento padrão, tem sido testada a aplicação de PRP embora os resultados sejam muito discrepantes.

Estudos recentes do tipo casos clínicos,³⁴⁻⁴⁵ reportam resultados que favorecem a utilização de injeções de PRP. Alguns descrevem redução significativa de sintomas e melhoria clínica.^{39,40,45-47} Outros observaram melhoria funcional e clínica,^{34,43,44} outros relatam melhoria clínica associada a melhoria imagiológica,^{42,48,49} enquanto que outros observam apenas melhoria clínica mas não confirmam melhoria imagiológica.^{35,38} Um dos estudos dividiu os doentes em dois grupos, um de jovens e outro de idade avançada, registou melhorias significativas em ambos.³⁶ Outro ainda

avaliou a aplicação do PRP isolado e combinado com cirurgia e conclui que em ambos os grupos se verificam melhores *outcomes* clínicos e imagiológicos constatados em ressonância magnética.³⁷

Outros estudos clínicos randomizados e controlados não mostraram evidência das vantagens do tratamento isolado com PRP em comparação com injeções de um placebo ou com exercício excêntrico. Documentam assim resultados desfavoráveis à sua utilização.⁵⁰⁻⁵² *Krogh et al.*⁵⁰ e *De Vos et al.*⁵² não observaram diferenças ao nível dos sintomas e função nos *outcomes*. Um estudo de seguimento dos mesmos pacientes de *De Vos et al.*⁵² realizado 1 ano depois, também não mostrou diferença nos mesmos parâmetros.⁵³ *Kearney et al.*⁵¹ reporta a inexistência de diferenças estatisticamente significativas, entre um grupo de doentes em que foi administrado PRP e um grupo de doentes que fez exercício excêntrico.

Noutro estudo clínico randomizado e controlado mais recente encontram-se resultados discrepantes dos restantes. *Boesen et al.*⁵⁴, administrou 4 injeções de PRP, altas doses de esteroides e um placebo a 3 grupos de 20 doentes cada. O grupo em que foi utilizado PRP teve melhorias no que refere a dor, função e scores de atividade, em relação ao grupo controlo, que são comparáveis às dos esteroides; no entanto, o autor tem em conta que o tratamento com esteroides aumenta o risco de rutura do tendão de Aquiles.

Uma meta-análise recente, que examinou estudos acerca do efeito do PRP aplicado à tendinopatia crónica do Aquiles não recomenda a sua utilização para uso corrente. Não encontrou benefício na sua utilização ao nível da função, redução da dor, alteração da espessura do tendão ou regresso à atividade desportiva, em comparação com o grupo controlo onde foi injetado um placebo.⁵⁵ Estes resultados são comparáveis aos de outra meta-análise, do mesmo ano, apenas com uma diferença: esta encontrou diminuição na espessura do tendão após a injeção, sendo isto um indicador de alívio sintomático nesta patologia.

Grande parte dos estudos de casos clínicos referem resultados motivadores independentemente do protocolo utilizado, com boa retoma da atividade física e benefícios a médio prazo. Por outro lado, os *outcomes* dos estudos com maior nível de evidência, na sua maioria, desencorajam a sua utilização, apesar de poderem estar condicionados pelo número limitado de amostras utilizadas. Existe apenas um que alenta a sua utilização.

A evidência atual, na globalidade, demonstra falta de eficácia das infiltrações de PRP como tratamento da Tendinopatia do Aquiles, quer em tratamento conservador quer em tratamento cirúrgico e, por isto, a sua aplicação como tratamento da Tendinopatia do Aquiles não é sustentada.

Fascite Plantar

A Fascite Plantar é definida como uma inflamação e degenerescência localizada da aponevrose plantar. Inclui alterações degenerativas na fáscia plantar com proliferação fibroblástica.⁵⁶ É a principal causa de dor no calcanhar,⁵⁷ que é sentida por aproximadamente 10% das pessoas ao longo das suas vidas, sendo também responsável por 1% das consultas em Ortopedia.⁸

A obesidade, a diminuição da dorsiflexão do tornozelo, a prática de atividades que envolvam suporte de peso pelos membros inferiores, sexo feminino e idade avançada são fatores de risco individuais. O diagnóstico é baseado na história e exame clínicos do doente, e na grande maioria das vezes não é necessária uma investigação mais aprofundada.⁵⁶

No que diz respeito ao tratamento, 80% dos doentes vêm os sintomas resolvidos com tratamento conservador,⁵⁸ contemplando medidas farmacológicas como anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e medidas não farmacológicas como crioterapia, alongamento da fáscia plantar, exercícios ou terapia com ondas choque.⁵⁹ No entanto, nos restantes pacientes em que o tratamento conservador inicial não resolveu a sintomatologia,⁶⁰ obriga ao recurso a terapias como injeções de corticosteroides que muitas vezes não são eficazes e exigem múltiplas injeções. Estas repetidas ICS associam-se a efeitos laterais como rutura da fáscia plantar e atrofia da gordura plantar.^{59,61} Por conseguinte, torna-se mandatário o estudo de alternativas terapêuticas sem risco significativo associado, como é o caso do PRP comparativamente às ICS.

Grande parte dos estudos clínicos prospetivos e comparativos que surgiram na pesquisa estabelecem esta comparação e têm resultados divergentes acerca de qual das técnicas se mostra superior.

Alguns relatam maior eficiência no que concerne ao alívio de dor e melhoria funcional do PRP quando comparado aos esteroides.^{47,56,62,63} *Jiménez-Pérez et al.*⁶³, num estudo de 2018, recorreu mesmo a técnicas imagiológicas que documentaram redução da espessura da fáscia e dos sinais inflamatórios locais.

Outros estudos apenas consideram o PRP mais vantajoso que os corticosteroides a longo prazo, não encontrando diferenças significativas numa fase inicial do tratamento⁵⁷ enquanto que outros não encontraram diferenças estatísticas significativas entre os dois tratamentos ao nível da eficácia e remoção dos sintomas.^{8,64-66}

No entanto, todos eles estão em concordância no que diz respeito aos benefícios do PRP no tratamento da Fascite Plantar. Salientam a eficácia no alívio sintomático, melhoria funcional e aumento da qualidade de vida, quer a curto, médio, ou longo prazo. Todos os artigos em que não existiu evidência de que o PRP é superior aos corticosteroides no tratamento desta patologia, recomendam a utilização de PRP em detrimento dos esteroides, pelo facto de estes apresentarem complicações possíveis, ao invés do PRP que é uma técnica considerada segura, à qual são desconhecidas complicações.

Outros estudos prospetivos que analisam unicamente a eficácia do PRP, sem recorrer a comparação com ICS, mencionam também resultados promissores como melhorias no alívio sintomático e na função comparativamente aos dados obtidos pré-tratamento^{67,68} e taxa de eficácia de aproximadamente 2 em 3.⁶⁹

Apenas um estudo prospetivo de *Johnson-Lynn et al.*⁷⁰ não encontrou evidência de benefício na aplicação de PRP nesta patologia comparativamente ao grupo controlo, no qual foi injetada uma solução salina.

Duas metas-análises que analisaram estudos clínicos que comparam também a injeção de PRP e ICS, evidenciam as vantagens do PRP a longo prazo. No estudo de *Yang et al.*,⁷¹ apesar de não ter encontrado diferenças significativas no alívio dos sintomas a curto prazo (2 a 4 semanas) e a médio prazo (4 a 24 semanas), o PRP mostrou ser mais eficaz a longo prazo. No que diz respeito à melhoria funcional, não foram observadas diferenças entre os dois tratamentos nesta meta-análise, ao contrário da de *Yan Ling e Shu Wang*⁷² onde se confirmaram melhorias funcionais e sintomáticas significativamente maiores no grupo tratado com PRP ao invés de esteroides, aos 12 e 24 meses de seguimento. Assim, recomendam a utilização de PRP no tratamento de FA, tendo em conta a sua eficácia e, igualmente, as suas possíveis complicações.

Tendo em conta a literatura atual, existe evidência moderada a alta da eficácia das infiltrações de PRP como tratamento da Fascite Plantar, especialmente na melhoria sintomática e funcional. Estimula a proliferação celular e como tal deve ser considerada no tratamento de doenças degenerativas. Aparenta ser superior, quando comparada aos corticosteroides, tendo em conta a sua segurança.

Lesão Osteocondral do Astrágalo

A Lesão Osteocondral do Astrágalo é uma patologia que envolve dano da cartilagem e do osso subcondral e é cada vez mais diagnosticada devido ao avanço nas técnicas de imagem.⁶ Os fatores que a predispoem incluem trauma, isquemia, defeitos ósseos e predisposição genética.⁷³ A forma de apresentação característica é dor no tornozelo e diminuição da mobilidade articular.⁷⁴

São lesões relativamente pouco frequentes,⁷³ mas que ocorrem em mais 70% das entorses e fraturas.⁷⁵ São mais prevalentes na população jovem e afetam mais o sexo masculino.

O tratamento conservador com AINES e limitação da atividade física está indicado em doentes assintomáticos⁷⁶ e tem sucesso em lesões mais pequenas, sendo comumente necessário o recurso a tratamento cirúrgico em lesões maiores.⁶ Têm também a desvantagem de frequentemente conduzir a uma regeneração inadequada da lesão.⁷⁷

Desenvolvimentos recentes têm atribuído importância à utilidade do PRP como estimulador da regeneração da cartilagem individualmente⁷⁸ e como adjuvante em procedimentos cirúrgicos de carácter reparador e reconstrutivo.⁶

Apesar disto, a sua aplicação permanece pouco estudada, tendo sido encontrados, nesta pesquisa, apenas 4 trabalhos relevantes. Dois destes estudos avaliam os efeitos do PRP em comparação com os do ácido hialurónico (AH),^{79,80} um deles como tratamentos principais⁸⁰ outro como adjuvantes em tratamento cirúrgico, durante cirurgia com microfraturas.⁷⁹

*Mei-Dan et al.*⁸⁰ divulgou que o PRP é muito útil no alívio da dor e melhoria da função a curto, médio e longo prazo. O autor concluiu que o PRP foi mais eficiente que o AH e consignou-o como a injeção mais eficaz no tratamento desta patologia apesar de ambas as técnicas serem eficazes na redução da dor e rigidez, melhorarem a função e a qualidade de vida dos doentes com lesão.

*Gormeli et al.*⁷⁹ refere melhorias funcionais e sintomáticas no grupo tratado com PRP como adjuvante, comparativamente aos grupos em que foi usado AH e solução salina como placebo. Conclui assim que o PRP parece ser mais efetivo que o AH e que por isso deve ser utilizado como adjuvante na cirurgia com microfraturas.

O PRP foi comparado também com a proloterapia num estudo retrospectivo muito recente de *Akpancar and Gül*⁸¹ e obtiveram taxas de sucesso altas com 90.9% dos pacientes tratados com RPR a referirem *outcomes* muito bons ou excelentes. Considera-o assim, um método efetivo para adiar a cirurgia.

Um outro estudo, de *Guney et al.*⁷⁸ comparou as microfraturas por si só, com o mesmo procedimento associado a uma injeção de PRP 6-24 horas após a cirurgia. Reporta resultados significativamente melhores no grupo com recurso a injeção de PRP com benefícios físicos, psicológicos e económicos. Encontrou também vantagens na recuperação da cirurgia no grupo em que foi utilizado o plasma.

São unânimes na literatura disponível os benefícios a nível sintomático e funcional da aplicação de PRP na Lesão Osteocondral do Astrágalo. Todos os estudos analisados descrevem resultados que incentivam a sua utilização como tratamento principal e como adjuvante das microfraturas. Apoiam a sua utilização em detrimento das injeções de AH e da proloterapia. Também não há registo de efeitos adversos pelo que não há motivos para que não seja uma técnica utilizada no tratamento desta patologia.

Artrose Do Tornozelo

A Artrose do Tornozelo é uma degenerescência da articulação do tornozelo que envolve a tibia, perónio e astrágalo. Os principais fatores de risco são o trauma e a idade. Os sintomas incluem dor, fraqueza muscular e diminuição da amplitude de movimento.⁸²

Estima-se que as AT correspondam a 13% das artroses,⁸³ que é a doença articular mais prevalente nos adultos.⁸⁴

O tratamento conservador inclui diminuição da sobrecarga ponderal, tratamento fisiátrico, órteses, palmilhas, imobilizadores do tornozelo, analgésicos, AINES e injeções de AH;⁸⁴ no entanto, estes tratamentos nem sempre se mostram eficazes e podem apresentar efeitos indesejados consideráveis.⁸⁵ O tratamento cirúrgico é indicado em casos de doença em estado avançado e compreende osteotomia de realinhamento, artrodese e artroplastia total do tornozelo.

Existe a necessidade de encontrar alternativas que aliviem os sintomas e que adiem ou evitem a cirurgia⁹ e com este objetivo a injeção intra-articular com PRP foi considerada.

Apesar de ser uma patologia muito comum,⁶ existem poucos estudos que abordam a terapêutica com injeções de PRP. Nesta pesquisa encontraram-se apenas 3, todos relativamente recentes, e todos retrospectivos.^{84,86,87}

Os estudos foram realizados em doentes que não responderam a tratamento prévio. Um dos estudos incluiu doentes que não obtiveram resultados positivos após injeções de AH e mesmo

cirurgia de desbridamento, com o objetivo de perceber se o PRP é capaz de adiar a necessidade de cirurgias como próteses ou artrodeses do tornozelo. O autor concluiu que este pode desempenhar um papel importante no adiamento da cirurgia ao constatar que as injeções reduziram a dor, aumentaram a função articular, melhoraram a qualidade de vida dos doentes e que 80% dos pacientes referiram-se satisfeitos ou muito satisfeitos com o tratamento.⁸⁶

*Angthong et al.*⁸⁷ e *Fukawa et al.*⁸⁴ obtiveram resultados contraditórios nos seus estudos. O primeiro incluiu 5 doentes com AT num estudo em que estuda a administração de PRP em várias patologias de pé e tornozelo; durante e após o seguimento médio de 16 meses, os doentes não tiveram *outcomes* satisfatórios. Pelo contrário, *Fukawa et al.*⁸⁴ demonstrou evidências de eficácia dos PRP no alívio dos sintomas; este estudo verificou também melhores *outcomes* em doentes com AT numa fase mais precoce, face àqueles que tinham a mesma patologia num estado mais avançado.

A evidência da eficácia do PRP no tratamento da AT resume-se assim a estudos com baixo nível de evidência e com resultados discrepantes entre si, pelo que os benefícios desta técnica permanecem impercetíveis e nenhuma conclusão pode ser tirada neste momento.

Limitações

Os poucos estudos clínicos randomizados e controlados que existem parecem contradizer-se mutuamente. Ao analisá-los percebemos que existem várias diferenças entre eles: alguns adotaram uma técnica de infiltração composta por uma injeção única num só local, enquanto que outros optaram por uma técnica em que uma quantidade de PRP é administrado na fáscia por uma agulha que depois é direcionada para se proceder a nova infiltração noutra local - “*peppering*”; Alguns autores recorrem a ultrassons para guiar a agulha na infiltração do PRP, o que pode fazer prever mais rigor no seu posicionamento, enquanto que outros guiam a infiltração exclusivamente por palpação; uns autores preferem utilizar métodos de preparação com apenas uma centrifugação - “*single spin*” sendo que outros optam por duas centrifugações consecutivas – “*double spin*”, com velocidades de centrifugação que variam também, num intervalo de 1500-3500 rpm.

Alguns estudos referem apenas uma infiltração, enquanto que outros relatam várias e com intervalos de tempo entre elas que variam de estudo para estudo; a quantidade de PRP infiltrada é também muito variável entre os estudos analisados sendo que alguns descrevem administração de apenas 2 mL e outros de mais de 8 mL.

Tendo isto em conta, os estudos são difíceis de comparar entre si pois não existe consenso quanto aos métodos de preparação, quanto às características qualitativas do PRP (volume, concentração plaquetária, presença de leucócitos ou eritrócitos, técnica da infiltração ou protocolo pós-injeção), à regularidade e número de injeções, o método de ativação, entre muitos outros fatores que podem influenciar a ação dos produtos utilizados.

Os diferentes tipos celulares e concentrações obtidos e aplicados no local da lesão são também um aspeto importante a considerar, já que pequenas variações na concentração de FC podem produzir efeitos muito díspares.

Outro aspeto importante é o papel do tratamento concomitante associado à injeção. De facto, a terapêutica com PRP está sempre associada a um protocolo de reabilitação que por si só desempenha um papel importante no processo terapêutico.

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

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

Conclusão

Apesar de existirem muitos indicadores decorrentes de estudos clínicos que demonstram benefícios da utilização de PRP no processo de regeneração dos tecidos lesionados e do efeito específico que cada fator de crescimento exerce neste processo, ainda se mantêm abertas muitas questões sobre os seus mecanismos biológicos que são muito complexos e poderão variar com diferentes concentrações plaquetárias, ao atingir diferentes alvos no tecido ou ao atuar em etapas diferentes do processo.

Existem também demasiados fatores que condicionam a avaliação do impacto deste tipo de terapêutica, particularmente nas condições inerentes à sua produção e à variabilidade clínica entre os diferentes tipos e níveis de evolução das patologias (muitas vezes têm sido ignorados). Todos estes fatores limitam a validade das conclusões dos estudos já publicados sobre o tema e prejudicam a sua inter-relação.

No que diz respeito à segurança, a literatura não relata qualquer caso de complicações sistêmicas; alguns trabalhos referem complicações locais após a infiltração como desconforto, dor e edema, mas que são autolimitadas e decorrentes do próprio ato da infiltração. A ausência de complicações está em conformidade com conhecimento teórico, porque sendo o PRP um produto autólogo, não seria de esperar qualquer reação ou resposta imunológica à sua administração. O PRP pode assim ser considerado uma técnica segura e fiável.

No que concerne a Tendinopatia do Aquiles, esta revisão da literatura não encontrou efeitos benéficos da aplicação de PRP no tratamento desta patologia. Apenas um estudo com nível de evidência elevado relata diminuição da dor e melhoria funcional, resultados opostos aos achados nos restantes estudos com bom nível de evidência. Conclui-se que a evidência atual não conseguiu demonstrar eficácia que justifique a sua aplicação.

Em relação à Fascite Plantar, após análise dos estudos clínicos disponíveis conclui-se que a infiltração de PRP é eficaz como tratamento desta patologia; apenas um dos estudos analisados não encontra diferenças significativas entre o grupo controlo e o grupo em estudo. Nos estudos que comparam esta técnica com ICS, mesmo os que não encontram superioridade do PRP, dão-lhe prioridade no tratamento por não ter complicações conhecidas. É recomendada a sua utilização com evidência moderada a alta.

Quanto à Lesão Osteocondral do Astrágalo, todos os artigos analisados referem, em conformidade, benefícios do PRP na patologia em questão, quer como tratamento quer como

adjuvante na cirurgia. A literatura analisada parece suportar a utilização de PRP, no entanto, e tendo em conta o reduzido número de estudos, a sua aplicação deve continuar em investigação com futuros estudos prospetivos e randomizados controlados.

Relativamente à Artrose do Tornozelo, apesar de alguns estudos clínicos indicarem benefícios desta terapêutica, nenhuma conclusão pode ser tirada atualmente, devido à pouca evidência clínica sobre o efeito do PRP nessa patologia. Apenas 3 artigos surgiram nesta pesquisa, e com níveis de evidência baixos. Pelo que são necessários mais estudos prospetivos e com elevado nível de evidência para a confirmação futura do seu papel nesta patologia.

Como fica evidente nesta revisão, são imprescindíveis mais estudos com elevado grau de evidência que clarifiquem as vantagens, limitações e aplicações futuras que os tratamentos com PRP podem trazer à Ortopedia e Medicina Desportiva.

Concluindo, os tratamentos inovadores com PRP constituem uma larga área de oportunidades de investigação para futuro, sendo um bom exemplo onde desenvolvimento de equipas multidisciplinares, com conhecimentos abrangentes em Engenharia, Física, Biologia e Medicina podem dar um grande contributo no desenvolvimento de novas opções de tratamento acessíveis, seguras, com boa relação custo-benefício e sem elevado risco ou complexidade.

Tabelas

I - Principais Funções dos Fatores de crescimento do PRP¹⁹

Fator de Crescimento	Funções Principais
PDGF	Síntese de colagénio Proliferação de células ósseas Ativação de macrófagos Quimiotaxia e proliferação de fibroblastos
TGF- β	Síntese de colagénio tipo I Angiogénese Quimiotaxia de células imunes Inibição da formação de osteoclastos e reabsorção óssea
VEGF	Angiogénese Migração e replicação de células endoteliais Aumento da permeabilidade vascular Quimiotaxia de macrófagos e neutrófilos
EGF	Proliferação celular Diferenciação de células epiteliais Secreção de citocinas
IGF	Crescimento, diferenciação e migração de células ósseas, vasculares e epidérmicas Síntese de colagénio
FGF	Proliferação de células mesenquimatosas, condrócitos e osteoblastos Crescimento e diferenciação de condrócitos e osteoblastos

Lista de Referências

1. Grambart ST. Sports medicine and platelet-rich plasma: nonsurgical therapy. *Clin Podiatr Med Surg*. Jan 2015;32(1):99-107.
2. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord*. Jan 2018;4(1):18-24.
3. Cole BJ, Seroyer ST, Filardo G, Bajaj S, Fortier LA. Platelet-rich plasma: where are we now and where are we going? *Sports Health*. May 2010;2(3):203-210.
4. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent*. 2001;10(4):225-228.
5. Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg*. Oct 2009;17(10):602-608.
6. Henning PR, Grear BJ. Platelet-rich plasma in the foot and ankle. *Curr Rev Musculoskelet Med*. Dec 2018;11(4):616-623.
7. Vannini F, Di Matteo B, Filardo G, Kon E, Marcacci M, Giannini S. Platelet-rich plasma for foot and ankle pathologies: a systematic review. *Foot Ankle Surg*. Mar 2014;20(1):2-9.
8. Acosta-Olivo C, Elizondo-Rodriguez J, Lopez-Cavazos R, Vilchez-Cavazos F, Simental-Mendia M, Mendoza-Lemus O. Plantar Fasciitis-A Comparison of Treatment with Intralesional Steroids versus Platelet-Rich Plasma A Randomized, Blinded Study. *J Am Podiatr Med Assoc*. Nov 2017;107(6):490-496.
9. Vannabouathong C, Del Fabbro G, Sales B, et al. Intra-articular Injections in the Treatment of Symptoms from Ankle Arthritis: A Systematic Review. *Foot Ankle Int*. Oct 2018;39(10):1141-1150.
10. Conde Montero E, Fernandez Santos ME, Suarez Fernandez R. Platelet-rich plasma: applications in dermatology. *Actas Dermosifiliogr*. Mar 2015;106(2):104-111.
11. Lynch MD, Bashir S. Applications of platelet-rich plasma in dermatology: A critical appraisal of the literature. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(3):285-289.
12. Hsu WK, Mishra A, Rodeo SR, et al. Platelet-rich plasma in orthopaedic applications: evidence-based recommendations for treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. Dec 2013;21(12):739-748.
13. Marques LF, Stessuk T, Camargo IC, Sabeh Junior N, dos Santos L, Ribeiro-Paes JT. Platelet-rich plasma (PRP): methodological aspects and clinical applications. *Platelets*. 2015;26(2):101-113.
14. Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, Karas V, Fortier LA. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy*. Mar 2012;28(3):429-439.
15. Mazzucco L, Balbo V, Cattana E, Guaschino R, Borzini P. Not every PRP-gel is born equal. Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: Fibrinet, RegenPRP-Kit, Plateltex and one manual procedure. *Vox Sang*. Aug 2009;97(2):110-118.
16. Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone*. Apr 2004;34(4):665-671.
17. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*. Apr 2004;62(4):489-496.

18. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* Jan 2004;91(1):4-15.
19. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, Stojanovic P. Platelet Rich Plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open Med (Wars).* 2016;11(1):242-247.
20. Kon E, Filardo G, Di Martino A, Marcacci M. Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* Apr 2011;19(4):516-527.
21. Nikolidakis D, Jansen JA. The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review. *Tissue Eng Part B Rev.* Sep 2008;14(3):249-258.
22. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* Sep-Oct 2008;16(5):585-601.
23. Dhillon RS, Schwarz EM, Maloney MD. Platelet-rich plasma therapy - future or trend? *Arthritis Res Ther.* Aug 8 2012;14(4):219.
24. Knezevic NN, Candido KD, Desai R, Kaye AD. Is Platelet-Rich Plasma a Future Therapy in Pain Management? *Med Clin North Am.* Jan 2016;100(1):199-217.
25. 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.* Mar 2009;27(3):158-167.
26. 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.* Jan 2014;4(1):3-9.
27. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med.* Dec 2008;1(3-4):165-174.
28. Longo UG, Ronga M, Maffulli N. Achilles tendinopathy. *Sports Med Arthrosc Rev.* Jun 2009;17(2):112-126.
29. Sobhani S, Dekker R, Postema K, Dijkstra PU. Epidemiology of ankle and foot overuse injuries in sports: A systematic review. *Scand J Med Sci Sports.* Dec 2013;23(6):669-686.
30. Astrom M. Partial rupture in chronic achilles tendinopathy. A retrospective analysis of 342 cases. *Acta Orthop Scand.* Aug 1998;69(4):404-407.
31. Li HY, Hua YH. Achilles Tendinopathy: Current Concepts about the Basic Science and Clinical Treatments. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6492597.
32. Kearney R, Costa ML. Insertional achilles tendinopathy management: a systematic review. *Foot Ankle Int.* Aug 2010;31(8):689-694.
33. Paavola M, Orava S, Leppilahti J, Kannus P, Jarvinen M. Chronic Achilles tendon overuse injury: complications after surgical treatment. An analysis of 432 consecutive patients. *Am J Sports Med.* Jan-Feb 2000;28(1):77-82.
34. Wesner M, Defreitas T, Bredy H, et al. A Pilot Study Evaluating the Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Therapy for Treating Degenerative Tendinopathies: A Randomized Control Trial with Synchronous Observational Cohort. *PLoS One.* 2016;11(2):e0147842.

35. Finnoff JT, Fowler SP, Lai JK, et al. Treatment of chronic tendinopathy with ultrasound-guided needle tenotomy and platelet-rich plasma injection. *PM R*. Oct 2011;3(10):900-911.
36. Salini V, Vanni D, Pantalone A, Abate M. Platelet Rich Plasma Therapy in Non-insertional Achilles Tendinopathy: The Efficacy is Reduced in 60-years Old People Compared to Young and Middle-Age Individuals. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:228.
37. Oloff L, Elmi E, Nelson J, Crain J. Retrospective Analysis of the Effectiveness of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Achilles Tendinopathy: Pretreatment and Posttreatment Correlation of Magnetic Resonance Imaging and Clinical Assessment. *Foot Ankle Spec*. Dec 2015;8(6):490-497.
38. Owens RF, Jr., Ginnetti J, Conti SF, Latona C. Clinical and magnetic resonance imaging outcomes following platelet rich plasma injection for chronic midsubstance Achilles tendinopathy. *Foot Ankle Int*. Nov 2011;32(11):1032-1039.
39. Guelfi M, Pantalone A, Vanni D, Abate M, Guelfi MG, Salini V. Long-term beneficial effects of platelet-rich plasma for non-insertional Achilles tendinopathy. *Foot Ankle Surg*. Sep 2015;21(3):178-181.
40. Crescibene A, Napolitano M, Sbano R, Costabile E, Almolla H. Infiltration of Autologous Growth Factors in Chronic Tendinopathies. *J Blood Transfus*. 2015;2015:924380.
41. Filardo G, Kon E, Di Matteo B, et al. Platelet-rich plasma injections for the treatment of refractory Achilles tendinopathy: results at 4 years. *Blood Transfus*. Oct 2014;12(4):533-540.
42. Dallaudiere B, Pesquer L, Meyer P, et al. Intratendinous injection of platelet-rich plasma under US guidance to treat tendinopathy: a long-term pilot study. *J Vasc Interv Radiol*. May 2014;25(5):717-723.
43. Murawski CD, Smyth NA, Newman H, Kennedy JG. A single platelet-rich plasma injection for chronic midsubstance achilles tendinopathy: a retrospective preliminary analysis. *Foot Ankle Spec*. Oct 2014;7(5):372-376.
44. Deans VM, Miller A, Ramos J. A prospective series of patients with chronic Achilles tendinopathy treated with autologous-conditioned plasma injections combined with exercise and therapeutic ultrasonography. *J Foot Ankle Surg*. Nov-Dec 2012;51(6):706-710.
45. Mautner K, Colberg RE, Malanga G, et al. Outcomes after ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for chronic tendinopathy: a multicenter, retrospective review. *PM R*. Mar 2013;5(3):169-175.
46. Volpi P, Quaglia A, Schoenhuber H, et al. Growth factors in the management of sport-induced tendinopathies: results after 24 months from treatment. A pilot study. *J Sports Med Phys Fitness*. Dec 2010;50(4):494-500.
47. Monto RR. Platelet-rich plasma efficacy versus corticosteroid injection treatment for chronic severe plantar fasciitis. *Foot Ankle Int*. Apr 2014;35(4):313-318.
48. Gaweda K, Tarczyska M, Krzyzanowski W. Treatment of Achilles tendinopathy with platelet-rich plasma. *Int J Sports Med*. Aug 2010;31(8):577-583.
49. Ferrero G, Fabbro E, Orlandi D, et al. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma in chronic Achilles and patellar tendinopathy. *J Ultrasound*. Dec 2012;15(4):260-266.

50. Krogh TP, Ellingsen T, Christensen R, Jensen P, Fredberg U. Ultrasound-Guided Injection Therapy of Achilles Tendinopathy With Platelet-Rich Plasma or Saline: A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Am J Sports Med.* Aug 2016;44(8):1990-1997.
51. Kearney RS, Parsons N, Costa ML. Achilles tendinopathy management: A pilot randomised controlled trial comparing platelet-rich plasma injection with an eccentric loading programme. *Bone Joint Res.* 2013;2(10):227-232.
52. de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA.* Jan 13 2010;303(2):144-149.
53. de Jonge S, de Vos RJ, Weir A, 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.* Aug 2011;39(8):1623-1629.
54. Boesen AP, Hansen R, Boesen MI, Malliaras P, Langberg H. Effect of High-Volume Injection, Platelet-Rich Plasma, and Sham Treatment in Chronic Midportion Achilles Tendinopathy: A Randomized Double-Blinded Prospective Study. *Am J Sports Med.* Jul 2017;45(9):2034-2043.
55. Zhang YJ, Xu SZ, Gu PC, et al. Is Platelet-rich Plasma Injection Effective for Chronic Achilles Tendinopathy? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* Aug 2018;476(8):1633-1641.
56. Say F, Gurler D, Inkaya E, Bulbul M. Comparison of platelet-rich plasma and steroid injection in the treatment of plantar fasciitis. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2014;48(6):667-672.
57. Shetty SH, Dhond A, Arora M, Deore S. Platelet-Rich Plasma Has Better Long-Term Results Than Corticosteroids or Placebo for Chronic Plantar Fasciitis: Randomized Control Trial. *J Foot Ankle Surg.* Jan 2019;58(1):42-46.
58. Porter MD, Shadbolt B. Intralesional corticosteroid injection versus extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciopathy. *Clin J Sport Med.* May 2005;15(3):119-124.
59. Neufeld SK, Cerrato R. Plantar fasciitis: evaluation and treatment. *J Am Acad Orthop Surg.* Jun 2008;16(6):338-346.
60. Goff JD, Crawford R. Diagnosis and treatment of plantar fasciitis. *Am Fam Physician.* Sep 15 2011;84(6):676-682.
61. Ogden JA, Alvarez RG, Marlow M. Shockwave therapy for chronic proximal plantar fasciitis: a meta-analysis. *Foot Ankle Int.* Apr 2002;23(4):301-308.
62. Shetty VD, Dhillon M, Hegde C, Jagtap P, Shetty S. A study to compare the efficacy of corticosteroid therapy with platelet-rich plasma therapy in recalcitrant plantar fasciitis: a preliminary report. *Foot Ankle Surg.* Mar 2014;20(1):10-13.
63. Jimenez-Perez AE, Gonzalez-Arabo D, Diaz AS, Maderuelo JA, Ramos-Pascua LR. Clinical and imaging effects of corticosteroids and platelet-rich plasma for the treatment of chronic plantar fasciitis: A comparative non randomized prospective study. *Foot Ankle Surg.* Jun 2019;25(3):354-360.
64. Jain K, Murphy PN, Clough TM. Platelet rich plasma versus corticosteroid injection for plantar fasciitis: A comparative study. *Foot (Edinb).* Dec 2015;25(4):235-237.
65. Kim E, Lee JH. Autologous platelet-rich plasma versus dextrose prolotherapy for the treatment of chronic recalcitrant plantar fasciitis. *PM R.* Feb 2014;6(2):152-158.

66. Aksahin E, Dogruyol D, Yuksel HY, et al. The comparison of the effect of corticosteroids and platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of plantar fasciitis. *Arch Orthop Trauma Surg.* Jun 2012;132(6):781-785.
67. Wilson JJ, Lee KS, Miller AT, Wang S. Platelet-rich plasma for the treatment of chronic plantar fasciopathy in adults: a case series. *Foot Ankle Spec.* Feb 2014;7(1):61-67.
68. Martinelli N, Marinozzi A, Carni S, Trovato U, Bianchi A, Denaro V. Platelet-rich plasma injections for chronic plantar fasciitis. *Int Orthop.* May 2013;37(5):839-842.
69. Kumar V, Millar T, Murphy PN, Clough T. The treatment of intractable plantar fasciitis with platelet-rich plasma injection. *Foot (Edinb).* Jun-Sep 2013;23(2-3):74-77.
70. Johnson-Lynn S, Cooney A, Ferguson D, et al. A Feasibility Study Comparing Platelet-Rich Plasma Injection With Saline for the Treatment of Plantar Fasciitis Using a Prospective, Randomized Trial Design. *Foot Ankle Spec.* Apr 2019;12(2):153-158.
71. Yang WY, Han YH, Cao XW, et al. Platelet-rich plasma as a treatment for plantar fasciitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* Nov 2017;96(44):e8475.
72. Ling Y, Wang S. Effects of platelet-rich plasma in the treatment of plantar fasciitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* Sep 2018;97(37):e12110.
73. van Dijk CN, Reilingh ML, Zengerink M, van Bergen CJ. Osteochondral defects in the ankle: why painful? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* May 2010;18(5):570-580.
74. Laffenetre O. Osteochondral lesions of the talus: Current concept. *Orthop Traumatol Surg Res.* Sep 2010;96(5):554-566.
75. Hintermann B, Regazzoni P, Lampert C, Stutz G, Gächter A. Arthroscopic findings in acute fractures of the ankle. *J Bone Joint Surg Br.* Apr 2000;82(3):345-351.
76. Hannon CP, Smyth NA, Murawski CD, et al. Osteochondral lesions of the talus: aspects of current management. *Bone Joint J.* Feb 2014;96-B(2):164-171.
77. Navid DO, Myerson MS. Approach alternatives for treatment of osteochondral lesions of the talus. *Foot Ankle Clin.* Sep 2002;7(3):635-649.
78. Guney A, Akar M, Karaman I, Oner M, Guney B. Clinical outcomes of platelet rich plasma (PRP) as an adjunct to microfracture surgery in osteochondral lesions of the talus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* Aug 2015;23(8):2384-2389.
79. Gormeli G, Karakaplan M, Gormeli CA, Sarikaya B, Elmali N, Ersoy Y. Clinical Effects of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid as an Additional Therapy for Talar Osteochondral Lesions Treated with Microfracture Surgery: A Prospective Randomized Clinical Trial. *Foot Ankle Int.* Aug 2015;36(8):891-900.
80. Mei-Dan O, Carmont MR, Laver L, Mann G, Maffulli N, Nyska M. Platelet-rich plasma or hyaluronate in the management of osteochondral lesions of the talus. *Am J Sports Med.* Mar 2012;40(3):534-541.
81. Akpancar S, Gul D. Comparison of Platelet Rich Plasma and Prolotherapy in the Management of Osteochondral Lesions of the Talus: A Retrospective Cohort Study. *Med Sci Monit.* Jul 30 2019;25:5640-5647.
82. Valderrabano V, Horisberger M, Russell I, Dougall H, Hintermann B. Etiology of ankle osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* Jul 2009;467(7):1800-1806.

83. Glazebrook M, Daniels T, Younger A, et al. Comparison of health-related quality of life between patients with end-stage ankle and hip arthrosis. *J Bone Joint Surg Am.* Mar 2008;90(3):499-505.
84. Fukawa T, Yamaguchi S, Akatsu Y, Yamamoto Y, Akagi R, Sasho T. Safety and Efficacy of Intra-articular Injection of Platelet-Rich Plasma in Patients With Ankle Osteoarthritis. *Foot Ankle Int.* Jun 2017;38(6):596-604.
85. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid in patients with osteoarthritis of the ankle: a prospective study. Sep 2006;14(9):867-874.
86. Repetto I, Biti B, Cerruti P, Trentini R, Felli L. Conservative Treatment of Ankle Osteoarthritis: Can Platelet-Rich Plasma Effectively Postpone Surgery? *J Foot Ankle Surg.* Mar - Apr 2017;56(2):362-365.
87. Angthong C, Khadsongkram A, Angthong W. Outcomes and quality of life after platelet-rich plasma therapy in patients with recalcitrant hindfoot and ankle diseases: a preliminary report of 12 patients. *J Foot Ankle Surg.* Jul-Aug 2013;52(4):475-480.