

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2020/2021

Diana Cristina Pinto Guedes

O Papel da Medicina Regenerativa no tratamento e reabilitação de
lesões desportivas

Regenerative Medicine's role in sports lesions' treatment and
rehabilitation

MARÇO, 2021

FMUP

Diana Cristina Pinto Guedes

O Papel da Medicina Regenerativa no tratamento e reabilitação de
lesões desportivas

Regenerative Medicine's role in sports lesions' treatment and
rehabilitation

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ciências Médicas e da saúde

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Prof. Doutor João Manuel Costa Ferreira Torres

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Sociedade Portuguesa de Medicina Física e de Reabilitação

MARÇO, 2021

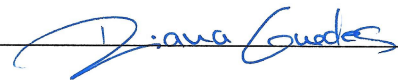
FMUP

Eu, Diana Cristina Pinto Guedes, abaixo assinado, nº mecanográfico 20167392, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 27/03/2021

Assinatura conforme cartão de identificação:



NOME

Diana Cristina Pinto Guedes

NÚMERO DE ESTUDANTE

201607392

E-MAIL

dianacpguedes@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Ciências da saúde

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

O Papel da Medicina Regenerativa no tratamento e reabilitação de lesões desportivas

ORIENTADOR

Prof. Doutor João Manuel Costa Ferreira Torres

COORIENTADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	☒
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	☐
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	☐

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 27/03/2021

Assinatura conforme cartão de identificação:

Diana Guedes

*“Não sou nada.
Nunca serei nada.
Não posso querer ser nada.
À parte isso, tenho em mim todos os sonhos do mundo.”*

Tabacaria, Álvaro de Campos

Ao Pedro Afonso, o meu porto seguro.
Aos meus pais, a minha maior referência. Estarão sempre
presentes, mesmo a 1700km de distância.
À minha irmã, Sofia Guedes, que agita tudo à sua volta e não me
deixa esquecer de viver.
A todos aqueles que sempre tiveram uma palavra de apoio pronta
para me reconfortar.

O Papel da Medicina Regenerativa no tratamento e reabilitação de lesões desportivas

Medicina Regenerativa e lesões desportivas

O Papel da Medicina Regenerativa no tratamento e reabilitação de lesões desportivas

Resumo:

Introdução: Tradicionalmente, o papel do cirurgião na reparação de lesões do foro ortopédico, prende-se com a restituição da função perdida recorrendo à otimização do ambiente biomecânico da lesão. No entanto, sabe-se que algumas das lesões observadas nesta área apresentam um fraco potencial de recuperação espontânea e que as técnicas disponíveis até há algum tempo acabavam por resultar em défices irrecuperáveis ou cuja recuperação era demasiado longa. A abordagem e o tratamento das lesões desportivas têm vindo a melhorar substancialmente nas últimas duas décadas graças à evolução das técnicas minimamente invasivas e de programas de reabilitação mais dirigidos. Este novo conhecimento veio abrir portas a novas terapias biológicas, especialmente o Plasma Rico em Plaquetas (PRP) e as Células Estaminais.

Métodos: Foi realizada uma revisão da literatura publicada na base de dados PubMed, pesquisando pelo termo MESH “*sports medicine*”, considerado mais adequado e abrangente tendo em conta a informação disponível na literatura estrangeira. Foram selecionados os artigos disponíveis até dezembro de 2020, cuja pertinência para esta revisão foi posteriormente analisada.

Resultados/Discussão: O PRP parece representar uma opção segura para o tratamento e regeneração de alguns tecidos no contexto das lesões desportivas. Trata-se de uma terapia promissora e com baixo potencial para provocar efeitos secundários, já que utiliza tecido autólogo. As células estaminais terão um papel inquestionável no futuro do tratamento de lesões desportivas. Reconhece-se que têm tido efeitos promissores comprovados pela investigação dita de bancada e até pela progressão desta investigação

para modelos animais. Até à data, os dados disponíveis permitem-nos assumir que a utilização de Células Estaminais Mesenquimatosas será segura a curto prazo.

Conclusão: O papel que o PRP e as Células Estaminais terão num futuro próximo no tratamento e reabilitação de lesões desportivas é indiscutível. Embora os resultados sejam bastante promissores, ainda é precoce afirmar em que situações estas técnicas possam ser utilizadas com benefício comprovado, pelo que é imperativo que se realizem ensaios clínicos com o objetivo de estudar esta possibilidade, aliada a uma adequada reabilitação adaptada à lesão em si e às condições inerentes ao doente.

Palavras-chave: Medicina Regenerativa; Produtos Biológicos; Plasma Rico em Plaquetas; Células Estaminais.

Summary:

Introduction: The surgeon's role in orthopedic lesions repair has been traditionally associated with restoring lost function through the optimization of the lesion's biomechanical environment. It is known, however, that the observed lesions in this particular field display a weak spontaneous recovery potential and that the available techniques until recently ended up resulting in irrecoverable deficits or lengthy recovery periods. Significant improvements over the past two decades in sports lesions' approach and treatment can be attributed to the development of minimally invasive techniques and more guided rehabilitation programs. All this new knowledge has provided a gateway for new biological therapies, notably Platelet-rich Plasma (PRP) and Stem Cells.

Methodology: A review of published papers in PubMed's database was performed using the MESH term "sports medicine" as query, since this was considered the most adequate and broad term available according to foreign published papers.

Through this method all articles available up to December 2020 were selected their relevance for this review was assessed.

Results/Discussion: PRP seems to be a safe therapeutic option for some tissue treatment and healing in sports lesions. This is a promising therapy with a low potential for adverse reactions since it uses autologous tissue. Stem Cells will undoubtedly play an important role in the future of sports lesions treatment. It is known that, thus far, it has produced promising effects that have been confirmed by laboratory research and even by the natural progression of this investigation onto animal models. Hitherto, the available data allows us to assume that the use of Mesenchymatous Stem Cells will prove to be a safe option in the foreseeable future.

Conclusion: The role that PRP and Stem Cells will play in a near future is indisputable. Albeit the promising results that they report it is still too early to ascertain with full confidence in what situations these techniques can be used with a proven benefit. Thenceforth it is imperative that clinical trials aimed at studying this possibility are performed, coupled with an adequate rehabilitation that is adapted not only to the lesion but to the overall patient's condition.

Keywords: Regenerative Medicine; Biological Products; Platelet-Rich Plasma; Stem Cells.

INTRODUÇÃO

Sendo Portugal um país cuja principal causa de morte são as doenças cardiovasculares, seguida de muito perto pela patologia oncológica, a prática de exercício físico torna-se de extrema importância nesta população.¹ Acrescentam-se ainda os benefícios ao nível da saúde mental, nomeadamente na diminuição do stress e ansiedade, no controlo de peso, que traz vantagens em termos de prevenção de doenças desde o foro cardiovascular até à osteoporose, e outras patologias mais prevalentes nas idades mais avançadas.²

Cabe a qualquer médico fomentar a adoção de hábitos de vida saudáveis, nos quais se inclui a prática de atividade física; mas cabe particularmente aos médicos que se dedicam ao tratamento de lesões desportivas fornecer o aconselhamento adaptado às características singulares de cada indivíduo, desde o seu sexo, à sua idade e comorbilidades, bem como à tipologia de exercício físico que se propõe a praticar. Cabe-lhe ainda a prevenção e o tratamento das lesões que possam surgir destas práticas, com o objetivo de restabelecer da forma mais rápida e eficiente possível a funcionalidade ao doente e a retoma da sua atividade, seja ela como desportista federado ou como praticante ocasional.

A Medicina Regenerativa é uma área da Medicina que visa estudar e aplicar técnicas de regeneração de tecidos com vista à restauração da sua funcionalidade.³ O papel da Medicina Regenerativa no âmbito do tratamento de lesões desportivas tem sido crescente, assumindo atualmente um papel central na busca por novo e melhor conhecimento, pelo que vivemos um período de grande avanço e investimento na investigação que envolve este ramo de estudo. De entre as diversas técnicas aplicadas em Medicina Regenerativa, incluem-se a engenharia de tecidos, a engenharia genética e ainda a utilização de biomoléculas com o intuito de estimular a regeneração tecidual.³ Este

último procedimento tem vindo a ser usado em diversos contextos, mas atualmente refere-se especificamente à utilização de terapias biológicas para substituir, reparar ou promover a regeneração de tecidos degradados.⁴ Segundo a FDA (*Food and Drug Administration*), Biológicos incluem uma extensa variedade de produtos, tais como vacinas, sangue e componentes do sangue, células, tecidos, proteínas, entre outros. O isolamento destes produtos pode ser feito a partir de tecidos humanos, animais ou de microrganismos.^{5, 6}

Tradicionalmente, o papel do cirurgião na reparação de lesões do foro ortopédico, prende-se com a restituição da função perdida recorrendo à otimização do ambiente biomecânico da lesão (tenorrafia, estabilização de fraturas, substituição de tecidos lesados) e impedindo que a lesão se estenda a outros tecidos.⁷ É conhecido que algumas das lesões observadas nesta área, nomeadamente lesões de tendões e ligamentos, apresentam um fraco potencial de recuperação espontânea e que as técnicas disponíveis até há algum tempo acabavam por resultar em défices irrecuperáveis ou cuja recuperação era demasiado longa.⁸ Adicionalmente, as comorbilidades do doente não trazem vantagens para a sua recuperação, especialmente quando envolvem patologias que prejudiquem a vascularização tecidual e/ou a sua oxigenação. O conhecimento das fases e dos intervenientes na regeneração tecidual permitiu identificar os pontos-chave que precisavam de ser melhorados nesta área específica, orientando a investigação para a área dos Biológicos. Desta forma, é possível, conjuntamente com uma reabilitação adequada, a cargo da Especialidade de Medicina Física e Reabilitação, maximizar a utilização de tratamentos não cirúrgicos e, assim, minimizar os riscos para o doente.⁹

A abordagem e o tratamento das lesões desportivas têm vindo a melhorar substancialmente nas últimas duas décadas graças à evolução das técnicas minimamente invasivas e de programas de reabilitação mais sofisticados. Todo este avanço deve-se ao aumento exponencial do conhecimento nas áreas da biomecânica e engenharia de

tecidos.¹⁰ Tem-se vindo a apostar cada vez mais no estudo das características fisiopatológicas que estão por detrás das lesões, a um nível celular e até mesmo molecular, de forma a melhor compreender como as abordar para obter o melhor *outcome* possível no mais curto espaço de tempo.¹⁰ Todo este novo conhecimento veio abrir as portas para novas terapias biológicas, em especial o Plasma Rico em Plaquetas (PRP) e as Células Estaminais.

Reconhece-se, desde bastante cedo, que as lesões relacionadas com a prática desportiva são consideravelmente diferentes de outras, uma vez que ocorrem numa população tendencialmente mais jovem, mais saudável e mais motivada para a prática de exercício físico.^{11, 12} Sendo um tipo particular de lesões, importa implementar estratégias terapêuticas mais dirigidas, tendo em especial atenção a idade jovem dos doentes e, portanto, a necessidade de uma reabilitação especialmente rápida e com poucos efeitos adversos ou consequências pesadas a longo prazo. Assim, o objetivo desta revisão é sumariar os avanços até ao momento na utilização de Plasma Rico em Plaquetas e Células Estaminais no âmbito específico das lesões desportivas.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura publicada na base de dados PubMed, tendo sido identificados os artigos disponíveis até dezembro de 2020. Com recurso à ferramenta EndNote, foi realizada uma pesquisa pelo termo MESH “*sports medicine*”, considerado mais adequado e abrangente tendo em conta a informação disponível na literatura estrangeira, e selecionados os artigos de interesse, pela análise do título. Como critério de elegibilidade definiu-se que seriam incluídos, numa primeira fase, os artigos que abordassem especificamente a utilização de terapias biológicas para o

tratamento de lesões desportivas. Dos 1799 resultados obtidos, foram eliminados os artigos repetidos ou cujo título não se adequava ao objetivo desta revisão, obtendo-se um total de 306 artigos na primeira parte da seleção. De seguida, foram eliminados os artigos sem *abstract* e/ou sem *full text* disponível, obtendo-se um total de 219 artigos. Seguiu-se a seleção após a leitura do *abstract* e/ou introdução, da qual restaram 44 artigos, os quais foram lidos e analisados na íntegra.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP)

O Plasma Rico em Plaquetas (PRP) tem vindo a ser usado em Cirurgia Maxilofacial e Cirurgia Plástica desde os anos 90.¹³⁻¹⁵ No caso da Traumatologia Desportiva, esta técnica tem vindo a ser usada juntamente com enxertos ósseos para melhorar a consolidação de fraturas, tendo o interesse pela sua utilização na recuperação de lesões musculares e tendinosas vindo a crescer.¹³ Em 2003, começou a ser utilizado no tratamento de lesões cartilagíneas, apesar da muito fraca evidência científica que sustentasse tal uso.¹⁶ Em 2008, o Comité Olímpico Internacional (COI) publicou um consenso que previa um grande aumento da utilização de fatores de crescimento para o tratamento de lesões musculoesqueléticas resultantes da prática desportiva de alta intensidade.¹⁶ Parece que a utilização destas técnicas permite melhores resultados em termos de dor reportada pelos doentes e, conseqüentemente, no que toca à intensidade e duração da analgesia necessária no pós-operatório.¹⁶

O PRP consiste em plasma com uma concentração plaquetar acima dos valores basais.^{13, 14, 16, 17} As plaquetas são o menor componente celular do sangue periférico, com um diâmetro de 2-3µm e uma forma irregular, anucleadas, mas com diversos organelos,

de entre os quais se destacam os grânulos alfa, que possuem mais de 30 proteínas bioativas, muitas das quais possuem um importante papel na hemóstase e regeneração tecidual (embora ainda não se conheçam totalmente as suas funções).¹⁶ O papel das plaquetas nos processos regenerativos prende-se com a secreção de fatores de crescimento e citocinas que levam ao recrutamento de outros tipos celulares.¹³ Assim que sofrem ativação, as plaquetas libertam o conteúdo dos seus grânulos em quantidades suprafisiológicas, potenciando as capacidades naturais de regeneração dos tecidos.¹⁸ A exteriorização destes produtos inicia-se em 10 minutos, sendo que ao final de 1 hora mais de 95% foi exteriorizado.¹⁶ Durante os dias seguintes, as plaquetas continuam a sintetizar e a segregar mais fatores de crescimento. Todo este processo atrairá células estaminais mesenquimatosas (CEM), macrófagos e fibroblastos, promovendo a remoção de tecidos degenerados e necróticos, enquanto potencia o processo de regeneração tecidual.¹⁸ O processo de obtenção de PRP encontra-se sumariado na Figura 1.

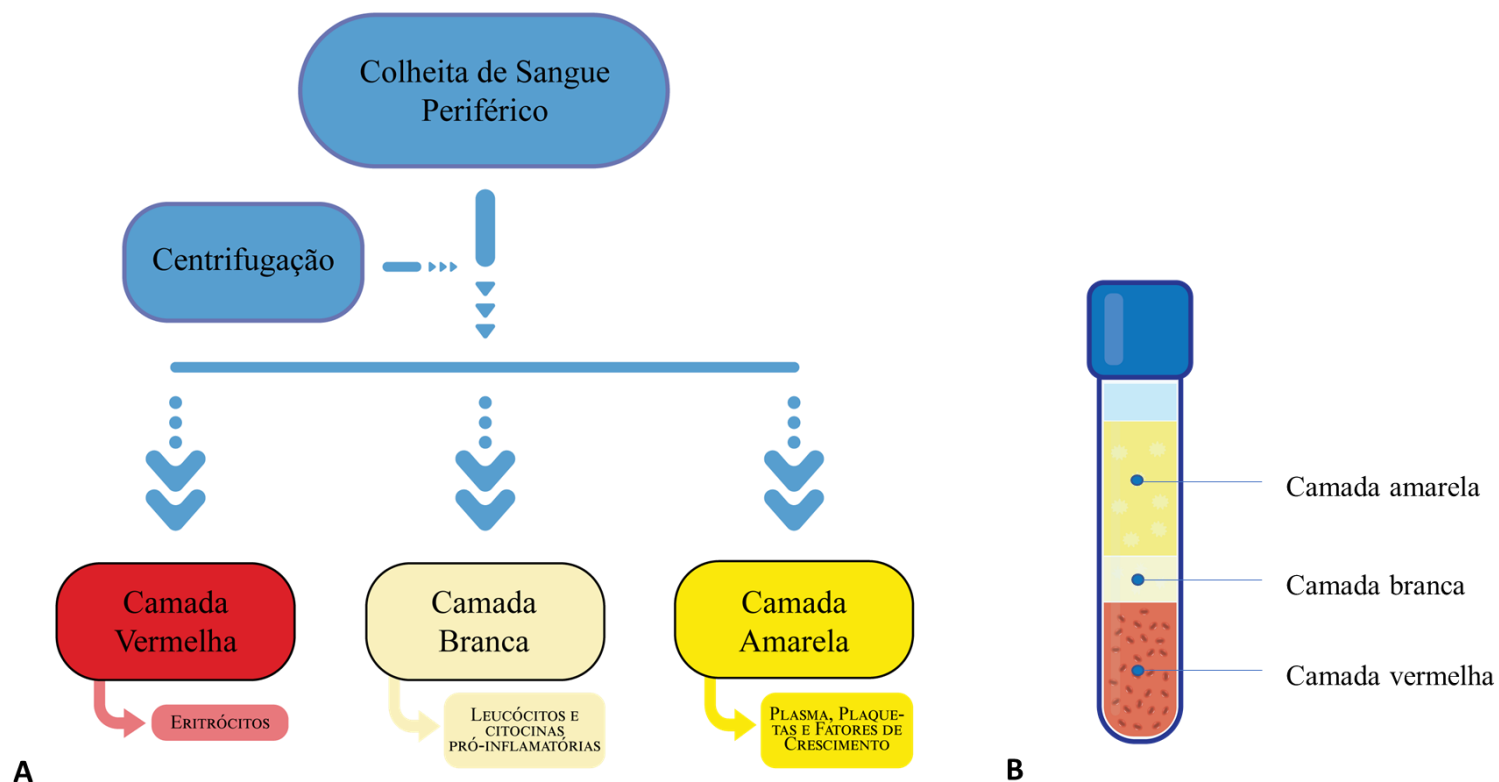


Figura 1 – A - Processo geral de obtenção de PRP, adaptado de Lopez-Vidriero, 2010¹⁴; B – Aspeto final do centrifugado para obtenção do PRP

São colhidos cerca de 10mL de sangue periférico, que passam por um processo de centrifugação. Deste passo, resultam 3 camadas visíveis a olho nu, sendo a camada vermelha e a camada branca descartadas. A camada amarela é a mais superficial e é a que será injetada no local de interesse.^{9, 16}

Diferentes processos de obtenção de PRP variam na velocidade ou número de centrifugações (que leva à obtenção de uma concentração diferente de plaquetas), a utilização ou não de anticoagulante no tubo de colheita, a presença de leucócitos na preparação ou a utilização ou não de ativadores (cloreto de cálcio e/ou trombina).¹³ A utilização de trombina faz com que a desgranulação plaquetar ocorra em cerca de 1h; a utilização de cloreto de cálcio prolonga este período para cerca de 1 semana.¹⁷

Não existe ainda consenso acerca da utilidade da ativação das plaquetas antes da sua administração no local de interesse, nem acerca do *timing* desta ativação.¹⁶ Estudos recentes sugerem que o ambiente do local onde o PRP é injetado poderá já incluir os componentes necessários para ativação do PRP.¹⁹

Fruto dos diferentes métodos existentes para a obtenção de PRP, como sumariado na Figura 1, poderão estar leucócitos contidos no concentrado que será injetado. O efeito da presença destas células no PRP é controverso.¹³ Estudos *in vitro* demonstraram que a presença de neutrófilos no PRP pode desencadear uma resposta que exacerba o dano tecidual pré-existente.¹³ Para além dos benefícios em termos de regeneração, o PRP parece possuir também propriedades antibacterianas com potenciais benefícios clínicos.^{14, 16} Tanto as plaquetas como os leucócitos possuem este papel pelos seus efeitos quimiotáticos, oxidativos e pela libertação de péptidos antibacterianos com propriedades bactericidas.¹⁶ Existem também estudos *in vitro* que suportam estas capacidades antibacterianas, com efeito em *Staphylococcus aureus* sensíveis e resistentes a metilicina.¹⁶

A investigação *in vitro* realizada até ao momento evidenciou um aumento da expressão de genes relacionados com a produção de colagénio e matriz extracelular, bem como o aumento da produção de fatores de crescimento vasculares em tenócitos expostos a PRP, embora se tenham verificado resultados semelhantes quando comparado com plasma pobre em plaquetas.^{13, 16} Estes resultados sugerem que o PRP poderá ser especialmente benéfico quando aplicado em lesões tendinosas, embora modelos animais tenham demonstrado que este benefício apenas se observa se forem mantidos os estímulos mecânicos, não tendo qualquer efeito em articulações imobilizadas.¹⁶ Sugere também que

uma maior concentração de plaquetas não representa necessariamente um melhor *outcome*.⁹

Vários estudos *in vivo* comprovam o benefício da utilização do PRP para recuperação de lesões, especialmente tendinosas, em abordagens tanto cirúrgicas como não cirúrgicas.^{13, 16} Num estudo de caso-controlo que avaliou 12 atletas submetidos a reparação do tendão de aquiles verificou-se uma recuperação mais rápida do grupo intervencionado (7 semanas *versus* 11 semanas no grupo não intervencionado, $P=0,025$) e um regresso mais rápido à prática de atividade física (11 semanas *versus* 18 semanas, $P=0,042$) e aos treinos (14 semanas *versus* 21 semanas, $P=0,004$). Verificou-se ainda uma menor formação de tecido cicatricial no grupo intervencionado aos 18 meses ($P=0,009$) em avaliação por ecografia.¹³ No entanto, trata-se de estudos, em geral, mal desenhados e com um reduzido número de participantes, o que torna a sua validade questionável.¹³

Dada a natureza autóloga do PRP, as questões de segurança são mínimas.^{13, 16, 19} Até ao momento, apenas existe registo de ocorrência de dor no local da injeção, que se deverá à intensa resposta inflamatória potenciada.¹³ Dada a longa experiência de utilização de PRP em Cirurgia Maxilofacial, será possível presumir que a sua utilização é segura.¹⁶ Por outro lado, apesar de não haver uma recomendação para a utilização destas técnicas, a verdade é que têm vindo a ser utilizadas *off label* sem que tenham sido reportados efeitos adversos, quer locais quer sistémicos, especialmente em doentes com osteoartrite.¹⁶ Não se documentaram casos de carcinogénese, hiperplasia ou crescimento tumoral associados à utilização de PRP.^{13, 15, 16, 19} Contraindicações relativas para a utilização deste tipo de terapia incluem a história de trombocitopenia, uso de terapêutica anticoagulante, infeção ativa, tumor, doença metastática ou gravidez.^{13, 19}

Embora os resultados em geral sejam promissores, diversos estudos comparativos apresentam resultados menos auspiciosos, com *outcomes* semelhantes a injeções salinas,

ou inferiores quando em comparação com injeções de corticoides a curto prazo.²⁰ No entanto, no caso específico da comparação com corticoides, a utilização de PRP parece trazer vantagens quando os resultados são avaliados a médio-longo prazo (6-12 meses).²⁰ Uma meta-análise que incluiu 16 estudos concluiu que o PRP era mais eficaz que os controlos no que toca a redução de dor, com uma moderada magnitude de efeito (0,47, 95%CI (0,22-0,72, $p<0,001$)).²⁰ Estas discrepâncias nos resultados apresentados pelos estudos realizados em humanos até ao momento será atribuível ao muito pequeno tamanho amostral que não será suficiente para tirar conclusões acerca da magnitude do efeito.²⁰ Para além disto, os procedimentos utilizados nos diversos estudos não estão estandardizados, sendo difícil comparar os resultados entre si.^{6, 13, 21-24} Ainda é necessário estudar o melhor *timing* para realizar este tipo de tratamentos, bem como o número de intervenções necessárias para obter os melhores resultados possíveis ou o melhor programa de reabilitação após a injeção.^{13-15, 23} A Tabela 1 apresenta um resumo dos resultados obtidos até ao momento com a aplicação de PRP em diversos tecidos.

Tabela 1 - Resultados da aplicação de PRP em diversos tecidos

Tecido	Vantagens	Desvantagens
Músculo	- Utilidade nas lesões de estiramento muscular (estudos em animais).⁹	- A presença de TGFβ-1 (citocina pró-fibrótica) pode trazer problemas, embora a administração concomitante de PRP e losartan (antagonista do TGFβ-1) minimize em grande escala a fibrose em modelos animais.^{6,9} - Pouco suporte científico, tanto em modelos animais como em humanos.¹⁶ - Pouca diferença de efeito entre os grupos intervencionados e comparativos e muitos erros de desenho de estudo.¹⁶ - São necessário ensaios clínicos em humanos para estudar melhor os potenciais efeitos.⁹
Tendão	- Resultados favoráveis em diversos estudos animais, comparativamente com corticóides e AINEs a médio-longo prazo.^{9, 14, 16} - Eficácia em termos de tempo de recuperação funcional e grau de dor experienciada pelo doente.¹⁴ - Ecograficamente verificou-se uma melhoria na ecotextura e menor número de calcificações nos neovasos.⁹	- A maioria dos estudos publicados com intervenção em humanos são estudos de caso, na sua maioria com pouca qualidade metodológica.¹⁶ - Os resultados obtidos tendem a variar de acordo com o tendão específico que é intervencionado.¹⁹ - A base científica disponível até ao momento ainda não é suficientemente sólida para se poder recomendar a utilização de PRP.¹⁹
Cartilagem, ligamentos e menisco	- Demonstradas propriedades regenerativas em células meniscais <i>in vitro</i> e em modelos animais, tanto a nível histológico como biomecânico.⁹ - Resultados favoráveis em doentes com osteoartrite tanto ao nível da diminuição da dor como da melhoria da função.^{9, 14, 16}	- Ainda necessários estudos a longo prazo que suportem a evidência.^{9, 14, 16}

CÉLULAS ESTAMINAIS

As células estaminais já são alvo de estudo desde o final do século XIX, quando se descobriu o seu potencial regenerativo.²⁵ No início do século XX foi descoberta a primeira “verdadeira célula estaminal”, tendo o primeiro transplante de medula óssea bem-sucedido ocorrido seis décadas depois.²⁵ A partir daí, o crescimento da investigação relacionada com este tipo celular cresceu de forma exponencial. Estas células são especialmente atrativas no âmbito da Traumatologia Desportiva graças às suas propriedades únicas, nomeadamente a capacidade de permanecer em estado de quiescência; a capacidade de se diferenciarem em diversas linhagens; e a capacidade de autorrenovação.^{25, 26} A sua origem pode ser tanto autóloga como alogénica.²⁷ A principal vantagem da utilização de células autólogas prende-se com a eliminação do potencial de provocar uma reação imunológica indesejada.²⁵ No entanto, uma importante desvantagem é a morbilidade provocada pela colheita e o facto de as células perderem parte do seu potencial de diferenciação com o envelhecimento, pelo que num doente mais velho as suas células poderão não possuir a qualidade desejável para um tratamento eficaz.²⁵ Por outro lado, as células alogénicas possuem a vantagem de poderem ser produzidas em massa após a sua colheita e, assim, estar disponíveis quase de imediato, se necessário. No entanto, ao receber células de um dador, o recetor corre o risco de contrair uma infeção ou mesmo de receber material genético potencialmente patológico, para além do risco de rejeição imunológica.²⁵

Existem vários tipos de células estaminais, sendo que cada um possui um diferente potencial de diferenciação, como se pode observar na Tabela 2.

Tabela 2 – *Tipos celulares e principais características*

Tipos Celulares	Principais Características
Totipotentes	Têm o potencial de se diferenciar em qualquer tipo celular que compõe um organismo, sendo capaz de o “produzir” na sua totalidade. O modelo deste tipo celular são as células embriônicas. ²⁸
Pluripotentes	Possuem a capacidade de se diferenciar em qualquer uma das principais linhas germinativas (endoderme, ectoderme e mesoderme), mas não possuem a capacidade de se diferenciar em células do trofoblasto. ²⁶
Multipotentes	São capazes de se diferenciar apenas numa das linhas germinativas. ²⁶
Unipotentes	Apenas possuem a capacidade de se diferenciar num tipo celular, pelo que se chamam “células percursoras”. ²⁶

Células que têm a capacidade de se diferenciar em múltiplos tipos celulares vão seguir a via de diferenciação que for determinado pelo ambiente em que são introduzidas.²⁷ Uma das principais preocupações com a utilização destas células prende-se com o facto de os processos de diferenciação ainda não estarem totalmente estudados, bem como as potenciais formas de modular essa diferenciação.²⁸

As fontes de células estaminais são diversas, tanto pré como pós-natal. Relativamente às células embrionárias, estas podem ser obtidas de 3 formas diferentes: diretamente a partir de um embrião humano; a partir de clones de embriões; ou a partir de células adultas reprogramadas para regressar ao seu estado de pluripotência (*induced pluripotent stem cells* – IPSC).²⁸ A utilização destes tipos celulares levanta algumas questões éticas, acerca das quais há uma grande variabilidade de posições por parte dos diversos países, havendo alguns que permitem a colheita destas células a partir de embriões descartados ou de fertilização *in vitro*, um pequeno número que permite a criação de novas linhas de células estaminais apenas com motivos de investigação e outros que banem qualquer tipo de utilização de células pluripotentes.²⁸ Uma forma que tem vindo a ser estudada pela comunidade científica para solucionar as questões éticas subjacentes à obtenção destes tipos celulares prende-se com a utilização de células obtidas a partir de tecido placentar.²⁸ Diversas partes anatómicas constituintes da placenta têm vindo a ser investigadas pelo seu potencial regenerativo, como a membrana amniótica e o cordão umbilical. Produtos derivados de membrana amniótica têm vindo a ser utilizados em áreas como a oftalmologia, para tratamento de lesões da córnea, ou no tratamento de úlceras no contexto de pé diabético.²⁹ Estas células parecem ter importantes efeitos, desde o seu papel imunomodulador e anti-inflamatório até ao efeito antimicrobiano bem documentado contra cocos gram-positivo, incluindo *Streptococci* e *Staphylococcus aureus*, e bacilos gram-negativo, incluindo *Escherichia coli* e *Pseudomonas*

aeruginosa.^{18, 29} No entanto, a utilização destas células no contexto específico da Traumatologia Desportiva está bastante menos estudada, embora sejam apontadas como potencialmente úteis para restauração de cartilagem, tendões e ligamentos, bem como para o tratamento não invasivo de osteoartrite e fasciite plantar.²⁹ A estratégia para utilização deste tipo celular tem sido estudada em 3 vertentes: uso da membrana amniótica como matriz para aplicação de células estaminais derivadas da medula óssea; uso da membrana amniótica como matriz para a aplicação de condrócitos; indução da diferenciação de células estaminais provenientes da membrana amniótica para um fenótipo condrogénico.²⁹ No entanto, não existem ainda estudos com robustez suficiente para que se possa avançar no imediato para a aplicação destas estratégias em ensaios clínicos em humanos.²⁹

Também se podem agrupar as células estaminais de acordo com o seu potencial de diferenciação. Por exemplo, as células estaminais hematopoiéticas são progenitoras de células endoteliais e do sangue periférico e as Células Estaminais Mesenquimatosas (CEM) são progenitoras de condrócitos, miócitos, adipócitos e osteoblastos.²⁶ Quanto às células estaminais derivadas do tecido muscular, estas possuem uma grande vantagem que favorece a sua potencial utilização: a sua enorme disponibilidade, uma vez que o tecido muscular representa a maior proporção do peso corporal e pode ser obtido através de procedimentos minimamente invasivos.²⁶ Para além disso, possuem a capacidade de se diferenciar em tipos celulares da endoderme, ectoderme ou mesoderme.²⁶ As células estaminais provenientes do tecido adiposo também são bastante atrativas, uma vez que são muito fáceis de obter e são bastante abundantes no tecido adiposo.²⁶ A sua utilização na Traumatologia Desportiva ainda não está muito explorada, sendo mais estudadas na área da Cirurgia Plástica.²⁶ As células estaminais provenientes da medula óssea são as mais abundantes e mais largamente estudadas na literatura.²⁶ A sua colheita implica

procedimentos mais invasivos, no entanto também se podem considerar relativamente acessíveis. Estas células possuem a capacidade de se diferenciar em diversos tipos celulares que compõem o tecido conjuntivo, nomeadamente as constituintes de cartilagem, osso, tendão, ligamento e músculo.²⁸ Também têm sido estudadas células estaminais provenientes do tecido sinovial, pelo seu potencial de diferenciação condrogénica e de expansão.²⁶

No contexto específico da Traumatologia Desportiva, os tipos celulares de maior interesse são os derivados de CEM, nomeadamente fibroblastos, adipócitos, osso, cartilagem e tecido muscular, que fazem parte da mesoderme.²⁶ Estas células possuem a capacidade de segregar fatores de crescimento e citocinas com propriedades quimiotáticas e imunossupressoras.^{25, 27} Dependendo do ambiente em que estão inseridas, estas células possuem uma incrível capacidade para alterar a sua resposta, desde anti-inflamatória até pró-inflamatória.⁶ Estas células possuem o melhor potencial conhecido até à data para regeneração tecidual, uma vez que demonstram ter uma grande capacidade para regenerar tecidos tanto por substituição direta das células danificadas como pelo seu efeito anti-inflamatório, através de sinalização parácrina e promoção da angiogénese.³⁰ Para além disto, parecem ter uma especial capacidade de escapar à vigilância do sistema imune, uma vez que expressam uma baixa quantidade de marcadores de superfície HLA classe 1, uma grande vantagem para a sua utilização alogénica.^{30, 31} Possuem ainda capacidades anti-apoptóticas e proliferativas, motivo pelo qual, para além de reparar os tecidos, possuem a capacidade de limitar a sua destruição. Por este motivo, Arnold Caplan, que deu o nome às *Mesenchymal stem cells* (MSC) em 1991, atualmente considera a sigla MSC como sendo mais adequada para nos referirmos a estas células como *Medicinal Signaling Cells*.³⁰

As células estaminais podem ser obtidas a partir de tecido adiposo, sangue periférico, periósteo, medula óssea, músculo esquelético, cordão umbilical, placenta, polpa dentária, pele, tendão, tecido ou fluído sinovial, tecido epitelial ou mesmo sangue menstrual.^{25-27, 29} Importa referir que a origem das células pode influenciar a sua qualidade, nomeadamente o seu potencial para combater a inflamação. Por exemplo, células provenientes da placenta ou do cordão umbilical podem ser cultivadas durante mais tempo, multiplicam-se mais e têm uma melhor resposta anti-inflamatória em comparação com as células da medula óssea ou do tecido adiposo.^{25, 32} Como antes referido, pensa-se que estas diferenças se prendem com a idade das células, uma vez que células mais jovens possuem DNA mais íntegro. Assim, a idade do dador afetará o potencial de resposta das células estaminais, embora pareça que as alterações potenciais não sejam significativas quando comparados indivíduos de 50 com indivíduos de 80 anos.^{18, 25} Não obstante, pensa-se que as células da medula óssea serão mais afetadas pela idade do que as do tecido adiposo.¹⁸ Adicionalmente, supõe-se que o Índice de massa corporal (IMC) do dador também afeta o potencial das células estaminais colhidas, nomeadamente em indivíduos com IMC superior a 30 kg/m², em que se verifica uma diminuição da taxa de proliferação, aumento da senescência, aumento da expressão de genes relacionados com o stress, bem como uma capacidade osteogénica diminuída.²⁵

Para o isolamento das CEM de origem humana, existem critérios baseados nas suas propriedades, definidos pela *International Society for Cell Therapy*, nomeadamente: aderência a plástico em condições de cultura *standard*; expressão de moléculas de superfície; e capacidade de diferenciação em osteoblastos, adipócitos e condroblastos *in vivo*.^{25, 26} O processo de obtenção destas células possui alguns passos iniciais fundamentais, como a colheita, o isolamento e a expansão celular.²⁵ No entanto, não existe um protocolo devidamente estandardizado, o que levanta diversos problemas no

que toca à utilização destes produtos com fins médicos.²⁷ Para além disso, estas diferenças tornam as tentativas de comparação entre os diversos estudos realizados nesta área mais difíceis.²⁷

Para que a utilização de células estaminais seja eficaz, é necessário cumprir diversos critérios interligados entre si, como ilustrado na Figura 2.



Figura 2 - Passos-chave para o sucesso da intervenção com células estaminais

Para que este processo ocorra da melhor forma, serão necessários quatro componentes, nomeadamente células biologicamente viáveis; um meio bioativo, com fatores de crescimento adequados; uma matriz compatível e que seja capaz de promover o crescimento celular; e espaço suficiente no local a implantar.^{10, 26} As matrizes podem ser sintéticas ou naturais, sendo que as sintéticas são constituídas por polímeros e as naturais por colagénio, ácido hialurónico, quitosano e alginato.²⁶ Estes três componentes são os responsáveis por determinar o comportamento celular. Os estímulos bioquímicos e biomecânicos necessários têm de ser adequadamente estudados para assim ser possível promover a proliferação e diferenciação das células no sentido pretendido.¹⁰

Após a implantação celular, para que esta seja bem-sucedida, é necessário que ocorram os seguintes fenómenos: manutenção da integridade das células obtidas; adequada adesão celular à lesão pretendida; estímulo biomecânico adequado para que ocorra a remodelação do tecido; e a manutenção de um ambiente nutricional apropriado para que o crescimento e diferenciação celulares ocorram adequadamente.²⁵ A adesão celular acontece nas primeiras 3h após a injeção das células e, se estes passos não tiverem ocorrido até às 8h pós-injeção, ocorrerá diferenciação fibroblástica.²⁵

O esquema apresentado pretende representar duas fases sucessivas, mas totalmente dependentes, essenciais para que o processo ocorra adequadamente. Periféricamente encontram-se as características que se devem garantir a priori. Centralmente encontram-se as características necessárias após a implantação celular.

Parece existir um papel na utilização de PRP e luz LED (*light-emitting diode*) para a adequada ativação das células estaminais.²⁶ A aplicação deste tipo de luz em células estaminais derivadas do tecido adiposo que se encontrem em meios de cultura com os fatores de crescimento adequados aumenta a sua viabilidade e proliferação.²⁶ O PRP terá um papel na proliferação celular e diferenciação no sentido da via condrogénica, para além do importante papel das plaquetas, não só pelo facto de possuírem importantes fatores de crescimento, como também pelo facto de serem um dos primeiros respondedores a chegar ao lugar de lesão tecidual.^{25,31} Alternativamente, existe um grande potencial na utilização de ácido hialurónico conjuntamente com células estaminais, aumentando a cinética de crescimento, adesão e secreção de fatores tróficos importantes para todo o processo de regeneração.²⁵ A Tabela 3 apresenta um resumo dos resultados obtidos até ao momento com a aplicação de Células Estaminais em diversos tecidos.

Tabela 3 - Resultados da aplicação de Células Estaminais em diversos tecidos

Tecido	Vantagens	Desvantagens
Cartilagem articular	- Melhoria de diversos outcomes, bem como da própria estrutura macroscópica da cartilagem (observada por artroscopia).¹⁰ - Melhorias na arquitetura e função articular, com resultados especialmente interessantes na população mais envelhecida.¹⁰ - Resultados que demonstram potencial, tanto na vertente autóloga como alogénica, em estudos com ratos.²⁵ - Associação de colagénio em gel ou de fibrina às células a utilizar aumenta o potencial de adesão das células à cartilagem nativa na periferia da lesão.²⁵ - Estudos recentes em cavalos demonstraram que o efeito seria melhor se a implantação das células for feita por via artroscópica em comparação com a injeção intra-articular.⁶ - Em 2016, a utilização de condrócitos autólogos colhidos a partir de uma área de cartilagem saudável e cultivados numa matriz de colagénio porcino bioabsorvível foi aprovada pela FDA para implantação em superfícies articulares lesadas de joelhos de doentes adultos.²⁴	- Estudos principalmente em doentes idosos com osteoartrite. São necessários mais estudos orientados especificamente a uma população mais jovem e com outro tipo de lesões, mais adequadas ao contexto das lesões desportivas.
Ligamentos	- CEM terão demonstrado bons resultados na reparação do ligamento cruzado anterior em coelhos, usando enxertos alogénicos de tendão de aquiles.²⁵	- Células estaminais do tecido adiposo não mostraram resultados aceitáveis.²⁵ - Ainda são necessários estudos em humanos para averiguar o seu potencial regenerativo.

Tabela 3 (continuação) - Resultados da aplicação de Células Estaminais em diversos tecidos

Tecido	Vantagens	Desvantagens
Tendões	- Resultados muito positivos a curto prazo (na ordem dos 200% mais força tolerada).²⁴ - Doentes que foram submetidos a tratamentos que envolviam administração concomitante de PRP durante a reconstrução do ligamento cruzado anterior obtiveram melhores resultados na recuperação do tendão dador (no caso específico, o tendão patelar) observados por Ressonância Magnética (RM) 6 meses após a intervenção.¹⁰	- Resultados desvanecem passados alguns meses, atingindo um grau de força suportada de até 1/3 do observado em tendões saudáveis.²⁴ - Não foram observadas diferenças em termos funcionais ou nos questionários aplicados aos doentes.¹⁰ - Necessidade de aperfeiçoar a estratégia de intervenção no que toca a este tecido em específico.
Menisco	- Em estudos aplicados em porcos, verificou-se que a regeneração do menisco é significativamente melhor nos participantes injetados com CEM versus os controlos, numa avaliação histológica e por RM.¹⁰ - Em humanos, verificou-se que a administração de condrócitos previamente expostos a PRP permite uma melhor adesão celular. Observam-se melhores resultados à observação histológica e por RM mas, mais importante, em termos de dor reportada pelos doentes. As injeções foram bem toleradas e não terão provocado efeitos adversos diferentes daqueles que são observados em outros tipos de injeção intra-articular.¹⁰	- Ainda é necessária mais investigação e, principalmente, mais ensaios clínicos que permitam suportar de forma mais sólida as hipóteses levantadas.¹⁰

Tabela 3 (continuação) - Resultados da aplicação de Células Estaminais em diversos tecidos

Tecido	Vantagens	Desvantagens
Músculo		- Lesões musculares apresentam um mau prognóstico, dada a grande formação de tecido fibrótico que resulta no surgimento de contraturas musculares que dores crónicas. ²⁴ - Embora se reconheça um grande potencial das células estaminais para intervir neste tipo de lesões, a transição da investigação de bancada para a intervenção em humanos tem sido limitada. ²⁴
Osso	- Estudos feitos em animais demonstram uma velocidade de recuperação 2x superior comparativamente ao grupo controlo, que recebe apenas injeções de gel de fibrina. ²⁵	- Ainda são necessários estudos em humanos para compreender melhor o verdadeiro efeito deste tipo de tratamento, mas o potencial é promissor. ²⁵

CONCLUSÃO

Grande parte das lesões que se observam no contexto da prática desportiva envolvem tecidos que têm um potencial de regeneração limitado e para as quais as técnicas terapêuticas disponíveis na atualidade não oferecem as melhores respostas. Assim, torna-se de extrema importância investir na descoberta de novas estratégias para abordar este tipo de lesões. Embora existam já algumas opções viáveis, com especial enfoque no Plasma Rico em Plaquetas (PRP) e nas Células Estaminais, é importante cimentar o conhecimento nesta área para que se possa avançar com segurança para a aplicação destas técnicas em humanos de forma disseminada. O foco deve ser colocado na compreensão do ambiente bioquímico e biomecânico que se deve criar, tendo em conta o objetivo pretendido. Importa também estabelecer orientações éticas que permitam a investigação nesta área evoluir ainda mais.

O PRP parece representar uma opção bastante viável para o tratamento e regeneração de tecidos no contexto das lesões desportivas, uma vez que estimula estes processos naturais. Trata-se de uma terapia promissora e com um baixo potencial para provocar efeitos secundários, uma vez que utiliza tecido autólogo. Ainda são, no entanto, necessários mais estudos que suportem a sua eficácia no contexto específico das lesões desportivas, uma vez que os procedimentos utilizados nos diversos estudos até ao momento não são estandardizados, tornando-os difíceis de comparar entre si. Ainda é necessário estudar o melhor *timing* para realizar este tipo de tratamentos, bem como o número de intervenções necessárias para obter os melhores resultados possíveis e o efeito da utilização ou não de ecografia para guiar a injeção.

As células estaminais terão um papel inquestionável no futuro do tratamento de lesões desportivas. Reconhece-se que, até ao momento, têm tido efeitos promissores comprovados pela investigação dita de bancada e até pela progressão desta investigação para modelos animais. No entanto, a evidência é ainda escassa e são necessários ensaios clínicos que suportem a sua utilização como uma verdadeira modalidade terapêutica. Até à data, os dados disponíveis permitem-nos assumir que a utilização de Células Estaminais Mesenquimatosas (CEM) será segura a curto prazo. No entanto, não existe ainda evidência dos mesmos efeitos a longo prazo, pelo que se deverá avançar para a realização de ensaios clínicos mais robustos e prolongados.

É, portanto, indiscutível o papel que o PRP e as Células Estaminais terão num futuro próximo no tratamento e reabilitação de lesões desportivas, quer de forma isolada quer, possivelmente, em combinação. Embora os resultados sejam bastante promissores, ainda é precoce afirmar com toda a segurança que estas técnicas poderão ser usadas a longo prazo, pelo que é imperativo que se realizem ensaios clínicos com o objetivo de estudar esta possibilidade. Importa salientar o papel essencial de uma adequada reabilitação para o sucesso de qualquer terapêutica a aplicar no caso das lesões desportivas, pelo que estas técnicas não serão exceção. Assim, para além de estudar o efeito destes tratamentos biológicos em humanos, importa também estudar qual o melhor plano de reabilitação a utilizar tendo em conta a lesão em causa e as características individuais do atleta. Fica então claro que é necessário orientar esforços para o desenvolvimento de uma terapêutica adequada a cada lesão, que seja reflexo da multidisciplinariedade que estas acarretam e que se mantenha atual e pertinente, evoluindo com o esforço científico.^{10, 33-48}

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Óbitos de residentes em Portugal por algumas causas de morte INE | DGS/MS, PORDATA; c2020; [consultado em 2020 Nov 9]. Disponível em: <https://www.pordata.pt/Portugal/%C3%93bitos+de+residentes+em+Portugal+por+algumas+causas+de+morte-156?fbclid=IwAR2JCnmTQvyyzNhELjsHqgbagzwioYpaZprXCxiDUHJ2Y7YYVWe23rzwcN4>.
- 2 - Portaria nº 302/2009. Diário da República nº 58/2009: Série I de 2009-03-24. Disponível em www.dre.pt/
- 3 - Mason C and Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. Regen Med. 2008; 3(1): 1-5
- 4 - Moran J, Barry P, Maher A, Shannon J and Rodeo A. Advancing regenerative surgery in orthopaedic sports medicine: the critical role of the surgeon. Am J Sports Med. 2012; 40(4): 934-944
- 5 - What Are "Biologics" Questions and Answers fda.gov: c2018; [consultado em 2020 Nov 9]. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/what-are-biologics-questions-and-answers>.
- 6 - Best M, Caplan A, Coleman M, Goodrich L, Hurd J, Kaplan D, et al. Not Missing the Future: A Call to Action for Investigating the Role of Regenerative Medicine Therapies in Pediatric/Adolescent Sports Injuries. Curr Sports Med Rep. 2017; 16(3): 202-210
- 7 - Arnoczky S. Bio-orthopaedics - A New Approach. Springer; 2017. vii-viii
- 8 - Fralinger J, Kaplan J, Weinberg E, Strauss J and Jazrawi M. Biological Treatments for Tendon and Ligament Abnormalities: A Critical Analysis Review. JBJS Reviews. 2016; 4(6): 8
- 9 - Malanga G and Nakamura R. The role of regenerative medicine in the treatment of sports injuries. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2014; 25(4): 881-895
- 10 - Hogan V, Walker N, Cui R, Fu H and Huard J. The role of stem cells and tissue engineering in orthopaedic sports medicine: current evidence and future directions. Arthroscopy. 2015; 31(5): 1017-1021
- 11 - Munro J. Sports medicine in Canada. Can Fam Physician. 1970; 16(8): 23-24
- 12 - Ryan J. Sports medicine today. Science. 1978; 200(4344): 919-924

- 13 - Hall P, Band A, Meislin J, Jazrawi M and Cardone A. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009; 17(10): 602-608
- 14 - Lopez-Vidriero E, Goulding A, Simon A, Sanchez M and Johnson H. The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: optimizing the healing environment. *Arthroscopy*. 2010; 26(2): 269-278
- 15 - Taylor W, Petrera M, Hendry M and Theodoropoulos S. A systematic review of the use of platelet-rich plasma in sports medicine as a new treatment for tendon and ligament injuries. *Clin J Sport Med*. 2011; 21(4): 344-352
- 16 - Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, Anitua E, Bachl N, Devilee R, et al. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. *Br J Sports Med*. 2010; 44(15): 1072-1081
- 17 - Gobbi A and Fishman M. Platelet-rich Plasma and Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells in Sports Medicine. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2016; 24(2): 69-73
- 18 - Borg-Stein J, Osoria L and Hayano T. Regenerative Sports Medicine: Past, Present, and Future (Adapted From the PASSOR Legacy Award Presentation; AAPMR; October 2016). *PM R*. 2018; 10(10): 1083-1105
- 19 - Bava D and Barber A. Platelet-rich plasma products in sports medicine. *Phys Sportsmed*. 2011; 39(3): 94-99
- 20 - Andia I and Maffulli N. How far have biological therapies come in regenerative sports medicine? *Expert Opin Biol Ther*. 2018; 18(7): 785-793
- 21 - Gholami M, Ravaghi H, Salehi M, Yekta A, Doaee S and Jaafaripooyan E. A systematic review and meta-analysis of the application of platelet rich plasma in sports medicine. *Electron Physician*. 2016; 8(5): 2325-2332
- 22 - Jassim S and Haddad S. Platelet-rich plasma in sports medicine: hot favourite or non-starter? *Br J Hosp Med (Lond)*. 2012; 73(2): 91-94
- 23 - Nguyen T, Borg-Stein J and McInnis K. Applications of platelet-rich plasma in musculoskeletal and sports medicine: an evidence-based approach. *PM R*. 2011; 3(3): 226-250
- 24 - Grambart T. Sports medicine and platelet-rich plasma: nonsurgical therapy. *Clin Podiatr Med Surg*. 2015; 32(1): 99-107
- 25 - Zumwalt M and Reddy P. Stem Cells for Treatment of Musculoskeletal Conditions - Orthopaedic/Sports Medicine Applications. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020; 1866(4): 165624

- 26 - Ajibade A, Vance D, Hare M, Kaplan D and Lesniak P. Emerging Applications of Stem Cell and Regenerative Medicine to Sports Injuries. *Orthop J Sports Med.* 2014; 2(2): 2325967113519935
- 27 - Osborne H, Anderson L, Burt P, Young M and Gerrard D. Australasian College of Sports Physicians-position statement: the place of mesenchymal stem/stromal cell therapies in sport and exercise medicine. *Br J Sports Med.* 2016; 50(20): 1237-1244
- 28 - Chirba A, Sweetapple B, Hannon P and Anderson A. FDA regulation of adult stem cell therapies as used in sports medicine. *J Knee Surg.* 2015; 28(1): 55-62
- 29 - Riboh C, Saltzman M, Yanke B and Cole J. Human Amniotic Membrane-Derived Products in Sports Medicine: Basic Science, Early Results, and Potential Clinical Applications. *Am J Sports Med.* 2016; 44(9): 2425-2434
- 30 - Dehghani B and Rodeo S. Cell Therapy-a Basic Science Primer for the Sports Medicine Clinician. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2019; 12(4): 436-445
- 31 - Andia I and Maffulli N. Biological Therapies in Regenerative Sports Medicine. *Sports Med.* 2017; 47(5): 807-828
- 32 - McIntyre A, Jones A, Danilkovich A and Vangsness CT, Jr. The Placenta: Applications in Orthopaedic Sports Medicine. *Am J Sports Med.* 2018; 46(1): 234-247
- 33 - Godfrey D. The challenge of sports medicine today. Presidential address. *Am J Sports Med.* 1976; 4(1): 22-25
- 34 - Barber A. The Surgical Applications of Biologics in Sports Medicine. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2018; 26(4): 196-199
- 35 - Bullard A. Sports medicine and the family physician. *Can Fam Physician.* 1970; 16(8): 45-47
- 36 - Eriksson E. Role of sports medicine today and in the future. *Int J Sports Med.* 1982; 3 Suppl 1(2-3)
- 37 - Ficek K, Kaminski T, Wach E, Cholewinski J and Cieszczyk P. Application of platelet rich plasma in sports medicine. *J Hum Kinet.* 2011; 30(85-97)
- 38 - Fitch D. Sports medicine in the seventies. *Aust J Physiother.* 1972; 18(1): 12-14
- 39 - Lombardo A. Sports Medicine: A Team Effort. *Phys Sportsmed.* 1985; 13(4): 72-81
- 40 - Maffulli N and Alan Barber F. Biological Therapies in Orthopedic Sports Medicine. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2018; 26(2): 41

- 41 - Masterson W. The ancient Greek origins of sports medicine. Br J Sports Med. 1976; 10(4): 196-202
- 42 - Miller W, Kraus RF, Adams J, Bilyeu J and Ogilvie B. Sports medicine in the new millennium: a vision for 2020. Sports Med. 1999; 28(3): 145-149
- 43 - Schur P. What is a sports medicine specialist? Br J Sports Med. 2000; 34(6): 474
- 44 - Shephard J. Dimensions of sports medicine. Can Med Assoc J. 1974; 111(4): 310
- 45 - Shephard J. New perspectives in sports medicine. Can Fam Physician. 1974; 20(4): 49-51
- 46 - Smolaka N. Sports-medicine in the world today. JAMA. 1968; 205(11): 762-763
- 47 - Snook A. The father of sports medicine (Galen). Am J Sports Med. 1978; 6(3): 128-131
- 48 - Wishart D. Sports medicine: specialized care for the athlete in everyone. Can Med Assoc J. 1981; 124(7): 919-921

ANEXO 1

Revista SPMFR – Sociedade Portuguesa de Medicina Física e Reabilitação

A Revista da SPMFR tem instruções e orientações específicas para a apresentação de artigos. Por favor, leia e analise com cuidado. Os artigos que não são apresentados de acordo com as nossas instruções e orientações têm mais probabilidades de serem rejeitados.

Todos os trabalhos devem ser enviados através do sistema *online* da revista SPMFR

Os manuscritos devem ser acompanhados de declaração de originalidade e de cedência dos direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os Autores.

O texto deve ser enviado em formato digital, a dois espaços, com letra tamanho 12, Times New Roman e com margens não inferiores a 2,5 cm, em Word para Windows. Todas as páginas devem ser numeradas. Os Autores devem categorizar os "artigos" submetidos como Artigos Originais, Artigos de Revisão, Casos Clínicos, Cartas ao Editor, Notas Técnicas, etc.

Estrutura - os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Na primeira página:

- a) Título, (sem autores)
- b) Título breve para rodapé

Na segunda página:

- a) Título(sem autores);
- b) Resumo em português e inglês, que para os artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma: Objectivos, Material e Métodos, Resultados, Conclusões. O resumo dos artigos originais não deve exceder as 350 palavras e o dos casos clínicos as 200 palavras.
- c) Palavras-chave em português e em inglês (Keywords). Um máximo de 5 palavras-chave, utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>, deve seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

Artigos originais: o texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Bibliografia, Quadros e Figuras. Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, com um total de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

Artigos de revisão: Normalmente são solicitados pelo editor-chefe, mas podem ser submetidos quando não solicitados. Tem como objectivo sumariar, analisar, avaliar ou sintetizar informação que já foi publicada. O texto poderá ter as mesmas secções dos Artigos originais: Introdução (incluindo objectivos); Material e Métodos; Resultados; Discussão; Conclusões; Agradecimentos (se aplicável), Bibliografia (de acordo com as normas publicadas na Revista); Quadros e Figuras. Poderá ser usada a secção Materiais e Métodos para descrever como foi feita a revisão da literatura. Os artigos não devem exceder 6.000 palavras (mínimo 4000 palavras), devem incluir um resumo de 350 palavras, e não deverão ter mais de 100 referências bibliográficas. O uso de tabelas e figuras a cores para sumariar pontos críticos é encorajado (até 6 figuras/ tabelas).

Caso clínico: as secções serão, Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia. O Caso Clínico não deve exceder as 2.000 palavras e 25 referências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de quadros/figuras não deve ser superior a 6.

Cartas ao Editor: devem constituir um comentário a um artigo da revista ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 500 palavras, nem conter mais de um quadro/figura e ter um máximo de 6 referências bibliográficas. A resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Editoriais: Os Editoriais serão solicitados por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras, nem conter mais de um quadro/figura e ter um máximo de 15 referências bibliográficas. A partir da segunda página, inclusive, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página 1.

Consenso: O colégio da especialidade, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar consensos, poderão submete-los à Revista da SPMFR. Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Revista. O objetivo dos Consensos é orientar a prática clínica (por exemplo, diretrizes, parâmetros de prática, recomendações). Deve descrever: O problema clínico a ser abordado; o mecanismo pelo qual o consenso foi gerado; uma revisão da evidência para o consenso (se disponível), e a sua utilização na prática.

Imagem de MFR: Apresentação sucinta com imagens interessantes, novas e altamente educativas para destacar informação pertinente.

Devem incluir um título em português e em inglês com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 200 palavras. Não podem ter mais de três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisam de resumos. Só são aceites imagens que não tenham sido previamente publicadas.

Perspectiva: Artigos elaborados por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir uma grande diversidade de temas com interesse para a Medicina Física e Reabilitação: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da reabilitação, ligação à sociedade, epidemiologia, etc. Não precisam de resumo. A contagem da palavra: até 2 000. Podem ter até 2 Tabelas / Figuras e até 10 referências.

Artigo de Revisão Sistemática: A revisão sistemática deve seguir o formato: Introdução (inclui a justificação e objectivo do artigo), Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões. O assunto deve ser claramente definido. O objetivo de uma revisão sistemática é produzir uma conclusão baseada em evidências. Os métodos devem dar uma indicação clara da estratégia de pesquisa bibliográfica, a extracção de dados, classificação e análise de evidências. Siga as PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines disponíveis em <http://www.prisma-statement.org/> Não deve exceder 6 000 palavras, excluindo referências e ilustrações. O resumo deve ser estruturado e até 400 palavras. Não deverá ter mais de 100 referências bibliográficas. O uso de tabelas e figuras para sumariar pontos críticos é encorajado, mas até 10.

Bibliografia: As referências bibliográficas devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. Devem ser identificadas no texto com algarismos árabes em expoente. Exemplo: "...groups of chronic hemiplegic patients improved after either PBWS1 with gait trainer or Bobath treatment.¹ Only subjects undergoing PBWS2-5 with gait trainer maintained functional gain after 3 months.²"

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo [Index Medicus Journal Abbreviations](http://nlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf) [ftp://nlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf](http://nlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf)

Notas: Não indicar mês da publicação. Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de "et al". Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo: Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título da revistas [abreviado]. Ano de publicação ;Volume (Número): páginas. Dias D, Láins J, Pereira A, Nunes R, Caldas J, Amaral C, et al. Can we improve gait skills in chronic hemiplegics? A randomised control trial with gait trainer. *Eura Medicophys*. 2007;43(4):499-504

Monografia: Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano. pág (s) 1.Com Autor: Atlas SW. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. Com editor: Brown AM, Stubbs DW, editors. Medical physiology. New York: Wiley; 1983

Capítulo de monografia: Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. Equalities and inequalities in health. 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p.165-78

Proceeding de Conferência: Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Relatório Científico/Técnico: Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico: 1. CD-ROM Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. 2.

Resumo de um Artigo da Internet: Leroy EM, Telfer P, Kumulungui B, Yaba P. A serological survey of Ebola virus infection in central African nonhuman primates. J Infect Dis [abstract]. 1985;190(11). [consultado em 2005 Jun 30]. Disponível em: ProQuest. <http://www.umi.com/proquest/>.

Monografia da Internet: Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. Biostatistics: a methodology for the health sciences [e- book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

Homepage/Website: Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

A exactidão e rigor das referências são da responsabilidade do Autor

Quadros e Figuras: Quadro/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela/quadro. As imagens devem ser apresentadas em páginas separadas, em condições de reprodução. Devem ser acompanhadas da respectiva legenda.

A inclusão de figuras e/ou tabelas já publicadas, implica a autorização do detentor de *copyright* (autor ou editor). A publicação de ilustrações a cores é gratuita.

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos: Bitmap (. Bmp), GIF (. Gif), JPEG (. Jpg), Pict (. Pic), Portable Document Format (. Pdf), TIFF (. Tif), Excel.

Provas tipográficas - serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista.

Errata e Retrações: Publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Após publicação outras alterações só podem ser feitas na forma de uma errata.

Nota final - para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals International Committee of Medical Journal Editors), disponível em www.ICMJE.org

Scale for the Assessment of Narrative Review Articles – SANRA

Please rate the quality of the narrative review article in question, using categories 0–2 on the following scale. For each aspect of quality, please choose the option which best fits your evaluation, using categories 0 and 2 freely to imply general low and high quality. These are not intended to imply the worst or best imaginable quality.

1) Justification of the article's importance for the readership

- The importance is not justified. _____ 0
 The importance is alluded to, but not explicitly justified. _____ 1
 The importance is explicitly justified. _____ 2

2

2) Statement of concrete aims or formulation of questions

- No aims or questions are formulated. _____ 0
 Aims are formulated generally but not concretely or in terms of clear questions. _____ 1
 One or more concrete aims or questions are formulated. _____ 2

2

3) Description of the literature search

- The search strategy is not presented. _____ 0
 The literature search is described briefly. _____ 1
 The literature search is described in detail, including search terms and inclusion criteria. _____ 2

2

4) Referencing

- Key statements are not supported by references. _____ 0
 The referencing of key statements is inconsistent. _____ 1
 Key statements are supported by references. _____ 2

2

5) Scientific reasoning

(e.g., incorporation of appropriate evidence, such as RCTs in clinical medicine)

- The article's point is not based on appropriate arguments. _____ 0
 Appropriate evidence is introduced selectively. _____ 1
 Appropriate evidence is generally present. _____ 2

2

6) Appropriate presentation of data

(e.g., absolute vs relative risk; effect sizes without confidence intervals)

- Data are presented inadequately. _____ 0
 Data are often not presented in the most appropriate way. _____ 1
 Relevant outcome data are generally presented appropriately. _____ 2

2

Sumscore

12

Fig. 1 SANRA - Scale

Item nº 1: Justification of the article's importance for the readership

The importance is explicitly justified:

pag. 7

“...as lesões relacionadas com a prática desportiva são consideravelmente diferentes de outras, uma vez que ocorrem numa população tendencialmente mais jovem, mais saudável e mais motivada para a prática de exercício físico.^{11, 12} Sendo um tipo particular de lesões, importa implementar estratégias terapêuticas mais dirigidas, tendo em especial atenção a idade jovem dos doentes e, portanto, a necessidade de uma reabilitação especialmente rápida e com poucos efeitos adversos ou consequências pesadas a longo prazo.”

Item nº 2: Statement of concrete/specific aims or formulation of questions

One or more concrete aims or questions are formulated:

pag. 7

“...o objetivo desta revisão é sumariar os avanços até ao momento na utilização de Plasma Rico em Plaquetas e Células Estaminais no âmbito específico das lesões desportivas.”

Item nº 3: Description of the literature search

The literature search is described in detail, including search terms and inclusion criteria:

pag. 7

“Foi realizada uma revisão narrativa da literatura publicada na base de dados PubMed, tendo sido identificados os artigos disponíveis até dezembro de 2020. (...) foi realizada uma pesquisa pelo termo MESH “sports medicine”, considerado mais adequado e abrangente tendo em conta a informação disponível na literatura estrangeira, e selecionados os artigos de interesse, pela análise do título. Como critério de elegibilidade definiu-se que seriam incluídos, numa primeira fase, os artigos que abordassem especificamente a utilização de terapias biológicas para o tratamento de lesões desportivas. (...) De seguida, foram eliminados os artigos sem abstract e/ou sem full text disponível, obtendo-se um total de 219 artigos. Seguiu-se a seleção após a leitura do abstract e/ou introdução da qual restaram 44 artigos, os quais foram lidos e analisados na íntegra.”

Item nº 4: Referencing

Key statements are supported by references

Verificar ao longo do manuscrito.

Item nº 5: Scientific reasoning

Appropriate evidence is generally present:

pag. 11

“Estudos *in vitro* demonstraram que a presença de neutrófilos no PRP pode desencadear uma resposta que exacerba o dano tecidual pré-existente.¹³ (...) Existem também estudos *in vitro* que suportam estas capacidades antibacterianas, com efeito em *Staphylococcus aureus* sensíveis e resistentes a metilicina.¹⁶ (...) A investigação *in vitro* realizada até ao momento evidenciou um aumento da expressão de genes relacionados com a produção de colagénio e matriz extracelular, bem como o aumento da produção de fatores de crescimento vasculares em tenócitos expostos a PRP, embora se tenham verificado resultados semelhantes quando comparado com plasma pobre em plaquetas.^{13, 16} Estes resultados sugerem que o PRP poderá ser especialmente benéfico quando aplicado em lesões tendinosas, embora modelos animais tenham demonstrado que este benefício apenas se observa se forem mantidos os estímulos mecânicos, não tendo qualquer efeito em articulações imobilizadas.¹⁶

pag. 12

“Vários estudos *in vivo* comprovam o benefício da utilização do PRP para recuperação de lesões, especialmente tendinosas, em abordagens tanto cirúrgicas como não cirúrgicas.^{13, 16} No entanto, trata-se de estudos, em geral, mal desenhados e com um reduzido número de participantes, o que torna a sua validade questionável.¹³”

pag. 20

“Para o isolamento das CEM de origem humana, existem critérios baseados nas suas propriedades, definidos pela *International Society for Cell Therapy*...”

“...não existe um protocolo devidamente standardizado, o que levanta diversos problemas no que toca à utilização destes produtos com fins médicos.²⁶ Para além disso, estas diferenças tornam as tentativas de comparação entre os diversos estudos realizados nesta área mais difíceis.²⁶”

Item nº 6: Appropriate presentation of data

Relevant outcome data are generally presented appropriately:

pag. 12

“Num estudo de caso-controlo que avaliou 12 atletas submetidos a reparação do tendão de aquiles verificou-se uma recuperação mais rápida do grupo intervencionado (7 semanas *versus* 11 semanas no grupo não intervencionado, $P=0,025$) e um regresso mais rápido à prática de atividade física (11 semanas *versus* 18 semanas, $P=0,042$) e aos treinos (14 semanas *versus* 21 semanas, $P=0,004$). Verificou-se ainda uma menor formação de tecido cicatricial no grupo intervencionado aos 18 meses ($P=0,009$) em avaliação por ecografia.¹³”

pag. 13

“Uma meta-análise que incluiu 16 estudos concluiu que o PRP era mais eficaz que os controlos no que toca a redução de dor, com uma moderada magnitude de efeito (0,47, 95%CI (0,22-0,72, $p<0,001$)).²⁰”