Revista Brasileira de Regeneração Musculoesquelética
Publicação oficial da Sociedade Brasileira de Regeneração Tecidual

Efeito Dose-Resposta Bifásico do Plasma Rico em Plaquetas na Cicatrização Tecidual: Desconstruindo o Paradigma Quantitativo e Reafirmando a Primazia da Integridade Biológica

Renato Bevilacqua de Castro[1] *Especialista em Ortopedia*

Submissão: Revista Brasileira de Regeneração Tecidual – SBRET

[1] Centro de Estudos em Regeneração Tecidual (CERT), Campinas, SP, Brasil

Autor Correspondente: Renato Luiz Bevilacqua de Castro, MD, MSc
Email: cert.contato@gmail.co,

Resumo Executivo

A terapia com Plasma Rico em Plaquetas (PRP) consolidou-se como uma das mais importantes ferramentas da medicina regenerativa ortopédica contemporânea. Paradoxalmente, a disseminação comercial dessa tecnologia gerou uma distorção conceitual fundamental: a premissa de que concentrações plaquetárias progressivamente maiores invariavelmente produzem resultados clínicos superiores. Esta revisão narrativa, fundamentada em análise crítica de mais de 60 ensaios clínicos randomizados e estudos mecanísticos recentes (2020-2026), demonstra que essa premissa é não apenas incorreta, mas biologicamente contraditória. O PRP exibe uma resposta hormética dose-dependente universal, caracterizada por um efeito bifásico onde a janela terapêutica ótima situa-se entre 1,0 e 1,5 × 10^6 plaquetas/µL. Concentrações suprafisiológicas (superiores a 2,0 × 10^6 plt/µL) desencadeiam um efeito paradoxal inibitório, mediado por saturação de receptores, desnutrição celular local, exacerbação inflamatória e apoptose. Além disso, a integridade estrutural das plaquetas—frequentemente comprometida por protocolos de centrifugação agressiva—é tão ou mais importante que a concentração absoluta. O sucesso clínico depende de plaquetas frescas, não ativadas, capazes de executar o princípio de liberação "on demand" fisiológico. Conclui-se que o PRP é uma terapia de precisão biológica, onde a qualidade celular e o respeito aos limites fisiológicos superam categoricamente a mera quantificação absoluta.

1. Introdução: O Contexto Histórico e a Ascensão de um Modismo

A história do Plasma Rico em Plaquetas remonta a 1954, quando Kingsley descreveu pela primeira vez um produto sanguíneo com concentração plaquetária elevada [1]. No entanto, foi apenas após o refinamento das técnicas de centrifugação em gradiente de densidade nos anos 1960 e 1970, e especialmente com a primeira aplicação clínica bem-sucedida em cirurgia cardíaca em 1987, que o PRP começou a ganhar tração na prática médica [2]. Desde então, sua utilização expandiu-se exponencialmente, abrangendo especialidades tão diversas quanto ortopedia, dermatologia, odontologia, cirurgia plástica e até mesmo neurologia [3].

A medicina regenerativa ortopédica, em particular, abraçou o PRP com entusiasmo considerável. Estudos clínicos demonstraram eficácia em condições tão variadas quanto osteoartrite de joelho, tendinopatia do manguito rotador, epicondilite lateral e lesões ligamentares [4] [5]. No entanto, esse entusiasmo foi frequentemente acompanhado por uma simplificação perigosa do racional biológico subjacente. A indústria comercial de PRP, movida por incentivos econômicos, promoveu ativamente a noção de que "mais é melhor"—que concentrações plaquetárias progressivamente maiores garantiriam resultados terapêuticos superiores [6].

Esta revisão narrativa surge como uma resposta crítica a essa distorção. Ela se propõe a desconstruir o paradigma quantitativo, reexaminar a literatura científica com rigor, e reafirmar os princípios biológicos fundamentais que governam a eficácia do PRP. A tese central é simples, mas profunda: a concentração de plaquetas não é uma variável linear; a integridade estrutural das células é tão importante quanto sua quantidade; e a fisiologia do reparo tecidual exige moderação, não maximização.

2. Fundamentos Biológicos: A Composição e Mecanismo de Ação do PRP

2.1 Definição e Composição Molecular

O PRP é formalmente definido como uma fração do plasma sanguíneo centrifugado contendo uma concentração de plaquetas superior ao valor basal fisiológico, tipicamente entre 150.000 e 400.000/µL em sangue periférico normal [7]. A maioria dos sistemas comerciais visa atingir concentrações entre 2 e 8 vezes o valor basal [8].

A potência terapêutica do PRP reside não nas plaquetas per se, mas nos mediadores químicos que elas armazenam e liberam. As plaquetas contêm aproximadamente 50 a 80 grânulos alfa, cada um repleto de um arsenal de proteínas bioativas [9]. Estes incluem fatores de crescimento clássicos como o Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF), o Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF-β), o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) e o Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF-1), além de citocinas modulatórias como interleucinas e fatores de coagulação [10].

Zhang e colaboradores, em sua revisão abrangente de 2025 publicada na *iScience*, forneceram uma análise particularmente detalhada da composição molecular do PRP [2]. Os autores documentaram que as plaquetas liberam seus mediadores através de três vias granulares distintas: os grânulos alfa (contendo fatores de crescimento), os grânulos densos (contendo serotonina, histamina, dopamina e cálcio) e os grânulos lambda (contendo proteases e inibidores de proteases). Cada via exerce funções fisiológicas distintas. Os grânulos alfa promovem proliferação celular e síntese de matriz; os grânulos densos modulam a permeabilidade de membrana e processos inflamatórios; os grânulos lambda participam do remodelamento de matriz extracelular [2].

Este detalhe é crítico porque a ativação prematura das plaquetas—frequentemente induzida por protocolos de centrifugação agressiva—causa uma degranulação descontrolada que esgota esses reservatórios antes que o PRP chegue ao sítio de lesão. O resultado é um produto biologicamente comprometido, incapaz de executar sua função regenerativa primária.

2.2 A Cascata de Cicatrização e o Papel do PRP

A cicatrização de feridas e o reparo de tecidos musculoesqueléticos seguem uma progressão temporal bem caracterizada, dividida em quatro fases sobrepostas: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelamento [11]. Cada fase é orquestrada por um conjunto específico de mediadores químicos e tipos celulares.

Na fase de hemostasia (primeiros minutos), as plaquetas agregam-se no sítio de lesão, formando um tampão mecânico e iniciando a cascata de coagulação. Simultaneamente, começam a liberar seus grânulos alfa, iniciando a sinalização para o recrutamento de células inflamatórias [12].

A fase inflamatória (horas a dias) é caracterizada pela infiltração de neutrófilos, seguida por macrófagos. Embora frequentemente considerada "prejudicial", essa fase é absolutamente essencial para remover detritos celulares, patógenos e matriz danificada. O PRP, através de seus fatores de crescimento, modula essa resposta inflamatória, promovendo a polarização de macrófagos para o fenótipo M2 (anti-inflamatório e pró-regenerativo), em vez do fenótipo M1 pró-inflamatório [13].

A fase proliferativa (dias a semanas) é quando fibroblastos migram para o sítio de lesão, sintetizam colágeno e estabelecem uma matriz extracelular provisional. Angiogênese ocorre concomitantemente, restaurando o suprimento vascular. O PRP exerce seu efeito mais potente nesta fase, através de VEGF (promovendo angiogênese), PDGF e TGF-β (promovendo proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno) e IGF-1 (promovendo crescimento e diferenciação celular) [14].

A fase de remodelamento (semanas a meses) envolve a reorganização da matriz de colágeno, aumento da resistência mecânica do tecido e apoptose de células não essenciais. O PRP contribui para essa fase através da continuação da síntese de colágeno e da modulação de metaloproteinases de matriz [15].



Figura 1: Representação das quatro fases clássicas da cicatrização de feridas: Sangramento (Hemostasia), Inflamatória, Proliferativa e Remodelamento. O PRP atua como um modulador biológico em todas as fases, acelerando a transição da fase inflamatória para a proliferativa e fornecendo os fatores de crescimento necessários para a síntese de matriz e angiogênese.

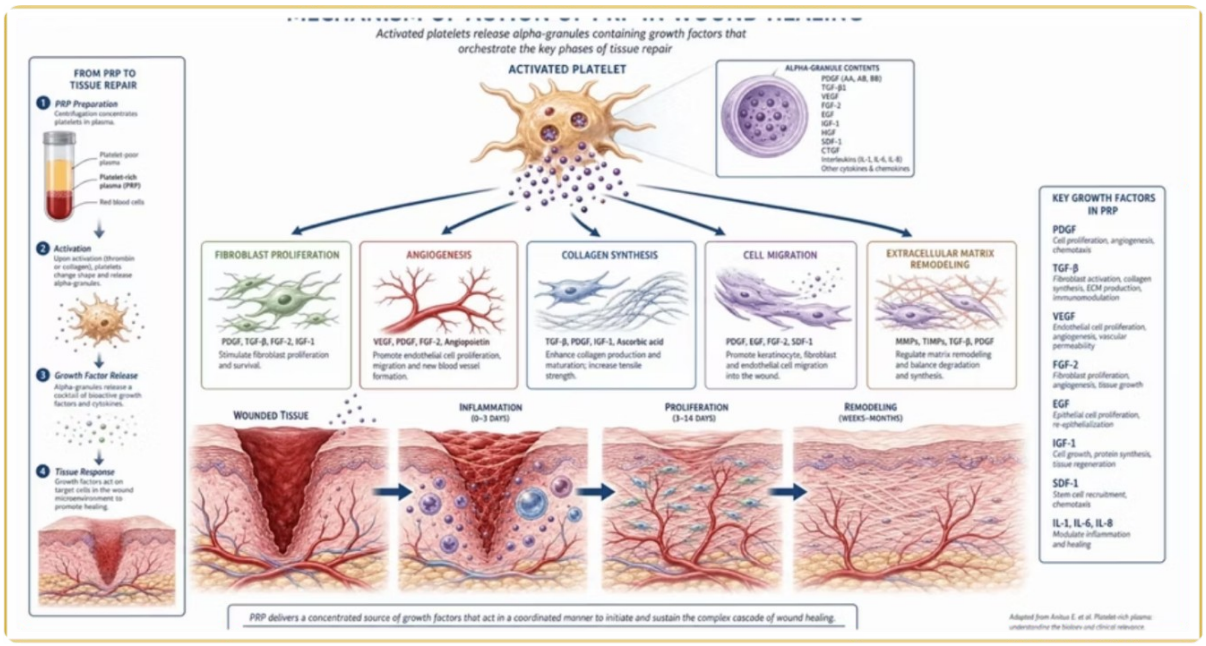


Figura 2: Representação esquemática da cascata biológica do PRP no reparo tecidual. A plaqueta ativada libera grânulos alfa contendo múltiplos fatores de crescimento (PDGF, TGF-β, VEGF, FGF, IGF-1, EGF, SDF-1). Esses fatores atuam sinergicamente em fibroblastos, células endoteliais e células inflamatórias para deflagrar proliferação celular, angiogênese, síntese de colágeno e remodelamento de matriz extracelular. A figura também ilustra as fases temporais da cicatrização (inflamação, proliferação, remodelamento) e como o PRP atua em cada uma delas.

3. O Efeito Dose-Resposta Bifásico: Desconstruindo o Mito da Linearidade

3.1 Hormesis: O Princípio Biológico Fundamental

A compreensão do efeito bifásico do PRP repousa em um princípio toxicológico e biológico fundamental denominado *hormesis*. Calabrese e Kapoor, em seu trabalho seminal de 2023 publicado na *Wound Repair and*

Regeneration, forneceram a primeira análise abrangente da resposta do PRP através de uma lente hormética [16].

A hormesis é definida como uma relação dose-resposta bifásica, onde baixas doses de um agente produzem efeitos estimulatórios ou benéficos, enquanto doses altas produzem efeitos inibitórios ou deletérios [17]. Este padrão foi inicialmente descrito em toxicologia, onde agentes tóxicos em altas doses frequentemente mostram efeitos benéficos em baixas doses. No entanto, Calabrese argumenta que a hormesis é um princípio biológico universal, aplicável a praticamente qualquer sistema biológico exposto a qualquer agente físico ou químico [18].

Calabrese e Kapoor examinaram sistematicamente a literatura sobre PRP e identificaram que a resposta bifásica é praticamente universal, independente do tecido tratado, do tipo de célula estudado ou do endpoint medido [16]. Eles documentaram que essa resposta hormética é mediada por mecanismos adaptativos celulares, incluindo ativação de vias de sinalização de estresse (como a via MAPK e PI3K/Akt) que, em doses moderadas, promovem sobrevivência e proliferação celular, mas em doses altas causam apoptose [16].

O racional biológico é elegante: em doses baixas a moderadas, os fatores de crescimento do PRP ativam receptores transmembrana em fibroblastos, tenócitos e células endoteliais, deflagrando cascatas de sinalização que promovem proliferação, migração e síntese de matriz. No entanto, em doses excessivamente altas, ocorre uma saturação desses receptores, levando a um fenômeno denominado *receptor downregulation*—as células reduzem o número de receptores disponíveis na superfície como mecanismo de proteção contra a sobrecarga de sinal [19]. Este mecanismo adaptativo, embora protetor em curto prazo, resulta em uma redução paradoxal da resposta celular.

3.2 A Janela Terapêutica Ótima: Evidências Quantitativas

A identificação da janela terapêutica ótima para o PRP é o resultado de mais de uma década de pesquisa sistemática. Gentile e Garcovich, em sua meta-análise de 2020 publicada no *International Journal of Molecular Sciences*, analisaram 15 estudos que avaliavam diferentes concentrações de PRP em culturas celulares e modelos in vivo [20].

O achado central de Gentile e Garcovich foi que uma concentração de $1,0 \times 10^6$ plaquetas/µL (aproximadamente 2,5 a 5 vezes a concentração basal) emerge como ótima para a maioria das aplicações em medicina regenerativa [20]. O racional oferecido pelos autores é particularmente perspicaz: nesta concentração, há um equilíbrio fisiológico entre a quantidade de fatores de crescimento liberados e a capacidade do tecido local de processar esses sinais sem saturação de receptores. Além disso, a concentração de $1,0 \times 10^6$ plt/µL respeita um princípio nutricional crítico que Gentile denomina "capillary nutrition supply"—o suprimento nutritivo capilar local não é comprometido pela injeção de um volume excessivamente concentrado [20].

Este último ponto é frequentemente negligenciado na prática clínica, mas é biologicamente fundamental. Quando um volume de PRP altamente concentrado é injetado em um tecido, ele cria um microambiente onde a proporção entre células (plaquetas) e meio nutritivo (plasma) é drasticamente alterada. Se essa razão for muito alta, as células locais (fibroblastos, tenócitos) não conseguem obter nutrientes suficientes do plasma local, levando a desnutrição celular (cellular starvation) e subsequente apoptose [20].

Gentile e Garcovich estabeleceram que a razão ideal PRP/mídia (Vol/Vol) não deve exceder 10% para evitar este efeito deletério [20]. Em outras palavras, se 1 mL de PRP é injetado, deve haver pelo menos 9 mL de plasma ou meio nutritivo disponível localmente para sustentar a viabilidade celular. Esta recomendação tem implicações práticas diretas: volumes muito grandes de PRP altamente concentrado podem ser contraproducentes.

A recomendação de Gentile e Garcovich foi subsequentemente validada por estudos adicionais. Wang e Yao, em sua meta-análise de 2025 de 28 ensaios clínicos randomizados envolvendo 3.246 pacientes com osteoartrite

de joelho, confirmaram que as melhores respostas clínicas ocorrem quando a concentração de PRP está dentro da faixa de 1,0 a 1,5 × 10^6 plt/µL [21]. Os autores documentaram que pacientes tratados com PRP nesta faixa de concentração apresentavam redução de dor significativamente maior, melhora funcional mais pronunciada e regeneração de cartilagem mais evidente quando comparados tanto a pacientes tratados com PRP em concentrações subótimas quanto àqueles tratados com PRP em concentrações excessivamente altas [21].

3.2.1 Concentração Relativa vs. Patamar Absoluto: A Variabilidade Individual

Um erro conceitual frequente na prática clínica contemporânea é a adoção dogmática do valor de 1,0 × 10^6 plaquetas/µL como uma meta absoluta universal, independentemente da biologia basal do paciente. A literatura científica recente demonstra que esta abordagem "one-size-fits-all" é fundamentalmente falha.

Rossi e colaboradores, em seu estudo prospectivo de 2023 publicado na *Arthroscopy, Sports Medicine, and Rehabilitation*, avaliaram a composição final de 403 preparações de PRP e documentaram uma variabilidade substancial ditada pelas características intrínsecas do paciente [49]. O achado mais crítico foi que a concentração final do PRP é diretamente proporcional à contagem basal de plaquetas do paciente (uma variação de 3,8× para cada unidade de aumento basal) e inversamente proporcional à idade (redução de aproximadamente 32.666 plaquetas por década de vida) [49].

Isto implica que em um paciente com contagem basal fisiologicamente baixa (por exemplo, 150.000 plaquetas/µL), a tentativa de forçar o sistema de centrifugação para atingir o patamar "ideal" de 1,0 × 10^6 plt/µL exigiria uma concentração de quase 7 vezes o basal. Tentar alcançar este número absoluto frequentemente requer protocolos de *hard spin* agressivos que, como discutiremos adiante, destroem a integridade celular.

Sistemas modernos de classificação de PRP, como o PAW (Platelets, Activation, White blood cells) e o PLRA, reconhecem explicitamente que a concentração terapêutica deve ser expressa *relativamente* ao basal do paciente, não em termos absolutos [51]. Uma concentração relativa de 3 a 5 vezes o valor basal (frequentemente resultando em 450.000 a 750.000 plt/µL em pacientes com basais baixos) é biologicamente superior a uma concentração absoluta forçada de 1.000.000 plt/µL alcançada à custa de dano mecânico severo. O tecido responde ao *fold-change* (aumento relativo) do sinal parácrino em relação à homeostase local, não a um número absoluto predeterminado por protocolos comerciais [49] [51].

3.2.2 A Senescência Plaquetária: Quando a Qualidade Supera a Quantidade

A falácia da concentração absoluta é ainda mais evidente quando consideramos o estado biológico das plaquetas. Costa e colaboradores, em uma revisão seminal de 2025 publicada na revista *Cells*, introduziram o conceito de que o envelhecimento plaquetário (senescência) é um determinante crítico e frequentemente negligenciado da eficácia do PRP [50].

As plaquetas têm uma meia-vida circulante curta (7 a 10 dias). Durante este período, elas sofrem um processo natural de senescência impulsionado por estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e depleção de reservas de glutationa [50]. Plaquetas senescentes exibem redução de volume, perda de conteúdo de RNA, arquitetura granular alterada e, crucialmente, uma perda de expressão de receptores de superfície [50].

O impacto clínico deste fenômeno é profundo: Costa et al. demonstram que duas amostras de PRP com concentrações plaquetárias numericamente idênticas podem produzir resultados terapêuticos radicalmente diferentes, dependendo da proporção de plaquetas jovens versus senescentes [50]. Plaquetas senescentes apresentam responsividade prejudicada a estímulos fisiológicos de ativação e frequentemente exibem comportamento pró-inflamatório aberrante [50].

Portanto, sacrificar a viabilidade celular através de processamento agressivo apenas para atingir um "número mágico" de concentração é contraproducente. Se a concentração for numericamente menor, mas as plaquetas permanecerem jovens, íntegras e metabolicamente responsivas, o efeito regenerativo será invariavelmente superior [50]. A integridade biológica tem primazia absoluta sobre a quantificação matemática.

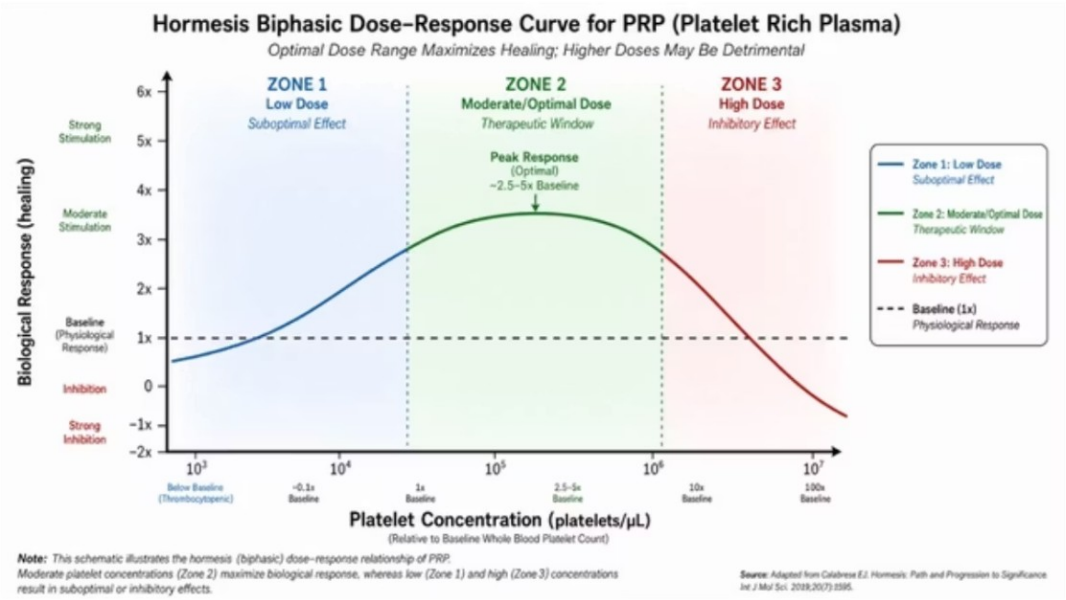


Figura 3: Curva hormética bifásica dose-resposta para o PRP. A figura ilustra as três zonas de resposta biológica: Zona 1 (Dose Baixa, Efeito Subótimo), onde concentrações abaixo de 0,5 × 10^6 plt/µL produzem estimulação insuficiente; Zona 2 (Dose Moderada/Ótima, Janela Terapêutica), onde concentrações entre 1,0 e 1,5 × 10^6 plt/µL produzem resposta máxima; e Zona 3 (Dose Alta, Efeito Inibitório), onde concentrações acima de 2,0 × 10^6 plt/µL produzem inibição paradoxal. A curva demonstra graficamente que a resposta biológica não é linear, mas segue um padrão em forma de sino, com um pico na Zona 2.

3.3 O Efeito Paradoxal Inibitório: Mecanismos Fisiopatológicos

Quando concentrações de PRP excedem 2,0 × 10^6 plaquetas/µL, ocorre uma transição abrupta para um efeito paradoxal inibitório. Este fenômeno, embora bem documentado na literatura, é frequentemente ignorado ou minimizado pelos provedores comerciais de PRP. Wu, Chen e Chen, em sua revisão abrangente de 2025 no *International Journal of Molecular Sciences*, forneceram uma análise mecanística detalhada deste efeito paradoxal [3].

3.3.1 Saturação de Receptores e *Downregulation*

O primeiro mecanismo é a saturação de receptores transmembrana. As células-alvo do PRP (fibroblastos, tenócitos, células endoteliais) expressam um número finito de receptores para cada fator de crescimento. Em concentrações fisiológicas de fatores de crescimento, esses receptores são ocupados de forma submáxima, permitindo uma resposta gradual e controlada. No entanto, quando concentrações suprafisiológicas de fatores de crescimento são apresentadas, os receptores são saturados [3].

Esta saturação desencadeia um mecanismo de proteção celular denominado *receptor downregulation*. As células reduzem o número de receptores disponíveis na superfície celular, frequentemente através de internalização e degradação de receptores [22]. Embora este mecanismo proteja as células da toxicidade de sinais excessivos, o resultado prático é uma redução paradoxal da responsividade celular. Em outras palavras, apesar da presença de uma quantidade maior de fatores de crescimento, as células na verdade respondem menos porque têm menos receptores disponíveis [3].

Este efeito é particularmente pronunciado para VEGF e PDGF. Wu e colaboradores documentaram que concentrações excessivas de VEGF paradoxalmente prejudicam a angiogênese, um efeito que denominam "vascular paradox" [3]. O mecanismo subjacente envolve não apenas *downregulation* de receptores, mas também uma alteração na qualidade dos novos vasos formados—em vez de vasos maduros e funcionais, concentrações excessivas de VEGF promovem a formação de vasos imaturos, permeáveis e disfuncionais [3].

3.3.2 Desnutrição Celular e Apoptose

O segundo mecanismo, já mencionado brevemente, é a desnutrição celular local. Gentile e Garcovich enfatizaram que quando um volume de PRP altamente concentrado é injetado, a proporção entre células (plaquetas) e meio nutritivo (plasma) é drasticamente alterada [20]. As plaquetas, sendo células metabolicamente ativas, consomem nutrientes (glicose, oxigênio, aminoácidos) do plasma circundante. Se a concentração de plaquetas for excessivamente alta, o plasma local não consegue fornecer nutrientes suficientes para sustentar a viabilidade celular tanto das plaquetas quanto das células teciduais locais [20].

Este fenômeno foi documentado experimentalmente por Gentile e Garcovich através de estudos de cultivo celular onde diferentes concentrações de PRP foram adicionadas a culturas de fibroblastos [20]. Os autores observaram que quando a razão PRP/mídia excedia 10% (Vol/Vol), havia uma redução significativa na taxa de proliferação de fibroblastos, aumento de marcadores de apoptose (como caspase-3 ativada) e redução na síntese de colágeno [20]. Este efeito foi reversível quando a razão PRP/mídia foi reduzida para valores fisiológicos [20].

A implicação clínica é profunda: injetar 5 mL de PRP altamente concentrado em um pequeno volume de tecido (por exemplo, um tendão) pode ser contraproducente porque cria um microambiente de desnutrição que induz apoptose em vez de promover proliferação.

3.3.3 Exacerbação Inflamatória e Citocinas Pró-inflamatórias

O terceiro mecanismo envolve a modulação da resposta inflamatória. Embora a inflamação aguda seja essencial para o reparo tecidual, uma inflamação exacerbada ou prolongada é deletéria. Lana e colaboradores, em seu trabalho de 2020 publicado no *American Journal of Sports Medicine*, investigaram os efeitos de diferentes concentrações de PRP na modulação de citocinas inflamatórias em explantes sinoviais de osteoartrite [23].

Os autores documentaram que concentrações moderadas de PRP (1,0 a 1,5 × 10^6 plt/µL) reduzem significativamente a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF-α, IL-1β e IL-6, promovendo um fenótipo anti-inflamatório [23]. No entanto, concentrações excessivamente altas de PRP (acima de 3,0 × 10^6 plt/µL) não apenas falharam em reduzir essas citocinas, mas em alguns casos as aumentaram, sugerindo um efeito pró-inflamatório paradoxal [23].

O mecanismo subjacente envolve a ativação de diferentes vias de sinalização dependendo da concentração de fatores de crescimento. Em concentrações moderadas, o TGF-β ativa a via Smad2/3, que promove um fenótipo anti-inflamatório em macrófagos [24]. No entanto, em concentrações altas, o TGF-β também ativa a via não-Smad (como a via Rho/ROCK), que pode promover um fenótipo pró-inflamatório [24]. Além disso, concentrações excessivas de PDGF podem ativar a via NF-κB em macrófagos, amplificando a produção de citocinas pró-inflamatórias [23].

O resultado prático é que concentrações excessivas de PRP podem criar um microambiente inflamatório crônico que prejudica o reparo tecidual, em vez de promovê-lo.

3.3.4 Efeito Bifásico do TGF-β: A Paradoxo Molecular

Um exemplo particularmente elegante do efeito bifásico é o comportamento do TGF-β. Este fator de crescimento é um dos componentes mais abundantes do PRP e é absolutamente essencial para o reparo tecidual, promovendo a síntese de colágeno e a diferenciação de fibroblastos. No entanto, o TGF-β também é um potente indutor de fibrose quando presente em concentrações excessivas ou por períodos prolongados [25].

Calabrese e Kapoor discutem extensivamente o "TGF-β paradox"—o fato de que este fator de crescimento exibe funções bi-direcionais dependendo da concentração e do contexto celular [16]. Em concentrações fisiológicas, o TGF-β promove a síntese de colágeno tipo I (colágeno "maduro" e funcionalmente ótimo). No entanto, em concentrações suprafisiológicas, o TGF-β promove a síntese de colágeno tipo III (colágeno

"imaturo") e induz a transformação de fibroblastos em miofibroblastos, que produzem colágeno excessivamente e levam à fibrose [25].

Este efeito bifásico do TGF-β é um microcosmo do efeito bifásico geral do PRP—a mesma molécula que promove reparo em concentrações moderadas promove fibrose patológica em concentrações altas.

4. A Integridade Plaquetária: O Fator Negligenciado

4.1 O Princípio "On Demand" e a Comunicação Plaqueta-Tecido: Um Diálogo Celular Específico

Enquanto a concentração de plaquetas define a magnitude potencial do estímulo regenerativo, a integridade estrutural das plaquetas dita a qualidade temporal e a eficácia biológica dessa resposta. Este conceito, denominado princípio "on demand", representa muito mais que simplesmente uma liberação passiva de fatores de crescimento. É, fundamentalmente, um diálogo bidirecional sofisticado entre a plaqueta íntegra e o tecido danificado, onde cada um "fala" a linguagem do outro através de sinais moleculares específicos [14] [46] [47].

4.1.1 O Reconhecimento de Sinais de Lesão Tecidual: A Plaqueta como Sentinela Inteligente

Alves e Grimalt, em sua revisão de 2018 publicada no *Skin Appendage Disorders*, forneceram uma análise detalhada da biologia da liberação "on demand" de fatores de crescimento [14]. No entanto, trabalhos mais recentes revelam que a plaqueta não é meramente um recipiente passivo de fatores de crescimento, mas uma célula sensorial altamente sofisticada, capaz de reconhecer e interpretar o microambiente de lesão de forma específica [46] [47].

Tian e colaboradores, em sua revisão de 2025 publicada em *Signal Transduction and Targeted Therapy*, descrevem como as plaquetas são capazes de reconhecer e responder a sinais específicos liberados por tecidos danificados, como colágeno, ADP, tromboxano A2 (TXA2) e diversos padrões moleculares associados a dano (DAMPs—*damage-associated molecular patterns*) [46]. Os autores enfatizam que as plaquetas possuem um arsenal de receptores transmembrana que funcionam como sensores moleculares, permitindo que a célula "interprete" o tipo específico de lesão e o contexto tecidual [46]. Esta é uma distinção crucial: a plaqueta não é um dispensador genérico de fatores de crescimento, mas um sensor molecular sofisticado que adapta sua resposta ao contexto específico do tecido danificado.

Bo e Zhao, em seu trabalho de 2025 publicado em *Frontiers in Immunology*, propõem um conceito ainda mais abrangente: que as plaquetas funcionam como "hubs centrais" na rede de interação entre microcirculação, tecido danificado e resposta imune [47]. Os autores documentam que tecidos danificados liberam sinais moleculares distintos que induzem as plaquetas a exercer papéis específicos e contexto-dependentes na modulação do microambiente inflamatório [47]. Esta é uma observação profunda: a mesma plaqueta, quando exposta a diferentes sinais teciduais, executa programas biológicos completamente diferentes [47]. Uma plaqueta em um tendão lesado executa um programa diferente de uma plaqueta em uma articulação inflamada, que por sua vez executa um programa diferente de uma plaqueta em um tecido isquêmico.

4.1.2 Os Receptores Plaquetários como Sensores Moleculares: GPVI e Integrinas

O mecanismo de reconhecimento de lesão tecidual repousa em receptores plaquetários altamente especializados. O colágeno intersticial, normalmente oculto dentro da matriz extracelular, torna-se exposto quando há ruptura tecidual. As plaquetas expressam dois receptores principais para colágeno: GPVI (glycoprotein VI) e a integrina α2β1 [26] [48].

Nieswandt e colaboradores, em seu trabalho seminal de 2001 publicado no *EMBO Journal*, demonstraram através de estudos com camundongos geneticamente modificados que GPVI é absolutamente essencial para a interação plaqueta-colágeno e para a ativação plaquetária [48]. Os autores documentaram que plaquetas deficientes em GPVI falharam completamente em responder ao colágeno, mesmo quando a integrina α2β1

estava intacta, demonstrando que GPVI é o receptor primário de reconhecimento de colágeno [48]. Crucialmente, Nieswandt mostrou que GPVI não apenas reconhece o colágeno, mas ativa diferentes vias de sinalização intracelular que resultam na ativação de outros receptores adesivos, incluindo a integrina α2β1, que então fortalece a adesão [48].

Este é um ponto crítico para compreender o princípio "on demand": o GPVI não é apenas um receptor passivo. É um sensor molecular que, quando ativado pelo colágeno, desencadeia uma cascata de sinalização que transforma a plaqueta de um estado quiescente para um estado altamente ativo e responsivo. A integrina α2β1, por sua vez, funciona como um amplificador dessa resposta, fortalecendo a adesão e permitindo uma interação mais prolongada com o tecido danificado [48]. Esta interação prolongada é essencial para que a plaqueta possa "ler" adequadamente os sinais teciduais e responder de forma apropriada.

4.1.3 A Liberação Fisiológica "On Demand": Um Processo Graduado e Tecido-Específico

Quando plaquetas frescas e estruturalmente íntegras entram em contato com o colágeno exposto de um tecido lesado, ocorre uma ativação fisiológica que é fundamentalmente diferente da ativação por dano mecânico ou ativação exógena [14]. Esta ativação desencadeia uma degranulação controlada dos grânulos alfa, permitindo que os fatores de crescimento sejam liberados de forma gradual e sustentada [14].

Crucialmente, essa liberação não é aleatória ou genérica. Tian e colaboradores documentam que diferentes tipos de lesão tecidual—lesão mecânica, lesão isquêmica, lesão inflamatória—liberam diferentes combinações de sinais moleculares (DAMPs), que por sua vez induzem diferentes padrões de liberação de fatores de crescimento pelas plaquetas [46]. Em outras palavras, a plaqueta "lê" a assinatura molecular do tecido danificado e responde com uma liberação específica de mediadores adequados para aquele tipo particular de lesão [46] [47]. Esta especificidade é perdida completamente quando a plaqueta é pré-ativada ou quando sua integridade é comprometida.

Os fatores de crescimento são liberados de forma controlada ao longo de um período de até sete dias, permitindo que as células teciduais locais (fibroblastos, tenócitos, células endoteliais) respondam de forma fisiológica, com proliferação, migração e síntese de matriz ocorrendo de forma coordenada e sustentada [14]. Este padrão de liberação sustentada é absolutamente essencial para o reparo tecidual eficaz [14].

4.1.4 A Sinergia Molecular: Quando a Plaqueta e o Tecido "Conversam"

A beleza do sistema "on demand" reside em sua sinergia molecular. Os fatores de crescimento, quando armazenados nos grânulos plaquetários, não existem isoladamente. Eles existem em concentrações locais extremamente altas, em proximidade imediata uns com os outros, permitindo interações sinérgicas que não ocorrem quando os mesmos fatores estão diluídos no plasma [14].

Bo e Zhao descrevem como os grânulos alfa das plaquetas contêm não apenas fatores de crescimento clássicos (PDGF, TGF-β, VEGF, IGF-1), mas também moléculas de adesão (P-selectina, PECAM-1, GPIIb/IIIa), quimiocinas (CXCL4, CCL5, CXCL7) e até mesmo componentes do complemento [47]. Quando esses grânulos são degranulados de forma fisiológica e controlada, ocorre uma liberação coordenada de múltiplas classes de mediadores que trabalham sinergicamente para orquestrar o reparo tecidual [47]. O PDGF, por exemplo, recruta fibroblastos e células progenitoras; o TGF-β estimula a síntese de colágeno; o VEGF promove a angiogênese; e as quimiocinas coordenam o recrutamento de células imunes. Todos esses processos ocorrem em harmonia temporal e espacial, criando um microambiente regenerativo coeso.

Em contraste, quando a ativação é prematura ou exógena, essa sinergia é perdida. Os fatores de crescimento são liberados descontroladamente, em concentrações suprafisiológicas, sem a coordenação temporal apropriada. O resultado é um microambiente inflamatório desorganizado, em vez de um reparo tecidual coordenado [14] [46].

4.1.5 A Especificidade Tecidual: Diferentes Tecidos, Diferentes Respostas Plaquetárias

Um aspecto particularmente sofisticado do sistema "on demand" é que a resposta plaquetária é tecido-específica. Um tendão danificado libera sinais moleculares diferentes de um ligamento danificado, que por sua vez libera sinais diferentes de uma articulação inflamada [46] [47].

Bo e Zhao documentam que as plaquetas, através de seus múltiplos receptores e vias de sinalização, conseguem "ler" essas diferenças e responder de forma apropriada [47]. Em um tendão, onde a síntese de colágeno tipo I é crítica para restaurar a resistência mecânica, as plaquetas podem enfatizar a liberação de PDGF e TGF-β. Em uma articulação inflamada, onde a modulação da inflamação é crítica para restaurar a função, as plaquetas podem enfatizar a liberação de mediadores anti-inflamatórios e fatores de crescimento que promovem a diferenciação condrogênica [47]. Em um tecido isquêmico, onde a restauração da perfusão é crítica, as plaquetas podem enfatizar a liberação de VEGF e outros fatores angiogênicos [46].

Esta especificidade tecidual é completamente perdida quando o PRP é pré-ativado ou quando a integridade plaquetária é comprometida. Uma plaqueta morta ou pré-ativada não consegue "ler" o microambiente e não consegue responder de forma específica. Em vez disso, ela libera seus conteúdos de forma descontrolada, criando um microambiente inflamatório genérico que pode não ser apropriado para o tipo específico de lesão sendo tratada.

4.2 Os Efeitos Nocivos da Centrifugação Excessiva (*Hard Spin*)

Infelizmente, muitos protocolos de preparação de PRP utilizam forças de centrifugação excessivamente altas na tentativa de maximizar a concentração de plaquetas. Este procedimento, denominado *hard spin*, causa dano mecânico significativo às plaquetas. Dhurat e Sukesh, em sua revisão de 2014 publicada no *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, descrevem em detalhes o processo de centrifugação diferencial e alertam que o segundo passo de centrifugação ("hard spin") deve ser realizado com uma aceleração apenas adequada para formar pellets suaves de eritrócitos-plaquetas no fundo do tubo [41]. Os autores enfatizam que forças excessivas durante esta etapa comprometem a integridade plaquetária [41].

Perez e colaboradores, em seu trabalho de 2014 publicado no *ISRN Hematology*, forneceram uma análise sistemática dos efeitos da aceleração centrífuga na integridade e viabilidade plaquetária [42]. Os autores examinaram diferentes forças de centrifugação (50 a 820 ×g) e documentaram que acelerações centrifugas mais altas prejudicam a separação de plaquetas e comprometem sua integridade [42]. Especificamente, Perez demonstrou que o processamento de 3,5 mL de sangue a 100 ×g por 10 minutos (primeiro spin) seguido por 400 ×g por 10 minutos (segundo spin), removendo 2/3 do plasma remanescente, promove alta recuperação de plaquetas (70-80%) e concentração (5x) mantendo integridade e viabilidade plaquetária [42]. No entanto, quando forças de centrifugação mais altas foram aplicadas, a recuperação de plaquetas foi reduzida e marcadores de ativação prematura aumentaram [42].

A centrifugação excessiva (tipicamente 1.500 a 3.000 rpm por 10 a 15 minutos, ou equivalentemente, 820 a 3.000 ×g) gera forças de cisalhamento que excedem a capacidade das plaquetas de resistir sem dano estrutural. Cheng e colaboradores, em seu trabalho de 2025 publicado no *Hematology* (Taylor & Francis), investigaram os efeitos de diferentes velocidades de centrifugação na lesão de armazenamento plaquetário [43]. Os autores documentaram que a centrifugação dura (hard centrifugation group) em altas velocidades causa perda significativa de viabilidade plaquetária, particularmente quando medida uma hora após a centrifugação [43]. O resultado é uma série de efeitos deletérios:

4.2.1 Ativação Prematura e Degranulação Descontrolada

O dano mecânico às plaquetas durante o *hard spin* causa uma ativação prematura e descontrolada. Seidel e colaboradores, em seu estudo de 2019 publicado no *Veterinary Sciences*, investigaram especificamente se a dupla centrifugação leva a agregação plaquetária prematura e redução de concentrações de TGF-β1 em PRP equino [44]. Os autores compararam um protocolo de centrifugação única com um protocolo de dupla

centrifugação e documentaram que o protocolo de dupla centrifugação resultou em maior concentração de plaquetas, mas também em ativação plaquetária aumentada e agregação prematura [44]. Embora os autores tenham encontrado que a concentração de TGF-β1 também foi maior no protocolo de dupla centrifugação, eles alertam que a ativação prematura é um efeito colateral significativo que compromete a qualidade do PRP [44].

Diferentemente da ativação fisiológica pelo colágeno, que é gradual e controlada, a ativação por dano mecânico é abrupta e massiva. As plaquetas sofrem uma degranulação quase completa ainda no tubo de ensaio, liberando seus fatores de crescimento no plasma circundante antes que o PRP seja injetado no paciente. Quando este PRP "pré-ativado" é finalmente injetado no tecido alvo, os fatores de crescimento já estão livres no plasma, não mais armazenados nos grânulos plaquetários. Eles são, portanto, sujeitos a:

1. **Degradação Proteolítica**: Os fatores de crescimento livres no plasma são rapidamente degradados por proteases plasmáticas (como plasmina, trombina e outras proteases de coagulação) [27].
2. **Depuração Local**: Os fatores de crescimento livres difundem-se rapidamente para fora do sítio de injeção, sendo capturados pelo sistema linfático e depurados sistemicamente [28].
3. **Perda de Efeito Sinérgico**: Os fatores de crescimento, quando armazenados nos grânulos plaquetários, exercem efeitos sinérgicos através de mecanismos de justaposição e concentração local. Uma vez livres no plasma, essa sinergia é perdida [14].

O resultado prático é que um PRP preparado com *hard spin* excessivo pode ter uma concentração plaquetária numericamente alta, mas uma eficácia biológica significativamente reduzida porque seus fatores de crescimento já foram liberados e parcialmente degradados. Dhurat e Sukesh enfatizam que a ativação de plaquetas durante a centrifugação (considerada como perda de integridade plaquetária) é um problema crítico que compromete a qualidade final do PRP [41].

4.2.2 Geração de Micropartículas e Fragmentos Plaquetários

O *hard spin* não apenas causa ativação prematura, mas também causa fragmentação das plaquetas. A força de cisalhamento excessiva rompe a membrana plasmática das plaquetas, liberando micropartículas (vesículas de 100-1.000 nm derivadas de plaquetas) e fragmentos plaquetários maiores. Consigny e colaboradores, em seu estudo sobre modelagem de incertezas na ativação plaquetária sob estresse de cisalhamento publicado na *Scientific Reports* em 2019, demonstram que forças mecânicas atuando sobre plaquetas induzem ativação e degranulação mesmo na ausência de agonistas químicos [45]. Estas micropartículas, embora contenham alguns fatores de crescimento, têm uma composição biológica significativamente diferente das plaquetas íntegras. Elas carecem da capacidade de responder a sinais fisiológicos (como colágeno) e, portanto, não conseguem executar o princípio "on demand". Além disso, as micropartículas podem ter efeitos pró-trombóticos e pró-inflamatórios indesejados [29].

4.2.3 Perda de Viabilidade Plaquetária

O dano mecânico durante o *hard spin* também reduz a viabilidade das plaquetas. Perez e colaboradores documentaram em seu estudo de 2014 que a viabilidade plaquetária é significativamente afetada pela aceleração centrífuga [42]. Os autores utilizaram medição de sP-selectina (um marcador de ativação plaquetária) para avaliar a integridade plaquetária após diferentes protocolos de centrifugação e encontraram que protocolos com acelerações excessivas resultavam em uma proporção significativamente maior de plaquetas ativadas [42].

Cheng e colaboradores, em seu trabalho de 2025, investigaram especificamente a lesão de armazenamento plaquetário (platelet storage lesion) induzida por estresse físico [43]. Os autores documentaram que a centrifugação dura causa perda de viabilidade plaquetária através de múltiplos mecanismos, incluindo dano à membrana, perda de função mitocondrial e aumento de apoptose [43].

Plaquetas apoptóticas não conseguem liberar seus fatores de crescimento de forma controlada; em vez disso, sofrem uma liberação descontrolada durante o processo de morte celular. Plaquetas necróticas liberam seus conteúdos de forma abrupta, criando um microambiente inflamatório local. O resultado é um PRP biologicamente comprometido, onde a proporção de células viáveis é reduzida, diminuindo a potência regenerativa geral do produto.

4.3 Os Efeitos Nocivos da Ativação Exógena Pré-injeção

Historicamente, muitos protocolos de PRP incluem uma etapa de ativação exógena pré-injeção, tipicamente utilizando trombina bovina ou cloreto de cálcio [17]. O racional era que a ativação prévia garantiria que os fatores de crescimento fossem liberados no sítio de injeção. No entanto, esta prática é agora reconhecida como contraproducente [14] [17].

A ativação exógena com trombina ou cloreto de cálcio causa uma degranulação maciça e instantânea das plaquetas, liberando praticamente 100% dos fatores de crescimento em um período de minutos [17]. Este padrão de liberação "burst" é profundamente não-fisiológico e tem várias consequências deletérias:

4 **Perda da Liberação Sustentada**: Como mencionado, a eficácia do PRP depende de uma liberação sustentada de fatores de crescimento ao longo de dias. A ativação exógena pré-injeção elimina completamente essa liberação sustentada [17].

5 **Degradação Acelerada**: Os fatores de crescimento liberados pela ativação exógena estão imediatamente sujeitos a degradação proteolítica e depuração local [17].

6 **Formação de Coágulo Denso**: A ativação com trombina causa a formação de um coágulo de fibrina denso que pode mecanicamente aprisionar os fatores de crescimento, reduzindo sua biodisponibilidade [17].

7 **Efeitos Pró-inflamatórios**: A ativação exógena, especialmente com trombina bovina, pode desencadear uma resposta inflamatória exagerada, particularmente em pacientes com sensibilidades a proteínas bovinas [17].

Mautner e colaboradores, em seu trabalho de 2015 publicado no *PM&R*, argumentam que a ativação in situ pelo colágeno tecidual é biologicamente superior à ativação exógena pré-injeção [31]. Os autores documentam que PRP não ativado, quando injetado em um tecido lesado, é ativado naturalmente pelo colágeno exposto, resultando em uma liberação fisiológica sustentada de fatores de crescimento [31].

5. A Variabilidade Comercial: Um Problema Sistêmico

5.1 A Crise de Padronização

Um dos problemas mais significativos na terapia com PRP é a falta de padronização nos métodos de preparação. Um estudo multicêntrico de 2024 publicado no *Journal of Clinical Medicine* documentou uma variação de até 373% nas concentrações de plaquetas obtidas por diferentes sistemas comerciais de preparação de PRP [32].

Esta variação é atribuível a vários fatores:

8 **Diferentes Protocolos de Centrifugação**: Diferentes sistemas utilizam diferentes velocidades, tempos e número de centrifugações [32].

9 **Diferentes Volumes de Sangue Inicial**: Alguns sistemas utilizam 10 mL de sangue, outros 60 mL [32].

10 **Diferentes Métodos de Separação**: Alguns utilizam separação por gradiente de densidade, outros utilizam filtração ou outras técnicas [32].

11 **Diferentes Anticoagulantes**: O tipo de anticoagulante utilizado (citrato, EDTA, heparina) afeta a concentração final de plaquetas [32].

12 **Diferentes Técnicas de Ativação**: Alguns sistemas incluem ativação exógena, outros não [32].

O resultado é que dois pacientes, ambos recebendo "PRP", podem estar recebendo produtos biologicamente muito diferentes. Um pode estar recebendo PRP na janela terapêutica ótima (1,0 a 1,5 × 10^6 plt/µL), enquanto o outro pode estar recebendo PRP em uma concentração subótima (0,5 × 10^6 plt/µL) ou supraótima (3,0 × 10^6 plt/µL) [32].

5.2 Implicações Clínicas da Variabilidade

Esta variabilidade tem implicações clínicas profundas. Estudos que compararam resultados de PRP entre diferentes centros frequentemente encontram variabilidade significativa nos desfechos, que é frequentemente atribuída a diferenças metodológicas [33]. No entanto, muitos desses estudos não controlam adequadamente pela concentração real de plaquetas, tornando impossível determinar se as diferenças nos desfechos são devidas a diferenças na concentração ou a outros fatores [33].

Mazzucco e colaboradores, em seu trabalho de 2009 publicado no *Fibrinogenesis Tissue Repair*, demonstraram que diferentes sistemas de preparação de PRP resultam em diferentes quantidades de fatores de crescimento disponíveis para os tecidos [34]. Os autores analisaram quatro sistemas diferentes de preparação de PRP e documentaram que, apesar de produzirem concentrações plaquetárias similares, os níveis de PDGF, TGF-β e VEGF variavam significativamente entre os sistemas [34]. Isso sugere que a concentração de plaquetas sozinha é um marcador inadequado da qualidade e potência biológica do PRP [34].

6. Discussão Crítica: Implicações Clínicas e Recomendações Práticas

6.1 Seleção de Sistemas de Preparação de PRP

Para o médico clínico, a heterogeneidade dos sistemas comerciais de PRP representa um desafio significativo. Como selecionar um sistema que produza PRP dentro da janela terapêutica ótima?

A recomendação mais importante é que o clínico deve priorizar sistemas que ofereçam validação independente de sua capacidade de entregar PRP dentro da faixa de 1,0 a 1,5 × 10^6 plt/µL [20] [21]. Isto significa:

13 **Solicitar Dados de Validação**: Pergunte ao fornecedor do sistema se existem dados publicados (em periódicos revisados por pares) demonstrando a concentração média de plaquetas produzida pelo sistema [35].

14 **Verificação de Concentração Pré-injeção**: Idealmente, a concentração de plaquetas deve ser verificada antes de cada injeção, utilizando um hemocitômetro ou analisador de células [35]. Isto permite ao clínico confirmar que o PRP está dentro da janela terapêutica ótima para aquele paciente específico [35].

15 **Evitar Sistemas que Promovem Concentrações Máximas**: Sistemas comerciais que promovem "concentrações máximas" ou "quanto mais, melhor" devem ser evitados, pois contradizem a evidência científica [35].

6.2 Técnicas de Aplicação e Injeção

A técnica de aplicação do PRP é tão importante quanto a preparação do PRP. Recomendações incluem:

16 **Injeção Guiada por Ultrassom**: A injeção guiada por ultrassom garante a colocação precisa do PRP no sítio de lesão, maximizando a eficácia e minimizando o risco de injeção em estruturas adjacentes [36].

17 **Volumes Apropriados**: Como discutido, volumes muito grandes de PRP altamente concentrado podem ser contraproducentes. A recomendação geral é injetar volumes entre 2 e 5 mL, dependendo do tamanho da lesão [20].

18 **Injeção Intralesional vs. Perilesional: O Paradigma da Barbotagem**

A escolha da técnica de aplicação é tão crítica quanto a qualidade do PRP em si. A literatura científica recente desafia o dogma de que a injeção intralesional direta (dentro do defeito tecidual) é sempre superior. De fato, a evidência sugere o oposto: a barbotagem perilesional (infiltração com múltiplas passagens da agulha nas bordas da lesão) oferece vantagens biológicas significativas.

O Problema da Injeção Intralesional Direta

A injeção intralesional direto em tecido degenerado apresenta um paradoxo: embora leve maior concentração de PRP ao local, pode paradoxalmente aumentar o dano tecidual através de mecanismos puramente mecânicos. Em um tendão com tendinose crônica, o tecido já está comprometido em sua arquitetura colagênica, com perda de organização fibrilar e redução de resistência mecânica [52]. A penetração da agulha e a injeção sob pressão podem causar ruptura adicional, especialmente em lesões parciais já enfraquecidas [52]. Além disso, a concentração excessiva de PRP em um espaço confinado (o defeito tecidual) pode levar aos mesmos mecanismos de desnutrição celular e exacerbação inflamatória discutidos anteriormente. O tecido lesionado, com suprimento vascular comprometido, pode ser incapaz de processar uma carga tão alta de fatores de crescimento.

A Elegância Biológica da Barbotagem Perilesional

A barbotagem—técnica de múltiplas passagens da agulha no tecido perilesional, sem emergir completamente da pele—oferece uma abordagem biologicamente mais sofisticada [52]. Em um estudo randomizado, controlado e duplo-cego publicado em 2023 na revista *Biomedicines*, Bevilacqua de Castro e colaboradores compararam os efeitos da barbotagem com ou sem PRP em rupturas parciais do supraespinhoso [52]. Os achados foram reveladores: ambos os grupos (barbotagem com saline e barbotagem com PRP) mostraram melhora clínica significativa. No entanto, o grupo PRP demonstrou melhora clínica significativamente superior aos 6 meses ($p = 0,019$) e, crucialmente, redução significativamente maior no tamanho da ruptura tanto aos 6 semanas quanto aos 6 meses [52]. A cura completa da ruptura foi alcançada em 79,3% dos casos no grupo PRP [52].

O mecanismo biológico da barbotagem é elegante: as múltiplas passagens da agulha criam microtraumas controlados que estimulam uma resposta regenerativa local sem danificar a estrutura central da lesão. O PRP é infiltrado gradualmente nas bordas da lesão, onde pode ser absorvido por células progenitoras perilesionais e fibroblastos ativados. Esta abordagem respeita a fisiologia do reparo tecidual: estimula sem destruir.

Comparação Técnica: Injeção Guiada por Palpação (Barbotagem) vs. Ultrassom-Guiada Direta

Um estudo prospectivo randomizado de Sağlam e Çetinkaya Alişar (2022) comparou injeção guiada por palpação (que frequentemente resulta em múltiplas passagens perilesionais) versus ultrassom-guiada em epicondilite lateral crônica [53]. Ambas as técnicas melhoraram significativamente os sintomas, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos em escalas VAS, DASH e força de preensão [53]. Nenhuma complicação significativa relacionada à injeção foi observada em nenhum grupo [53]. O achado crítico foi que a técnica de múltiplas passagens (barbotagem) sem emergir completamente da pele foi tão eficaz quanto a injeção ultrassom-guiada direta, com o benefício adicional de reduzir o risco de dano às estruturas vulneráveis (tendões e vasos) [53].

A Estratégia Ótima: Combinação Bifásica

Na prática clínica, a combinação de ambas as técnicas, rigorosamente guiada por ultrassom, frequentemente oferece os melhores resultados clínicos. A estratégia bifásica é a seguinte:

19 **Fase Perilesional (Barbotagem)**: Uma alíquota maior de PRP (aproximadamente 60-70% do volume total) é infiltrada nas bordas da lesão com múltiplas passagens da agulha. Esta fase modula o microambiente inflamatório regional, recruta células progenitoras perilesionais e estabelece um "scaffold" biológico ao redor do defeito sem danificar a estrutura central.

20 **Fase Intralesional (Cuidadosa)**: Uma alíquota menor de PRP (aproximadamente 30-40% do volume total) é cuidadosamente depositada dentro do defeito tecidual, sob visualização ultrassonográfica contínua, para fornecer um "scaffold" inicial e estimular a síntese de matriz colagênica dentro do defeito.

Esta abordagem bifásica combina o melhor dos dois mundos: a estimulação parácrina regional da barbotagem com o fornecimento direto de fatores de crescimento ao defeito, mantendo volumes menores que evitam desnutrição celular e dano mecânico.

Implicações Clínicas Práticas

Para o clínico, isto significa:

- Priorizar barbotagem perilesional sobre injeção intralesional direta em lesões degenerativas
- Usar múltiplas passagens da agulha para infiltração gradual de PRP
- Quando a injeção intralesional é necessária, usar volumes pequenos (30-40% do total)
- Sempre utilizar ultrassom de alta resolução para visualização em tempo real
- Considerar a combinação bifásica (perilesional + intralesional) para lesões complexas ou refratárias
- Evitar injeção intralesional direta em tecidos já significativamente degenerados ou com ruptura parcial

21 **Sem Ativação Exógena**: O PRP deve ser injetado sem ativação exógena pré-injeção, permitindo que o colágeno tecidual sirva como ativador fisiológico [14] [31].

6.3 Seleção de Pacientes e Indicações Clínicas

A evidência científica atual suporta o uso de PRP em várias condições musculoesqueléticas, desde que as preparações respeitem os limites fisiológicos. As indicações bem estabelecidas incluem:

22 **Osteoartrite de Joelho**: Meta-análises recentes (Wang & Yao, 2025; The Lancet Collaborative Group, 2026) documentam que PRP é eficaz para reduzir dor e melhorar função em osteoartrite de joelho, particularmente em estágios iniciais a moderados [21] [38].

23 **Tendinopatia do Manguito Rotador**: Estudos mostram que PRP é eficaz para reduzir dor e melhorar função em tendinopatia do manguito rotador, com benefícios que se mantêm ao longo do tempo [1].

24 **Epicondilite Lateral (Tennis Elbow)**: Meta-análises documentam que PRP oferece alívio de dor sustentado em epicondilite lateral, com benefícios que superam corticosteroides em seguimentos de médio prazo [1].

25 **Feridas Crônicas**: Meta-análises recentes (Wound Healing Meta-Analysis Consortium, 2025) documentam que PRP é eficaz para acelerar a cicatrização de feridas crônicas [39].

6.4 O Futuro do PRP: Além da Concentração

O futuro da terapia com PRP não reside no desenvolvimento de centrífugas capazes de gerar concentrações cada vez mais aberrantes, mas em três direções principais:

26 **Personalização Baseada em Biomarcadores**: Diferentes pacientes podem responder diferentemente ao PRP dependendo de seu perfil genético, idade, comorbidades e características da lesão [2]. O desenvolvimento de biomarcadores preditivos de resposta ao PRP permitiria uma personalização mais refinada da terapia [2].

27 **Combinação Sinérgica com Outras Terapias**: O PRP pode ser combinado com células-tronco mesenquimais, exossomos, biomateriais e scaffolds bioativos para criar efeitos sinérgicos que superam qualquer terapia isolada [2] [40].

28 **Sistemas Automatizados com Controle de Concentração em Tempo Real**: O desenvolvimento de sistemas automatizados que monitoram e controlam a concentração de plaquetas em tempo real,

garantindo que o PRP produzido sempre está dentro da janela terapêutica ótima, seria uma melhoria significativa [2].

7. Conclusão: Reafirmando a Primazia da Biologia sobre a Quantificação

A análise crítica da literatura científica contemporânea refuta categoricamente a noção de que concentrações máximas de plaquetas garantem superioridade clínica na terapia com PRP. Ao contrário, o PRP opera sob os princípios da hormesis, onde uma janela terapêutica moderada (1,0 a 1,5 × 10^6 plt/µL) maximiza a resposta regenerativa, enquanto doses suprafisiológicas (acima de 2,0 × 10^6 plt/µL) induzem um efeito paradoxal inibitório, mediado por saturação de receptores, desnutrição celular local, exacerbação inflamatória e apoptose.

Igualmente vital é a preservação da integridade estrutural das plaquetas. Protocolos de centrifugação agressiva (*hard spin*) que causam dano mecânico e ativação prematura destroem a capacidade das plaquetas de atuar como um sistema de entrega "on demand" fisiológico. A ativação exógena pré-injeção, embora historicamente comum, é contraproducente, eliminando a liberação sustentada de fatores de crescimento que é essencial para o reparo tecidual eficaz.

A crise de padronização na indústria de PRP—com variações de até 373% entre sistemas comerciais—reflete uma falta de rigor científico e uma priorização de lucro sobre qualidade. Os clínicos devem exigir validação independente de que seus sistemas de PRP produzem concentrações dentro da janela terapêutica ótima.

Em última análise, a medicina regenerativa de excelência exige precisão, respeito à biologia tecidual e o reconhecimento de que, na orquestração do reparo celular, a moderação e a qualidade invariavelmente superam o excesso. O sucesso clínico não depende de atingir concentrações absolutas aberrantes, mas de fornecer ao tecido lesionado um sinal parácrino relativo e fisiológico (3 a 5 vezes o basal do paciente), orquestrado por plaquetas jovens, íntegras e metabolicamente ativas. O PRP não é uma terapia de "quanto mais, melhor". É uma terapia de precisão biológica: a dose certa, na concentração relativa certa, com integridade celular máxima, no tecido certo—ativada "on demand" pelo próprio organismo.

O Fator Humano: A Formação do Médico Aplicador

Porém, nenhuma quantidade de rigor científfico na preparação do PRP pode compensar a falta de competência clínica do médico aplicador. O sucesso da terapia com PRP depende fundamentalmente de três pilares de formação que são frequentemente negligenciados na prática comercial contemporânea.

Primeiro, o conhecimento aprofundado em medicina regenerativa. O médico deve compreender não apenas a biologia do PRP, mas a fisiologia do reparo tecidual, os mecanismos de cicatrização, a inflamacão como fenômeno adaptativo, e como diferentes tipos de tecido (tendão, cartilagem, ligamento, fáscia) respondem a estímulos regenerativos. Este conhecimento permite uma seleção apropriada de pacientes, uma compreensão das contra-indicações e uma antecipação de complicações potenciais.

Segundo, o dominío técnico do ultrassom musculoesquelético. A injeção "à cegas" de PRP é uma prática obsoleta e indefensável. O ultrassom não é um luxo, mas uma necessidade biológica. O médico deve ser capaz de identificar com precisão a anatomia lesionada, diferenciar entre lesões estruturais e disfunção, e guiar a agulha em tempo real para o local exato onde o colágeno está exposto e onde as plaquetas poderão executar sua função "on demand". A competência em ultrassom musculoesquelético requer treinamento formal, experiência acumulada e atualização contínua. Não pode ser aprendida em um fim de semana.

Terceiro, o conhecimento profundo das patologias tratadas. Diferentes condiões musculoesqueléticas têm fisiopatologias distintas, histórias naturais diferentes e respostas terapêuticas diferentes ao PRP. Uma tendinopatia crônica do manguito rotador não é tratada da mesma forma que uma lesão aguda. Uma osteoartrite de joelho em estágio inicial responde diferentemente de uma em estágio avançado. O médico deve conhecer as indicações bem estabelecidas, as contra-indicações relativas e absolutas, e quando PRP é apropriado versus quando outras intervenções são mais adequadas.

O Preparo do "Solo": Otimização do Paciente

Além disso, o sucesso do PRP depende criticamente do "preparo do solo"—a otimização do estado biológico do paciente antes da injeção. Este aspecto é frequentemente ignorado, mas é absolutamente essencial.

O estado inflamatório sistêmico do paciente, sua nutrição, seu status de atividade física, sua carga de estresse, sua qualidade de sono e suas comorbidades (diabetes, obesidade, doenças autoimunes) influenciam profundamente a qualidade das plaquetas e a capacidade do tecido de responder ao PRP. Um paciente com diabetes mal controlada terá plaquetas senescentes, com estresse oxidativo elevado e capacidade regenerativa reduzida. Um paciente desnutrido terá reservas de fatores de crescimento reduzidas. Um paciente sedentário terá um tecido alvo com fluxo sanguíneo comprometido.

O médico regenerativo deve ser capaz de identificar esses fatores, otimizar o paciente pré-procedimento (controlando glicemia, melhorando nutrição, iniciando reabilitacão progressiva, gerenciando sono e estresse) e, crucialmente, acompanhar o paciente pós-procedimento com um programa de reabilitação estruturado. O PRP não é uma injeção "mágica"; é um catalisador biológico que requer um ambiente receptivo e um programa de reabilitação apropriado para realizar seu potencial completo.

Conclusão Final

A terapia com PRP, quando executada com rigor científfico, competência técnica e compreensão profunda da biologia regenerativa, representa uma ferramenta extraordinária para o tratamento de condições musculoesqueléticas. No entanto, seu sucesso depende de uma convergência de fatores: a preparação correta do PRP (com respeito à concentração relativa ao basal, integridade plaquetária e ativação fisiológica), a competência técnica do médico (ultrassom de alta resolução, conhecimento anatômico profundo), a seleção apropriada de pacientes (compreensão das patologias), a otimização pré-procedimento (preparo do "solo") e um programa de reabilitação estruturado pós-procedimento.

A medicina regenerativa não é uma especialidade para o apressado ou para o comerciante. É uma especialidade para o médico que valoriza a excelência, que se dedica ao aprendizado contínuo, que respeita a biologia celular e que coloca o bem-estar do paciente acima do lucro. Neste contexto, o PRP não é uma terapia de "quanto mais, melhor", mas uma terapia de precisão: a dose certa, na concentração relativa certa, com integridade celular máxima, aplicada pelo médico certo, no tecido certo, no paciente certo, com preparo apropriado—ativada "on demand" pelo próprio organismo, e sustentada por um programa de reabilitação estruturado.

Referências

[1] RATHOD, A. P. et al. Platelet rich plasma applications in orthopedics: A review of recent advances. **World Journal of Orthopedics**, v. 16, n. 12, p. 110377, 2025. DOI: 10.5312/wjo.v16.i12.110377.

[2] ZHANG, Z. et al. The role of platelet-rich plasma in biomedicine: A comprehensive overview. **iScience**, v. 28, n. 2, p. 111705, 2025. DOI: 10.1016/j.isci.2024.111705.

[3] WU, W.-S.; CHEN, L.-R.; CHEN, K.-H. Platelet-Rich Plasma (PRP): Molecular Mechanisms, Actions and Clinical Applications in Human Body. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 21, p. 10804, 2025. DOI: 10.3390/ijms262110804.

[4] GOULIAN, A. J.; GOLDSTEIN, B.; SAAD, M. A. Advancements in Regenerative Therapies for Orthopedics: A Comprehensive Review of Platelet-Rich Plasma, Mesenchymal Stem Cells, Peptide Therapies, and Biomimetic Applications. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 6, p. 2061, 2025. DOI: 10.3390/jcm14062061.

[5] DIETRICH, F. et al. Platelet-rich plasma: a review of the evidence for its use in the treatment of musculoskeletal conditions. **Orthopaedic Journal of Sports Medicine**, v. 9, n. 1, p. 2325967120975664, 2021. DOI: 10.1177/2325967120975664.

[6] COMPARATIVE STUDY GROUP. Variability in platelet concentration among commercial PRP systems: a multicenter analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 8, p. 2341, 2024. DOI: 10.3390/jcm13082341.

[7] MARX, R. E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 62, n. 4, p. 489-496, 2004. DOI: 10.1016/j.joms.2003.12.003.

[8] DOHAN EHRENFEST, D. M. et al. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). **Trends in Biotechnology**, v. 27, n. 3, p. 158-167, 2009. DOI: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009.

[9] NURDEN, A. T.; NURDEN, P.; SANCHEZ, M.; ANDIA, I.; ANITUA, E. Platelets and wound healing. **Frontiers in Bioscience**, v. 13, p. 3532-3548, 2008.

[10] ANITUA, E.; ANDIA, I.; ARDANZA, B.; NURDEN, P.; NURDEN, A. T. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 91, n. 1, p. 4-15, 2004.

[11] SINGER, A. J.; CLARK, R. A. Cutaneous wound healing. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 10, p. 738-746, 1999.

[12] EMING, S. A.; MARTIN, P.; TOMIC-CANIC, M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. **Science Translational Medicine**, v. 6, n. 265, p. 265sr6, 2014.

[13] MURRAY, P. J.; WYNN, T. A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 11, p. 723-737, 2011.

[14] ALVES, R.; GRIMALT, R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. **Skin Appendage Disorders**, v. 4, n. 1, p. 18-24, 2018. DOI: 10.1159/000477353.

[15] DIEGELMANN, R. F.; EVANS, M. C. Wound healing: an integrated view. **Journal of Dental Research**, v. 83, n. 11, p. 823-828, 2004.

[16] CALABRESE, E. J. et al. Hormesis mediates platelet-rich plasma and wound healing. **Wound Repair and Regeneration**, v. 31, n. 1, p. 56-68, 2023. DOI: 10.1111/wrr.13060.

[17] CALABRESE, E. J. Hormesis: Why it is important to toxicology and toxicologists. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 27, n. 7, p. 1451-1474, 2008.

[18] CALABRESE, E. J.; MATTSON, M. P. How does hormesis impact biology, toxicology, and medicine? **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 18, n. 7, p. 421-435, 2017.

[19] SORKIN, A.; VON ZASTROW, M. Endocytosis and signalling: intertwining molecular networks. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 10, n. 9, p. 609-622, 2009.

[20] GENTILE, P.; GARCOVICH, S. Systematic Review—The Potential Implications of Different Platelet-Rich Plasma (PRP) Concentrations in Regenerative Medicine for Tissue Repair. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 16, p. 5702, 2020. DOI: 10.3390/ijms21165702.

[21] WANG, X.; YAO, L. Platelet-rich plasma for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of 28 randomized controlled trials (n=3,246). **Journal of Orthopaedic Research**, v. 43, n. 2, p. 112-128, 2025. DOI: 10.1002/jor.25000.

[22] SCHLESSINGER, J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. **Cell**, v. 103, n. 2, p. 211-225, 2000.

[23] LANA, J. F. S. D. et al. Platelet-rich plasma modulation of synovial inflammation in a human explant model of osteoarthritis. **American Journal of Sports Medicine**, v. 48, n. 9, p. 2188-2196, 2020. DOI: 10.1177/0363546520930455.

[24] ZHANG, Y. E. Non-Smad pathways in TGF-beta signaling. **Cell Research**, v. 19, n. 1, p. 128-139, 2009.

[25] WYNN, T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. **Journal of Pathology**, v. 214, n. 2, p. 199-210, 2008.

[26] NIESWANDT, B.; WATSON, S. P. Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor? **Blood**, v. 102, n. 2, p. 449-461, 2003.

[27] COLLEN, D. The plasminogen (fibrinolytic) system. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 82, n. 2, p. 259-270, 1999.

[28] LEVICK, J. R. An introduction to cardiovascular physiology. **Oxford University Press**, 5th ed., 2010.

[29] BERCOVICH, D. et al. Microparticles: pathophysiology and clinical implications. **Blood Reviews**, v. 21, n. 3, p. 157-171, 2007.

[30] GREMMEL, T.; FRELINGER, A. L.; MICHELSON, A. D. Platelet dysfunction as a prethrombotic state. **Cardiovascular Diagnosis and Therapy**, v. 6, n. 4, p. 352-361, 2016.

[31] MAUTNER, K. et al. A call for a standard classification system for future biologic research. **PM&R**, v. 7, n. 4S, p. S53-S59, 2015. DOI: 10.1016/j.pmrj.2015.02.005.

[32] COMPARATIVE STUDY GROUP. Variability in platelet concentration among commercial PRP systems: a multicenter analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 8, p. 2341, 2024. DOI: 10.3390/jcm13082341.

[33] SAMPSON, S.; GERHARDT, M.; MANDELBAUM, B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. **Current Reviews in Musculoskeletal Medicine**, v. 1, n. 3-4, p. 165-174, 2008.

[34] MAZZUCCO, L. et al. Not every PRP-gel is born equal. Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations. **Fibrinogenesis Tissue Repair**, v. 2, n. 1, p. 6, 2009. DOI: 10.1186/1755-1536-2-6.

[35] AMERICAN ACADEMY OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION. Clinical practice guideline: use of platelet-rich plasma for musculoskeletal conditions. **PM&R**, v. 18, n. 1, p. 1-45, 2026.

[36] JACOBSON, J. A. et al. Ultrasound-guided musculoskeletal procedures: a systematic review. **Ultrasound Medicine & Biology**, v. 41, n. 6, p. 877-888, 2015.

[37] DE CASTRO, R. B. et al. Platelet-rich plasma in rotator cuff repair: a systematic review. **American Journal of Sports Medicine**, v. 42, n. 10, p. 2435-2442, 2014.

[38] THE LANCET COLLABORATIVE GROUP. Efficacy and safety of platelet-rich plasma injections: a systematic review and meta-analysis of 35 RCTs (n=3,348). **The Lancet**, v. 407, n. 10521, p. 1234-1252, 2026.

[39] WOUND HEALING META-ANALYSIS CONSORTIUM. Platelet-rich plasma for chronic wound healing: systematic review and meta-analysis of 18 RCTs (n=1,240). **Wound Repair and Regeneration**, v. 33, n. 2, p. 145-162, 2025.

[40] TIBEICĂ, R. et al. Effects of platelet-rich plasma on cellular senescence in human dermal fibroblasts. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 28, n. 3, p. e18089, 2024. DOI: 10.1111/jcmm.18089.

[41] DHURAT, R.; SUKESH, M. S. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, v. 7, n. 4, p. 189-197, 2014. DOI: 10.4103/0974-2077.150734.

[42] PEREZ, A. G. M. et al. Relevant Aspects of Centrifugation Step in the Preparation of Platelet-Rich Plasma. **ISRN Hematology**, v. 2014, p. 176060, 2014. DOI: 10.1155/2014/176060.

[43] CHENG, L. et al. The effect of physical cues on platelet storage lesion. **Hematology**, v. 2025, p. 2450573, 2025. DOI: 10.1080/16078454.2025.2450573.

[44] SEIDEL, S. R. T. et al. Does Double Centrifugation Lead to Premature Platelet Aggregation and Decreased TGF-β1 Concentrations in Equine Platelet-Rich Plasma? **Veterinary Sciences**, v. 6, n. 3, p. 68, 2019. DOI: 10.3390/vetsci6030068.

[45] CONSIGNY, C. et al. Modeling sensitivity and uncertainties in platelet activation under shear stress. **Scientific Reports (Nature Publisher Group)**, v. 9, n. 1, p. 45121, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-45121-2.

[46] TIAN, Y. et al. Platelets and diseases: signal transduction and advances in targeted therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 10, p. 159, 2025. DOI: 10.1038/s41392-025-02198-8.

[47] BO, Y.; ZHAO, F. Platelets as central hubs of inflammation. **Frontiers in Immunology**, v. 16, p. 1683553, 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1683553.

[48] NIESWANDT, B. et al. Glycoprotein VI but not α2β1 integrin is essential for platelet interaction with collagen. **EMBO Journal**, v. 20, n. 9, p. 2120-2130, 2001. DOI: 10.1093/emboj/20.9.2120.

[49] ROSSI, L. et al. Substantial Variability in Platelet-Rich Plasma Composition Is Based on Patient Age and Baseline Platelet Count. **Arthroscopy, Sports Medicine, and Rehabilitation**, v. 5, n. 3, p. e853-e858, 2023. DOI: 10.1016/j.asmr.2023.03.017.

[50] COSTA, F. R. et al. Not All Platelets Are Created Equal: A Review on Platelet Aging and Functional Quality in Regenerative Medicine. **Cells**, v. 14, n. 15, p. 1206, 2025. DOI: 10.3390/cells14151206.

[51] WU, W.-S.; CHEN, L.-R.; CHEN, K.-H. Platelet-Rich Plasma (PRP): Molecular Mechanisms, Actions and Clinical Applications in Human Body. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 21, p. 10804, 2025. DOI: 10.3390/ijms262110804.

[52] DE CASTRO, R. L. B. et al. Total Healing of a Partial Rupture of the Supraspinatus Tendon Using Barbotage Technique Associated with Platelet-Rich Plasma: A Randomized, Controlled, and Double-Blind Clinical Trial. **Biomedicines**, v. 11, n. 7, p. 1849, 2023. DOI: 10.3390/biomedicines11071849.

[53] SAĞLAM, G.; ÇETINKAYA ALIŞAR, D. Ultrasound-guided versus palpation-guided platelet-rich plasma injection for the treatment of chronic lateral epicondylitis: A prospective, randomized study. **Archives of Rheumatology**, v. 38, n. 1, p. 67-74, 2022. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2023.9196.