



ARTIGO DE REVISÃO

PRINCÍPIOS BÁSICOS EM MEDICINA REGENERATIVA E REPARATIVA

BASIC PRINCIPLES IN REGENERATIVE AND REPARATIVE MEDICINE

Dr. Lucas Leite Ribeiro¹, Dr. Carlos Eduardo Franciozi², Dr. Paulo Santoro Belangero³,
Dr. Vitor Barion Castro de Pádua⁴, Dr. Thales Thiago Ferreira Godoi⁵, Dr. Adriana Luckow Invitti⁶

Resumo

A Medicina Regenerativa e Reparativa representa um campo em expansão na área da saúde, com potencial significativo para gerar novas opções terapêuticas no tratamento de uma vasta gama de patologias, incluindo aquelas na Ortopedia. Este artigo tem como objetivo apresentar uma análise dos principais temas e abordagens terapêuticas no campo, enfatizando produtos de destaque como o Plasma Rico em Plaquetas (PRP), um derivado do sangue que possui alta concentração de plaquetas que atuam como mediadoras iniciais, liberando fatores de crescimento armazenados em seus grânulos internos, o Concentrado do Aspirado de Medula Óssea (BMAC), obtido por aspiração direta da medula óssea, com capacidade de ativar a produção de fatores de crescimento, e a Fração Vascular Estromal (SVF), um produto celular heterogêneo obtido por aspiração e preparo do tecido adiposo. Além disso, discute-se a otimização metabólica do paciente (conhecida como "preparo do solo") como um componente crucial nesses procedimentos. Por meio de uma revisão da literatura especializada e da incorporação de conhecimentos críticos dos autores, este estudo oferece uma compreensão dos fundamentos que orientam as práticas da Medicina Regenerativa. As bases teóricas subjacentes e as aplicações clínicas correspondentes de cada modalidade de tratamento são exploradas, com ênfase na importância da personalização da terapia para maximizar os resultados clínicos. Este artigo procura fornecer um panorama atualizado e abrangente, visando servir como um recurso para profissionais de saúde que desejam integrar os princípios da Medicina Regenerativa em suas práticas clínicas diárias.

Descritores: Plasma rico em plaquetas, Aspirado de medula óssea, Aspirado concentrado de medula óssea, Fração vascular estromal, Preparo do solo, Medicina regenerativa.

Abstract

Regenerative and Reparative Medicine represents an expanding field in healthcare, with significant potential to generate new therapeutic options for treating a wide range of pathologies, including those in Orthopedics. This article

¹ Membro do Grupo de Medicina Regenerativa e Reparativa DOT – UNIFESP; Membro da Sociedade Brasileira do Quadril – SBQ; Membro da Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo – ABOOM; Membro da Sociedade Brasileira de Artroscopia e Traumatologia do Esporte – SBRATE; Médico especialista em Medicina do Exercício e do Esporte pela Sociedade Brasileira de Medicina e Esporte – SBME;

² Professor Afiliado do Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Professor Orientador do Programa de Pós-Graduação, Chefe do Grupo de Medicina Regenerativa e Reparativa, Vice-Chefe do Grupo do Joelho da Escola Paulista de Medicina /UNIFESP. Membro da Diretoria da Sociedade Brasileira de Cirurgia do Joelho.

³ Doutorado e Pós – Doutorado pela Disciplina de Medicina Esportiva – DOT – EPM – Unifesp.

⁴ Doutor em Medicina do Aparelho Locomotor – USP; Chefe do Grupo do Joelho do Hospital Universitário de Marília; Professor Convidado do Grupo do Joelho da EPM; Membro do Grupo de Medicina Regenerativa e Reparativa da EPM

⁵ Médico assistente do grupo de Medicina Regenerativa e Reparativa DOT UNIFESP/EPM, Mestrando pelo Departamento de Diagnóstico de Imagem, Membro Titular da ABOOM.

⁶ Grupo de Medicina Regenerativa e Reparativa DOT – UNIFESP e Departamento de Ginecologia UNIFESP.



aims to present an analysis of the main topics and therapeutic approaches in the field, emphasizing standout products such as Platelet-Rich Plasma (PRP), a blood derivative with a high concentration of platelets that act as initial mediators, releasing growth factors stored in their internal granules; Bone Marrow Aspirate Concentrate (BMAC), obtained through direct bone marrow aspiration with the ability to activate growth factor production; and Stromal Vascular Fraction (SVF), a heterogeneous cellular product derived from aspiration and preparation of adipose tissue. Furthermore, the metabolic optimization of the patient (known as "priming the soil") is discussed as a crucial component in these procedures. Through a review of specialized literature and the incorporation of critical insights from the authors, this study provides an understanding of the fundamentals guiding the practices of Regenerative Medicine. The underlying theoretical bases and corresponding clinical applications of each treatment modality are explored, emphasizing the importance of therapy personalization to maximize clinical outcomes. This article seeks to provide an updated and comprehensive overview, aiming to serve as a resource for healthcare professionals who wish to integrate the principles of Regenerative Medicine into their daily clinical practices.

Keywords Platelet-rich plasma, Bone marrow aspirate, Bone marrow aspirate concentrate, Stromal vascular fraction, Priming the soil, Regenerative medicine.

INTRODUÇÃO

A medicina regenerativa e reparativa é um campo interdisciplinar que busca restaurar a função de tecidos e órgãos danificados, estimular os processos de reparação tecidual e retardar o processo de degeneração por meio da modulação das vias de sinalização inflamatória, utilizando biomateriais e sinalizadores celulares e/ou moleculares. No contexto da ortopedia, os ortobiológicos surgem como uma das ferramentas mais promissoras, englobando terapias baseadas em frações do sangue, como o plasma rico em plaquetas (PRP) e a fibrina rica em plaquetas (PRF) e as terapias celulares utilizando células derivadas de medula óssea, tecido adiposo ou cordão umbilical; além de biomateriais impressos em 3D, enxertos ósseos e moléculas e fatores bioativos isolados de diversas fontes ou produzidos *in vitro*. Esses produtos, amplamente heterogêneos e derivados de fontes autólogas, alogênicas, xenogênicas ou sintéticas, têm grande potencial para modular a inflamação, acelerar a cicatrização e, em última instância, promover a regeneração tecidual oferecendo abordagens minimamente invasivas e personalizadas para tratar uma ampla gama de condições musculoesqueléticas.^{1,2}

Para aproveitar ao máximo o potencial das terapias regenerativas e reparativas (TRR), é indispensável compreender os fundamentos biológicos que sustentam o reparo tecidual. A reparação envolve um equilíbrio complexo entre células do próprio tecido, sistema imune, células progenitoras, células-tronco, microambiente e matriz tecidual, que interagem entre si para restaurar a função do tecido. Diante disso, fica evidente que a eficácia dessas intervenções depende não apenas da escolha do produto biológico, mas também de sua correspondência com o tipo de lesão e as características do paciente.³

Um dos grandes desafios no campo é a necessidade de avaliar e padronizar as formulações biológicas, garantindo sua composição, pureza, atividade e eficácia. Métodos laboratoriais podem ajudar a medir moléculas sinalizadoras, perfis celulares e outros marcadores relevantes. Além disso, é essencial compreender a natureza da lesão a ser tratada — se é inflamatória,

degenerativa, aguda ou crônica — e alinhar isso aos objetivos do tratamento, como reduzir inflamação, estimular a vascularização ou promover a remodelação tecidual. Somente ao combinar a caracterização do produto, a avaliação da patologia e a definição de um alvo biológico claro é possível avançar para uma abordagem mais precisa e personalizada. Este conceito é complementado por estratégias como a otimização metabólica do paciente, tema explorado no próximo tópico.⁴

Embora as TRR representem uma fronteira promissora na medicina, elas enfrentam desafios significativos que limitam sua ampla aplicação clínica. Um dos principais entraves é a falta de padronização regulatória. Diferentes países e regiões possuem critérios variados para a aprovação e uso de produtos biológicos, o que dificulta a uniformidade nos protocolos e a validação internacional dos estudos. Na maioria dos casos, a aplicação das terapias está atrelada a dispositivos médicos de alto custo que são autorizados por agências regulatórias, sem que haja autorização para a terapia propriamente dita. Essas disparidades criam incertezas jurídicas para profissionais e instituições que desejam adotar essas tecnologias.⁵

Outro obstáculo importante é o alto custo repassado ou associado ao desenvolvimento, produção e/ou aplicação de algumas dessas terapias. A obtenção de materiais biológicos bem como a necessidade de processos laboratoriais sofisticados e de equipamentos especializados podem tornar essas intervenções inacessíveis para muitos pacientes. No entanto, soluções custo-efetivas são possíveis e já estão sendo implementadas visando sua incorporação gradual aos sistemas de saúde, tanto público como suplementar, ampliando seu alcance populacional.⁶

Além disso, existem lacunas significativas desde o entendimento dos mecanismos moleculares pela ciência básica até as metodologias de aplicação clínica das terapias regenerativas e reparativas, especialmente quanto a falta de padronização na coleta e produção, bem como caracterização dos produtos. Somando-se a isso, a baixa qualidade metodológica dos estudos reflete na ausência de evidências robustas. Felizmente, essas



questões vêm sendo superadas. Apesar da vasta literatura sobre plasma rico em plaquetas (PRP), muitos trabalhos carecem de detalhes sobre métodos de preparação e composição do produto obtido, tornando os resultados irreproduzíveis e pouco verificáveis.⁷ Essa falta de padronização também é evidente em estudos com células-tronco mesenquimais (MSCs), cujas propriedades e concentrações variam conforme o local de obtenção e as técnicas de preparo. Além disso, é sabido que a fonte das células influencia nas suas características fenotípicas, como potencial proliferativo, capacidade de diferenciação, presença de marcadores e potencial de sinalização, impedindo o uso genérico do termo células-tronco mesenquimais. Essas inconsistências nas formulações e caracterizações levam a variações nos desfechos clínicos, tanto em termos de alívio de sintomas relatados pelos pacientes quanto nas mudanças estruturais observadas, evidenciando a necessidade urgente de maior rigor experimental e padronização na pesquisa com ortobiológicos.⁸

No entanto, apesar das dificuldades, o futuro traz perspectivas animadoras. Avanços na biotecnologia, como impressão 3D de biomateriais e o desenvolvimento de marcadores moleculares mais precisos, podem aumentar a eficiência das terapias com produtos biológicos. A conscientização da comunidade científica acerca da necessidade de caracterização e padronização dos produtos já está acontecendo, permitindo a geração de dados robustos e replicáveis. Além disso, colaborações entre indústrias, universidades e governos têm potencial para superar barreiras regulatórias e acelerar o acesso a tratamentos inovadores. À medida que a ciência evolui, as terapias regenerativas e reparativas prometem tornar-se ferramentas fundamentais para o cuidado personalizado e otimização do tratamento clínico e cirúrgico de diversas patologias.

PREPARO DO SOLO – OTIMIZAÇÃO METABÓLICA

No contexto das terapias regenerativas e reparativas, a preparação do paciente antes do tratamento desempenha um papel crucial para garantir resultados mais eficazes. O sucesso dessas intervenções está intimamente ligado ao estado metabólico do paciente no momento do tratamento. Tal conceito, conhecido como “preparo do solo” vem sendo difundido na última década, levando-se em consideração a analogia feita entre a agricultura e a medicina regenerativa e reparativa. Na agricultura o solo desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da semente da mesma forma que, na medicina regenerativa e reparativa, o ambiente (tecidos e órgãos; lembrando que o sangue é um tecido) – solo – também influencia a resposta do produto biológico (células, moléculas sinalizadoras e biomateriais) – semente. Acredita-se que, ao preparar melhor o ambiente (solo), aumenta-se a capacidade de reparação e sinalização dos produtos biológicos (sementes). Tal conceito é atualmente aplicado na utilização dos ortobiológicos visando uma melhor resposta após a otimização metabólica do paciente por meio do preparo do solo. Não obstante, essa otimização metabólica, além de potencialmente promover uma melhor resposta aos ortobiológicos, também deve influenciar na qualidade dos produtos biológicos derivados do sangue periférico, medula óssea e gordura dos pacientes metabolicamente otimizados. Aqui no

Brasil, o primeiro autor deste capítulo (LLR) é um dos pioneiros e principais proponentes dessa otimização metabólica e preparo do solo.^{9,10,11}

Pacientes obesos frequentemente apresentam um estado inflamatório crônico devido à infiltração de células imunes no tecido adiposo, que libera citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6. Esse ambiente inflamatório afeta negativamente a reparação tecidual ao alterar a polarização dos macrófagos (macrófagos M2 são anti-inflamatórios e estão relacionados ao reparo tecidual, enquanto macrófagos M1 são pró-inflamatórios) e a resposta imune inata. Além disso, a ativação prolongada de células imunes, como macrófagos e monócitos, pode levar a alterações epigenéticas e metabólicas permanentes, um fenômeno conhecido como “imunidade treinada”, que agrava a inflamação e prejudica o reparo tecidual.¹²

De forma semelhante, no diabetes, a hiperglicemia crônica e a dislipidemia contribuem para a inflamação metabólica, comprometendo a função das células progenitoras e a resposta inflamatória. Esse estado inflamatório persistente, combinado com a senescência imunológica, pode reduzir significativamente a eficácia das terapias regenerativas e reparativas.¹³

Portanto, a abordagem integrada ao “preparo do solo” visa otimizar o estado metabólico do paciente antes de intervenções regenerativas e reparativas. Isso inclui estratégias como controle glicêmico, melhora do perfil inflamatório e correção de déficits nutricionais, criando um ambiente biológico favorável para otimizar a confecção dos produtos biológicos autólogos e maximizar os resultados terapêuticos, acelerando o processo de cicatrização e modulando a inflamação e a dor.^{4,9}

Entre essas estratégias, a nutrição desempenha um papel central, sendo uma ferramenta poderosa para modular a inflamação e promover um ambiente mais propício à reparação tecidual e/ou mais resistente à degeneração. A literatura médica sugere que dietas ricas em alimentos anti-inflamatórios podem ajudar a reduzir a inflamação de baixo grau, melhorando assim a resposta a essas terapias.

Nesse contexto, a dieta mediterrânea se destaca por seus efeitos comprovados na redução de marcadores inflamatórios como IL-6, IL-1 β e proteína c-reativa (PCR). Essa dieta é rica em ácidos graxos monoinsaturados, provenientes principalmente do azeite de oliva e inclui uma ampla variedade de frutas, vegetais, nozes e peixes, que são fontes de ácidos graxos ômega-3. Os ômega-3 são particularmente conhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias, ajudando a modular a resposta imunológica e a reduzir a inflamação crônica associada a condições metabólicas como obesidade e diabetes.¹⁴

Além disso, a inclusão de alimentos funcionais que, além de fornecerem nutrientes, fornecem também benefícios à saúde (exemplo: frutas vermelhas, cúrcuma, sementes de linhaça e chá verde), enriquece a dieta com polifenóis e compostos bioativos. Esses nutrientes desempenham um papel importante na regulação da resposta inflamatória e na melhora da saúde metabólica, contribuindo para um microambiente mais propício à regeneração tecidual. A cúrcuma, por exemplo, contém curcumina, um potente anti-inflamatório natural, enquanto as frutas vermelhas e o chá verde são ricos em antioxidantes que



neutralizam o estresse oxidativo.¹⁵

Dietas ricas em fibras, particularmente aquelas baseadas em alimentos vegetais, também apresentam benefícios notáveis na modulação do microbioma intestinal. A ingestão de fibras aumenta a diversidade microbiana e promove a produção de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, que possui propriedades anti-inflamatórias e reforça a barreira intestinal (formada por uma camada de células epiteliais que revestem o intestino, uma camada de muco e uma diversidade de microrganismos benéficos). Esse efeito é especialmente relevante em pacientes com inflamação crônica, uma vez que o equilíbrio do microbioma pode atenuar a meta-inflamação (inflamação crônica de baixo grau) e melhorar a resposta aos tratamentos biológicos.¹⁶

Adicionalmente, dietas hipocalóricas e hiperproteicas são eficazes na melhoria da composição corporal, do metabolismo da glicose e de desfechos cardiometabólicos, especialmente em indivíduos com obesidade e diabetes.¹⁷ As proteínas ajudam a preservar a massa magra, promovem saciedade e favorecem o controle glicêmico, enquanto aminoácidos como a leucina melhoram a sensibilidade à insulina hepática. Além disso, essas dietas reduzem a gordura hepática e marcadores inflamatórios, criando um ambiente metabólico mais favorável para o sucesso das terapias reparativas.¹⁸

Além da adequação dietética, a modulação do estilo de vida desempenha um papel igualmente crucial na criação de um ambiente metabólico favorável para o sucesso das terapias reparativas. Práticas como a cessação do tabagismo, a redução do consumo de álcool e a priorização de um sono adequado são estratégias fundamentais que complementam as intervenções nutricionais, maximizando os benefícios no processo de reparação e regeneração tecidual.

A cessação do tabagismo é crucial, pois o tabagismo é um fator de risco modificável para várias doenças, incluindo diabetes, e está associado ao aumento do estresse oxidativo e inflamação. O consumo excessivo de álcool é outro fator prejudicial que compromete a regeneração celular, aumentando a inflamação sistêmica e prejudicando a resposta imunológica. O álcool pode reduzir a síntese de colágeno e a proliferação de células progenitoras, afetando diretamente o sucesso de tratamentos como PRP e aspirado de medula óssea. A redução ou abstinência do álcool antes e durante o tratamento é recomendada para maximizar os resultados.¹⁹

O sono desempenha um papel fundamental na regulação dos processos metabólicos e imunológicos, essenciais para a eficácia das terapias reparativas. Durante o sono, ocorre a liberação de hormônios anabólicos, como o hormônio do crescimento, e a modulação do sistema imunológico, que ajudam a reparar tecidos e reduzir a inflamação. Estudos indicam que a qualidade e a duração adequadas do sono estão associadas à diminuição de citocinas pró-inflamatórias e a um menor risco de doenças metabólicas, como a doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica. Assim, priorizar um sono saudável é uma prática indispensável para otimizar os resultados das intervenções reparativas e regenerativas.²⁰

A prática regular de exercícios físicos é essencial para a

saúde metabólica, prevenindo e manejando doenças como obesidade, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. O exercício melhora a sensibilidade à insulina, regula os níveis de glicose e favorece a perda de gordura, enquanto preserva a massa muscular. Além disso, reduz a inflamação sistêmica, promovendo um estado anti-inflamatório favorável à reparação tecidual.²¹

Atividades aeróbicas e exercícios resistidos oferecem benefícios complementares, melhorando o metabolismo, a saúde cardiovascular, a força muscular e a saúde óssea. O impacto positivo do exercício na qualidade do sono e na redução do estresse também contribui para maximizar os efeitos das terapias reparativas, tornando-o uma ferramenta indispensável no preparo metabólico do paciente.²²

CONCENTRADOS DE PLAQUETAS – PRP, PRF E LISADO PLAQUETÁRIO

A criação de um ambiente metabólico otimizado por meio de nutrição, estilo de vida e exercício físico é essencial para preparar o corpo para terapias regenerativas. Com esse "solo" favorável, o próximo passo é explorar o potencial de intervenções biológicas específicas, como os concentrados de plaquetas, que atuam diretamente nos processos de cicatrização e reparo tecidual.

Os concentrados de plaquetas são produtos derivados do sangue que apresentam alta concentração de plaquetas, amplamente utilizados para estimular a reparação tecidual e a cicatrização de feridas. As plaquetas desempenham um papel fundamental nesse processo, pois seu papel fisiológico vai indo além de sua função na coagulação sanguínea, sendo peças chave na homeostase tecidual.²³

No contexto do reparo tecidual, as plaquetas atuam como mediadoras iniciais, liberando fatores de crescimento armazenados em seus grânulos internos, principalmente os grânulos alfa, após a ativação. Essa liberação desencadeia uma cascata de eventos biológicos que incluem a modulação da inflamação, o estímulo à angiogênese e a formação de tecido cicatricial. Além disso, as plaquetas contribuem para a polarização de macrófagos em um estado anti-inflamatório, através da preponderância de macrófagos M2, criando um ambiente favorável à reparação e regeneração tecidual.²⁴

Entre os principais fatores de crescimento liberados pelas plaquetas estão o PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas), o TGF- α (fator de crescimento transformador beta) e o VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), que estimulam a proliferação celular, o recrutamento de células progenitoras e a síntese da matriz extracelular, processos indispensáveis para o reparo de tecidos danificados.²³

A eficácia do uso do PRP comparado com outras intervenções ganha cada vez mais espaço na comunidade científica, em especial nas sociedades de cirurgia do joelho e artroscopia, como visto no consenso de especialistas da Sociedade Europeia de Traumatologia Desportiva, Cirurgia do Joelho e Artroscopia (ESSKA) do ano de 2024 que ressalta a eficácia do PRP em pacientes com graus leves a moderados de osteoartrite do joelho (classificação de Kellgren e Lawrence até grau 3) e que as



infiltrações utilizando PRP proporcionam um efeito mais duradouro em comparação ao efeito de curto prazo das infiltrações com corticoide.²⁵

Outras publicações, trazem à tona evidências bem fundamentadas da eficácia do PRP para o tratamento da osteoartrite do joelho, sendo superior inclusive ao ácido hialurônico.^{26,27} O PRP também tem evidências consistentes para o tratamento da epicondilite lateral do cotovelo,²⁸ síndrome da dor trocântérica,^{29,30} adjuvante no reparo do manguito rotador,³¹ auxílio na cicatrização de queimados, alopecia, úlcera em pé diabético, entre outros.³²

Os concentrados de plaquetas apresentam diferentes variações, cada uma com características específicas que possibilitam sua aplicação em diversas condições clínicas. O plasma rico em plaquetas (PRP) é um concentrado de plaquetas em um volume reduzido de plasma, obtido por centrifugação diferencial do sangue total periférico. Esse processo separa as plaquetas em camadas no tubo onde o preparado foi centrifugado, permitindo a confecção de alguns produtos como: o PRP puro (P-PRP), sem leucócitos, o PRP pobre em leucócitos (LP-PRP), com poucos leucócitos e o PRP rico em leucócitos (LR-PRP), que apresenta concentração de leucócitos superior à do sangue total. Antes de sua aplicação, o PRP pode ou não ser ativado, o que interfere na liberação de fatores de crescimento.³³ Existem várias metodologias para ativar as plaquetas, cada uma com diferentes velocidades de liberação dos fatores de crescimento e implicações clínicas. Uma das abordagens tradicionais é a ativação com cloreto de cálcio (CaCl₂) ou trombina.

O LR-PRP é caracterizado por conter uma concentração de leucócitos superior à do sangue total, o que pode influenciar suas propriedades biológicas. Existe uma controvérsia quanto à influência da concentração de leucócitos do PRP na inflamação. Existem estudos que indicam que o LR-PRP pode ter efeitos anti-inflamatórios mais robustos em comparação com o PRP pobre em leucócitos (LP-PRP), devido à presença de mediadores anti-inflamatórios como o antagonista do receptor de interleucina 1 (IL-1Ra) e interleucinas como IL-4 e IL-8.³⁴ No entanto, outros estudos demonstram que a presença de leucócitos também pode aumentar a concentração de citocinas pró-inflamatórias, o que pode ser prejudicial em certos contextos, como no reparo e cicatrização de cartilagem.^{34,35}

Atualmente ainda não existe consenso sobre qual a melhor concentração de leucócitos no PRP para o tratamento das diferentes afecções musculoesqueléticas, porém, acredita-se que, para situações em que se deseja minimizar a resposta inflamatória, como na artrose do joelho, uma baixa concentração de leucócitos seja melhor do que alta, enquanto outras situações em que a maior resposta inflamatória pode ser mais benéfica, como a epicondilite lateral do cotovelo, acredita-se que o PRP com alta concentração de leucócitos parece ser melhor.³⁶ As evidências nesta área ainda são inconclusivas e, apesar, de uma tendência dos artigos apontarem o LP-PRP como melhor para artrose joelho e reparo do manguito rotador em relação ao LR-PRP,³⁷ também encontramos artigos que não demonstram diferença entre as duas formulações na artrose do joelho. A mesma falta de consenso também ocorre na epicondilite lateral do

cotovelo, com artigos favoráveis ao LR-PRP e artigos demonstrando que ambas as concentrações de leucócitos se mostraram eficazes.^{38,39,40,41}

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo realizado por Yoshioka et al. (2024) publicado na revista científica “The American Journal of Sports Medicine” investigou a eficácia de injeções intra-articulares de LP-PRP em pacientes japoneses com osteoartrose do joelho leve a moderada. Os resultados mostraram melhorias significativas nos escores de WOMAC e na escala visual analógica para dor (VAS).³⁴

Abbas et al. (2022) realizaram uma meta-análise de rede que incluiu 23 estudos comparando LP-PRP e LR-PRP para o tratamento da osteoartrite do joelho. A análise não encontrou diferenças significativas nos desfechos relatados pelos pacientes, mas sugeriu que o LP-PRP pode ser preferido ao LR-PRP com base nos rankings de probabilidade acumulada (SUCRA).⁴² Outra revisão sistemática que também comparou o LP-PRP e LR-PRP para o tratamento da osteoartrite do joelho também demonstrou que o LP-PRP pode ser mais eficaz na melhora dos escores de dor e função em comparação com o LR-PRP, possivelmente devido à menor ativação de vias inflamatórias como a NF- κ B. No entanto, dois ensaios clínicos randomizados recentes comparando LP-PRP e LR-PRP para o tratamento da osteoartrite do joelho não encontraram diferença.^{38,41}

Ainda não há uma definição precisa do número de leucócitos necessário para caracterizar essas categorias e a ausência, presença e concentração de leucócitos no PRP varia conforme o método de preparação do produto. De forma geral, o número de leucócitos está proporcionalmente relacionado ao número de plaquetas já que a quantidade de plaquetas é maior na região próxima ao anel leucocitário (*buffy coat*), que é a camada rica em células brancas formada durante a centrifugação. Essa variabilidade destaca a necessidade de maior padronização nos métodos de preparo do PRP para garantir consistência nos resultados clínicos.⁴³

Outro fator que parece influenciar a resposta ao tratamento com PRP é a quantidade ou dose de plaquetas aplicada. É importante entender a diferença entre quantidade ou dose de plaquetas e a concentração de plaquetas. A concentração é representada somente pelo número de plaquetas em relação ao volume (número de plaquetas/microlitro). Já a quantidade ou dose é o número total de plaquetas utilizado no tratamento, sendo determinada pela concentração (número de plaquetas/microlitro) em conjunto com o volume injetado e com o número total de infiltrações. Uma revisão sistemática sobre a dose de plaquetas para o tratamento da osteoartrite do joelho demonstrou que os estudos com dose média de 5,5 bilhões tiveram maior chance de resposta positiva ao tratamento do que estudos que apresentaram dose média de 2,5 bilhões.⁴⁴

A fibrina rica em plaquetas (PRF) é um produto de segunda geração que se destaca por sua capacidade de incorporar plaquetas em uma matriz de fibrina, proporcionando uma liberação mais gradual e sustentada de fatores de crescimento em relação ao PRP, já que a matriz de fibrina se apresenta como um *scaffold* proporcionando a liberação paulatina das moléculas bioativas à medida que vai se degradando. Diferentemente do



PRP, a PRF é obtida sem o uso de anticoagulantes, permitindo um processo de coagulação mais natural e fisiológico. O PRF se apresenta como um gel denso, impróprio para infiltração já que não pode ser transportado pelo lúmen das agulhas convencionais. Dependendo da velocidade e do tempo de centrifugação, pode-se obter uma forma líquida conhecida como i-PRF (fibrina rica em plaquetas injetável), que oferece maior versatilidade em aplicações clínicas, especialmente em locais que demandam maior precisão ou dispersão uniforme do produto, já que sua forma líquida permite sua infiltração através do seu transporte pelo do lúmen das agulhas convencionais.⁴⁵

O lisado de plaquetas (PL) é obtido pela ruptura das plaquetas, liberando imediatamente todo o secretoma plaquetário que inclui os fatores de crescimento, proteínas e citocinas essenciais para a proliferação celular, angiogênese e cicatrização de feridas. Por ser de produção simples e econômica e com possibilidade de uso alogênico, o PL tem atraído interesse na medicina regenerativa e reparativa, com aplicações potenciais em regeneração e reparação óssea, cicatrização de feridas e alopecia. No entanto, apesar de seu potencial promissor, a eficácia clínica do PL ainda é incerta devido à falta de estudos robustos e à variabilidade nos métodos de produção. Mais pesquisas são necessárias para validar seu uso e definir seu papel específico nos tratamentos regenerativos e reparativos.⁴⁶

O método de preparação dos concentrados de plaquetas desempenha um papel crucial na eficácia clínica dessas terapias. A obtenção dos produtos é realizada por meio de protocolos que utilizam equipamentos especializados, como centrífugas, kits de coleta e separação, além de tubos específicos. A escolha do equipamento e do protocolo influencia diretamente a concentração de plaquetas, leucócitos e fatores de crescimento, bem como a composição final do produto.⁴⁷

A centrifugação é o método mais utilizado para a preparação de concentrados de plaquetas, com parâmetros como força gravitacional relativa (RCF), tempo e velocidade influenciando diretamente na separação dos componentes sanguíneos e na qualidade do produto final. Protocolos de baixa velocidade preservam melhor a integridade das plaquetas, enquanto velocidades mais altas podem causar fragmentação e lise das plaquetas. Existe uma variabilidade muito grande entre sistemas comerciais e métodos manuais. Kits comerciais oferecem maior consistência e padronização, enquanto métodos manuais, embora mais acessíveis, estão sujeitos a maior variação técnica, o que impacta a concentração de plaquetas, leucócitos e fatores de crescimento, além do perfil inflamatório do produto.⁴⁵

Estudos apontam melhora clínica em diferentes situações com a utilização do PRP. Migliorini et al em 2021³⁰ publicou uma revisão sistemática com meta-análise relatando que em comparação com o uso de corticosteroides, a utilização do PRP trouxe resultados superiores nas pontuações do Harris Hip Score (HHS) após 2 anos para o tratamento da síndrome trocântérica. Fitzpatrick et al.²⁹ também encontraram superioridade clínica nos resultados de seus estudos que compararam o uso do PRP com o uso do corticoide também para tratamento da síndrome da dor trocântérica. Estes artigos encontram-se como referência na elaboração do International Society for Hip Preservation

(ISHA) do ano de 2022.⁴⁸

Nesse contexto, classificações padronizadas, como o sistema PAW (Platelet, Activation, White blood cell), o DEPA (Dose, Efficiency, Purity, Activation) e o MARSPILL (Matrix, Activation, Red blood cells, Spin, Platelet number, Imaging, Leukocyte content, Lysis), desempenham papéis fundamentais. O PAW categoriza os concentrados com base na concentração de plaquetas, no método de ativação e na presença de leucócitos, enquanto o DEPA foca na dose de plaquetas, eficiência do preparo, pureza e método de ativação. Já o MARSPILL avalia múltiplos parâmetros, incluindo matriz, ativação, presença de hemácias, método de centrifugação, número de plaquetas, características de imagem, conteúdo de leucócitos e lise plaquetária, sendo o mais recomendado pelos autores do deste capítulo.⁴⁹

Essas classificações oferecem maior uniformidade na descrição e avaliação dos produtos, facilitando a comparabilidade entre estudos, aprimorando a reprodutibilidade dos resultados e contribuindo para a implementação mais consistente dessas terapias na prática clínica.

PRODUTOS DE TERAPIAS CELULARES: BMA, BMAC E PRODUTOS DERIVADOS DA GORDURA (SVF, MFAT E NANOFAT)

Após abordar os concentrados de plaquetas e seus papéis na modulação do reparo tecidual, é importante explorar outra categoria de produtos biológicos amplamente utilizados em medicina regenerativa: os produtos de terapias celulares. Entre eles, destacam-se os produtos derivados da medula óssea e do tecido adiposo, que oferecem potenciais únicos devido à presença de células sinalizadoras, citocinas e fatores de crescimento.⁵⁰

As células-tronco mesenquimais (MSCs) estão presentes em praticamente todos os tecidos adultos e atuam para a manutenção desses tecidos, principalmente na sinalização dos processos ligados ao reparo tecidual. Elas foram originalmente nomeadas devido à sua capacidade de se diferenciar em diversos tipos celulares da linhagem mesenquimal derivada da mesoderme, incluindo osteoblastos, condroblastos e adipócitos, além de possuírem propriedades imunomoduladoras. Essa nomenclatura reflete o potencial regenerativo das células e sua aplicação em terapias voltadas para a regeneração de tecidos conjuntivos. No entanto, há um crescente debate na literatura científica sobre a verdadeira natureza das MSCs e a adequação do termo "células-tronco".⁵¹

Uma das críticas é que, para serem classificadas como células-tronco, de acordo com os critérios estabelecidos pela Sociedade Internacional de Terapia Celular (ISCT), essas células devem apresentar marcadores de membrana positivos para CD73, CD90 e CD105 e negativos para CD11b, CD14, CD19, CD34, CD45, CD79a e HLA-DR, capacidade de adesão ao plástico e diferenciação em pelo menos três linhagens mesenquimais: osteócitos, condrócitos e adipócitos.⁵¹ Entretanto, no contexto clínico, em geral as características de diferenciação e adesão ao plástico não são testadas, já que os produtos são utilizados logo após a sua extração, no mesmo ato terapêutico. Além disso, não existem evidências de diferenciação dessas células *in vivo* quando utilizadas para as terapias, sendo a sinalização celular



o seu principal papel comprovado, levando ao questionamento da nomenclatura, já que elas não atenderiam aos critérios de células-tronco verdadeiras.

Devido a essas limitações, o termo "célula-tronco" para descrever as MSCs vem sendo abandonado, pois ele pode ser inadequado para representar suas características fisiológicas quando retiradas do seu nicho e utilizadas em procedimentos terapêuticos. Em vez disso, o termo "células de sinalização medicinal" (*medicinal signalling cells*) tem sido proposto, destacando suas funções parácrinas e de sinalização, modulando a inflamação, ao invés da capacidade de diferenciação em novas células e tecidos, sendo, portanto, bem mais adequado ao termo medicina reparativa do que regenerativa quando ligado a esse tipo de ação mediado pela terapia celular.⁵²

Após compreender os mecanismos gerais de ação das terapias celulares, é fundamental discutir as diferenças entre os dois produtos derivados da medula óssea mais comumente utilizados na prática clínica: o aspirado de medula óssea (BMA) e o concentrado do aspirado de medula óssea (BMAC).⁵³

O BMA é obtido por aspiração direta da medula óssea, habitualmente na topografia da crista ilíaca posterosuperior, resultando em um produto que contém células progenitoras de tecido conjuntivo (CTPs – fibroblastos, condroblastos e osteoblastos), células hematopoiéticas e progenitoras hematopoiéticas, plaquetas e moléculas bioativas (fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas). Já o BMAC é obtido a partir da centrifugação do aspirado de medula óssea, enriquecendo assim a concentração de células sinalizadoras bem como diminuindo a presença de hemácias. Entende-se que o processamento pode potencializar a capacidade reparativa e imunomoduladora do BMAC em comparação ao BMA, já que este apresenta menor concentração de células sinalizadoras.⁵⁴

O local de coleta do aspirado de medula óssea e a idade do paciente são fatores que influenciam diretamente na composição celular e na qualidade do produto obtido. Estudos pré-clínicos demonstram que o aspirado coletado da crista ilíaca posterosuperior possui maior concentração de células mononucleares e maior capacidade clonogênica em comparação ao obtido de outros locais, como o úmero proximal, tornando a crista ilíaca uma escolha preferencial para maximizar a concentração de células progenitoras. Além disso, a concentração de células mononucleares e a capacidade clonogênica também são menores em pacientes mais velhos.⁵⁵

O tamanho da seringa e o volume de aspiração também são fatores críticos. Seringas menores e volumes de aspiração reduzidos (seringas de até 10mL aspirando o volume 5mL) são recomendados para minimizar a diluição com sangue periférico, o que é especialmente importante em pacientes mais velhos, onde a concentração celular já é reduzida.⁵⁶

Em um estudo publicado no ano de 2018 Hernigou et al. comparou o BMAC com a descompressão convencional no tratamento de osteonecrose bilateral dos quadris em 125 pacientes. Os resultados mostraram que, após 25 anos, apenas 28% dos quadris tratados com BMAC colapsaram, enquanto 72% dos quadris tratados com a descompressão convencional apresentaram colapso.⁵⁷

A base para compreensão do mecanismo de ação tanto do BMA quanto do BMAC consiste em entender que ambos atuam por meio de várias vias moleculares tendo como objetivo a sinalização e ativação da produção de fatores de crescimento, como o fator de crescimento transformador beta (TGF- α), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que promovem a angiogênese, a síntese de colágeno e a cicatrização de feridas. Esta comunicação entre as células do tecido alvo e o produto biológico em questão ocorre por meio do efeito parácrino (tipo de comunicação celular em que uma célula libera sinais químicos que afetam outras células próximas).⁵⁸

DERIVADOS DA GORDURA: SVF (STROMAL VASCULAR FRACTION); MFAT (MICROFRAGMENTED ADIPOSE TISSUE) E NANOFAT

Os ortobiológicos derivados do tecido adiposo emergem como mais uma ferramenta na regeneração e reparo de tecidos em lesões musculoesqueléticas. Esses produtos também são autólogos, sendo obtidos diretamente do tecido adiposo do paciente.

Clinicamente, produtos como o tecido adiposo microfragmentado (MFAT) e a fração vascular estromal (SVF) têm se destacado no tratamento de condições musculoesqueléticas devido à sua capacidade de modular a resposta imunológica e secretar fatores parácrinos que facilitam a reparação tecidual e modulam a resposta inflamatória.^{59,60} A utilização desses produtos em ortopedia vem sendo amplamente investigada para condições como osteoartrite e lesões tendíneas.

SVF (Stromal Vascular Fraction)

A fração vascular estromal (SVF), um produto celular heterogêneo obtido por aspiração e preparo do tecido adiposo, ganha cada vez mais protagonismo no cenário dos ortobiológicos e da medicina regenerativa. Seu valor terapêutico reside na diversidade celular intrínseca que o compõe, incluindo células medicinais sinalizadoras, células endoteliais, pericitos, macrófagos e entre outros tipos celulares.

No contexto dos ortobiológicos, a aplicação da SVF destaca-se por suas propriedades reparativas e imunomoduladoras. Evidências sugerem que a SVF promove a angiogênese, faz a modulação das respostas imunológicas e otimiza a matriz extracelular, todos processos cruciais à regeneração tecidual.

O isolamento da SVF do tecido adiposo pode ser realizado através de técnicas enzimáticas, como a digestão do tecido adiposo com collagenases, ou por métodos mecânicos, que demandam menor manipulação e afetam menos o fenótipo das células obtidas, possuindo assim, menos restrições regulatórias. A obtenção enzimática encontra diversas barreiras regulatórias, principalmente pelos possíveis efeitos das collagenases na fisiologia das células obtidas. A escolha do método de isolamento tem implicações significativas não apenas na composição celular resultante, mas também na capacidade de melhora clínica.

No contexto da osteoartrite, a SVF tem demonstrado benefícios significativos na modulação da inflamação e na diminuição da velocidade de progressão da lesão. Estudos indicam que a



SVF pode melhorar os sintomas clínicos e a função articular em pacientes com osteoartrite, particularmente nos joelhos.^{61,62} A SVF também atua através de mecanismos parácrinos, liberando fatores que modulam a resposta inflamatória e estimulam a reparação tecidual.^{63,64} Além disso, a combinação da SVF com outras terapias, como o plasma rico em plaquetas (PRP), vem sendo estudada e tem mostrado bons resultados clínicos no contexto da melhora da dor e função articular.^{65,64}

Na cicatrização de feridas, a SVF contribui para a angiogênese e a neovascularização, processos essenciais para a reparação eficaz dos tecidos.⁶³ A capacidade da SVF de fornecer um microambiente celular e molecular favorável à regeneração tecidual a torna uma opção promissora para o tratamento de feridas crônicas e outras condições que requerem reparação tecidual acelerada.

MFAT (*Microfragmented Adipose Tissue*)

O tecido adiposo microfragmentado (MFAT) é uma forma de tecido adiposo processado mecanicamente, com a utilização de fragmentação mecânica e filtros, que preservam a estrutura do nicho perivascular e mantém uma alta concentração de células estromais e fatores de crescimento, sem a necessidade de digestão enzimática. Este método de processamento resulta em um produto que é rico em células e fatores parácrinos.

Comparado à fração vascular estromal (SVF) obtida por métodos enzimáticos, o MFAT possui uma maior quantidade de adipócitos maduros e preserva melhor a estrutura tecidual o que pode oferecer um perfil mais favorável para a reparação tecidual, além de manter características do tecido adiposo de preenchimento e amortecimento.^{66,67}

Onorato et al. avaliou a eficácia do MFAT em um seguimento de quatro anos, mostrando que 68% dos pacientes com osteoartrite do joelho apresentaram melhorias significativas nos escores clínicos, sem complicações maiores.⁶⁸ Além deste, o estudo de Ulivi et al. investigou o uso do MFAT em combinação com desbridamento artroscópico, demonstrando melhorias funcionais significativas e alterações positivas na ressonância magnética, sugerindo o possível uso do MFAT como adjuvante cirúrgico.⁶⁹

Nanofat

Nanofat é outro derivado do tecido adiposo ao lado da fração vascular estromal (SVF) e do tecido adiposo microfragmentado (MFAT). O nanofat é obtido através da emulsificação mecânica e filtração do tecido adiposo, resultando em partículas de gordura extremamente pequenas, que não contêm adipócitos viáveis, mas são ricas em fatores de crescimento e células medicinais sinalizadoras derivadas do tecido adiposo.⁷⁰ Basicamente, o Nanofat é o MFAT que passou por um processo de filtração mais apurado utilizando-se filtros com malhas menores (filtros de 400 a 600 micrômetros).

O estudo de Chen et al.⁷⁰ investigou a eficácia do nanofat no alívio da dor e na reparação da cartilagem em pacientes com osteoartrite do joelho. Este estudo incluiu tanto evidências pré-clínicas quanto clínicas, demonstrando que o nanofat pode atenuar significativamente os sintomas de dor e proteger

a matriz extracelular da cartilagem de danos, com efeitos comparáveis aos das células medicinais sinalizadoras derivadas do tecido adiposo.⁷⁰

TERAPIAS POR ONDAS DE CHOQUE

A terapia por ondas de choque extracorpóreas (ESWT) é uma modalidade de tratamento não invasivo que utiliza ondas acústicas de alta energia para promover efeitos terapêuticos em tecidos. Estes efeitos são obtidos de duas formas: a clássica ESWT e as ondas radiais de pressão. Em linhas gerais, a onda radial é adequada para tratar grandes áreas e as ondas de choque focalizadas podem ser concentradas para tratamento de patologias mais profundas do corpo, podendo ambas ser utilizadas para complementação uma da outra.⁷¹

Os mecanismos de ação da ESWT estão relacionados às reações biológicas que ocorrem através da mecanotransdução (processo pelo qual as células convertem estímulos mecânicos em sinais bioquímicos). Isso inclui a modulação da inflamação, indução de neoangiogênese, ativação de células medicinais sinalizadoras e promoção da reparação tecidual.⁷²

As indicações mais comuns e bem estabelecidas na literatura médica incluem: calcificações periarticulares dos ombros, síndrome dolorosa do grande trocanter, fascite plantar, tendinopatia patelar, pseudartrose, síndrome dolorosa miofascial e outras.

CONCLUSÃO

Os produtos ortobiológicos representam um avanço paradigmático na ortopedia moderna, oferecendo soluções que alavancam os processos biológicos intrínsecos para promover a reparação tecidual. Ao utilizarem componentes como fatores de crescimento, células medicinais sinalizadoras e matrizes biológicas, esses agentes possibilitam uma abordagem terapêutica que minimiza a necessidade de procedimentos invasivos e maximiza a capacidade de cicatrização do corpo.

Para o ortopedista especializado, a aplicação criteriosa dos ortobiológicos proporciona uma ferramenta adicional na gestão de patologias complexas, desde lesões musculotendíneas até problemas da cartilagem articular. O domínio sobre as especificidades técnicas dessas terapias permite uma resposta mais precisa às necessidades do paciente, potencializando os resultados clínicos e reduzindo o tempo de recuperação.

À medida que a pesquisa avança, a incorporação dos ortobiológicos deve ser vista não apenas como uma tendência promissora, mas como um componente essencial da prática ortopédica baseada em evidências. O contínuo refinamento dessas biotecnologias e a sua integração em protocolos clínicos sustentam a evolução da ortopedia rumo a tratamentos cada vez mais eficazes e personalizados.

REFERÊNCIAS

1. Lazzaretti Fernandes T, Taraballi F, Shao Z, Roessler PP, Cardona-Ramírez S. Nonoperative and Operative Soft-Tissue, Cartilage, and Bony Regeneration and Orthopaedic Biologics of the Elbow and Upper Extremity: An Orthoregeneration Network Foundation Review.



- Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery. Published online December 1, 2024.
2. Obana KK, Schallmo MS, Hong IS, et al. Current Trends in Orthobiologics: An 11-Year Review of the Orthopaedic Literature. *American Journal of Sports Medicine*. 2022;50(11):3121-3129.
3. Rodeo SA. Orthobiologics: Current Status in 2023 and Future Outlook. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2023;31(12):604-613.
4. da Fonseca LF, Santos GS, Azzini G, et al. Preparing the soil: Adjusting the metabolic health of patients with chronic wounds and musculoskeletal diseases. *Int Wound J*. 2024;21(10):e70056.
5. Weber SC, McFarland EG. Staying out of trouble: FDA regulation of orthobiologics and the shoulder surgeon. *J Shoulder Elbow Surg*. Published online January 1, 2024.
6. Gupta A, Lee J, Chawla A, et al. A Stepwise Replicable Approach to Negotiating Value-driven Supply Chain Contracts for Orthobiologics. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2023;31(9):470-476.
7. Siegel MG. Editorial Commentary: Published Literature on Platelet-Rich Plasma Is Extensive but Flawed in Methodology. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. Published online 2024.
8. Su CA, Jildeh TR, Vopat ML, et al. Current State of Platelet-Rich Plasma and Cell-Based Therapies for the Treatment of Osteoarthritis and Tendon and Ligament Injuries. *J Bone Joint Surg Am*. 2022;104(15):1406-1414.
9. Lana JV, Lana JF, Melo G, et al. SDIMMER: A Proposed Clinical Approach to Optimize Cellular Physiology in Regenerative Medicine. *Life*. 2024;14(10).
10. Forbes SJ, Rosenthal N. Preparing the ground for tissue regeneration: From mechanism to therapy. *Nat Med*. 2014;20(8):857-869.
11. Hyun JS, Montoro DT, Lo DD, et al. The seed and the soil: optimizing stem cells and their environment for tissue regeneration. *Ann Plast Surg*. 2013;70(2):235-239.
12. Engin A. Reappraisal of Adipose Tissue Inflammation in Obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1460:297-327.
13. van de Vyver M. Immunology of chronic low-grade inflammation: relationship with metabolic function. *J Endocrinol*. 2023;257(1).
14. Koelman L, Egea Rodrigues C, Aleksandrova K. Effects of Dietary Patterns on Biomarkers of Inflammation and Immune Responses: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2022;13(1):101-115.
15. Luván-Morales J, Varela-Castillo FO, Flores-Cisneros L, Cetina-Pérez L, Castro-Eguiluz D. Functional foods modulating inflammation and metabolism in chronic diseases: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(16):4371-4392.
16. Wagenaar CA, van de Put M, Bisschops M, et al. The Effect of Dietary Interventions on Chronic Inflammatory Diseases in Relation to the Microbiome: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;13(9).
17. Rodrigo-Carbó C, Madinaveitia-Nisarre L, Pérez-Calahorra S, et al. Low-calorie, high-protein diets, regardless of protein source, improve glucose metabolism and cardiometabolic profiles in subjects with prediabetes or type 2 diabetes and overweight or obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(1):268-279.
18. Markova M, Pivovarova O, Hornemann S, et al. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. *Gastroenterology*. 2017;152(3):571-585.e8.
19. Eby JM, Sharieh F, Azevedo J, Callaci JJ. Episodic alcohol exposure attenuates mesenchymal stem cell chondrogenic differentiation during bone fracture callus formation. *Alcohol Clin Exp Res*. 2022;46(6):915-927.
20. Zhang S, Huo Z, Borné Y, et al. Adherence to a healthy lifestyle including sleep and sedentary behaviors and risk of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in Chinese adults. *Prev Med (Baltim)*. 2024;184:107971.
21. Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, et al. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc*. 2022;54(2):353-368.
22. Savikj M, Zierath JR. Train like an athlete: applying exercise interventions to manage type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(8):1491-1499.
23. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-rich plasma: New performance understandings and therapeutic considerations in 2020. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):1-36.
24. Lana JF, Huber SC, Purita J, et al. Leukocyte-rich PRP versus leukocyte-poor PRP - The role of monocyte/macrophage function in the healing cascade. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10(Suppl 1):S7-S12.
25. Laver L, Filardo G, Sanchez M, et al. The use of injectable orthobiologics for knee osteoarthritis: A European ESSKA-ORBIT consensus. Part 1-Blood-derived products (platelet-rich plasma). *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2024;32(4):783-797.
26. Oeding JF, Varady NH, Fearington FW, et al. Platelet-Rich Plasma Versus Alternative Injections for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and Statistical Fragility Index-Based Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med*. 2024;52(12):3147-3160.
27. Jawanda H, Khan ZA, Warriar AA, et al. Platelet-Rich Plasma, Bone Marrow Aspirate Concentrate, and Hyaluronic Acid Injections Outperform Corticosteroids in Pain and Function Scores at a Minimum of 6 Months as Intra-Articular Injections for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Arthroscopy*. 2024;40(5):1623-1636.e1.
28. Xu Y, Li T, Wang L, Yao L, Li J, Tang X. Platelet-Rich Plasma Has Better Results for Long-term Functional Improvement and Pain Relief for Lateral Epicondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis



- of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med.* 2024;52(10):2646-2656.
29. Fitzpatrick J, Bulsara MK, O'Donnell J, McCrory PR, Zheng MH. The Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injections in Gluteal Tendinopathy: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial Comparing a Single Platelet-Rich Plasma Injection With a Single Corticosteroid Injection. *Am J Sports Med.* 2018;46(4):933-939.
30. Migliorini F, Kader N, Eschweiler J, Tingart M, Maffulli N. Platelet-rich plasma versus steroids injections for greater trochanter pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Br Med Bull.* 2021;139(1):86-99.
31. Feltri P, Gonalba GC, Boffa A, et al. Platelet-rich plasma does not improve clinical results in patients with rotator cuff disorders but reduces the retear rate. A systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2023;31(5):1940-1952.
32. Hurley ET, Shimozone Y, Hannon CP, Smyth NA, Murawski CD, Kennedy JG. Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroids for Plantar Fasciitis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Orthop J Sports Med.* 2020;8(4):2325967120915704.
33. Sheean AJ, Anz AW, Bradley JP. Platelet-Rich Plasma: Fundamentals and Clinical Applications. *Arthroscopy.* 2021;37(9):2732-2734.
34. Yoshioka T, Arai N, Sugaya H, et al. The Effectiveness of Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma Injections for Symptomatic Mild to Moderate Osteoarthritis of the Knee With Joint Effusion or Bone Marrow Lesions in a Japanese Population: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Am J Sports Med.* 2024;52(10):2493-2502.
35. Xu Z, Yin W, Zhang Y, et al. Comparative evaluation of leukocyte- and platelet-rich plasma and pure platelet-rich plasma for cartilage regeneration. *Sci Rep.* 2017;7:43301.
36. Shim JW, Lee JS, Park YB, Cho HC, Jung HS. The effect of leucocyte concentration of platelet-rich plasma on outcomes in patients with lateral epicondylitis: a systematic review and meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2022;31(3):634-645.
37. Hurley ET, Hannon CP, Pauzenberger L, Fat DL, Moran CJ, Mullett H. Nonoperative Treatment of Rotator Cuff Disease With Platelet-Rich Plasma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy.* 2019;35(5):1584-1591.
38. Di Martino A, Boffa A, Andriolo L, et al. Leukocyte-Rich versus Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Double-Blind Randomized Trial. *Am J Sports Med.* 2022;50(3):609-617.
39. Niemiec P, Szyluk K, Jarosz A, Iwanicki T, Balcerzyk A. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma for Lateral Epicondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis Based on Achievement of Minimal Clinically Important Difference. *Orthop J Sports Med.* 2022;10(4):23259671221086920.
40. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of Leukocyte Concentration on the Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2016;44(3):792-800.
41. Romandini I, Boffa A, Di Martino A, et al. Leukocytes Do Not Influence the Safety and Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med.* 2024;52(13):3212-3222.
42. Abbas A, Du JT, Dhotar HS. The Effect of Leukocyte Concentration on Platelet-Rich Plasma Injections for Knee Osteoarthritis: A Network Meta-Analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2022;104(6):559-570.
43. Everts PA, Sadeghi P, Smith DR. Basic Science of Autologous Orthobiologics: Part 1. Platelet-Rich Plasma. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2023;34(1):1-23.
44. Berrigan WA, Bailowitz Z, Park A, Reddy A, Liu R, Lansdown D. A Greater Platelet Dose May Yield Better Clinical Outcomes for Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy.* Published online March 19, 2024.
45. Miron RJ, Chai J, Fujioka-Kobayashi M, Sculean A, Zhang Y. Evaluation of 24 protocols for the production of platelet-rich fibrin. *BMC Oral Health.* 2020;20(1):310.
46. Zamani M, Yaghoubi Y, Movassaghpour A, et al. Novel therapeutic approaches in utilizing platelet lysate in regenerative medicine: Are we ready for clinical use? *J Cell Physiol.* 2019;234(10):17172-17186.
47. Mariani E, Pulsatelli L. Platelet Concentrates in Musculoskeletal Medicine. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4).
48. Disantis A, Andrade AJ, Baillou A, et al. The 2022 International Society for Hip Preservation (ISHA) physiotherapy agreement on assessment and treatment of greater trochanteric pain syndrome (GTPS): an international consensus statement. *J Hip Preserv Surg.* 2023;10(1):48-56.
49. Rodeo SA. A Call for Standardization in Cell Therapy Studies: Commentary on an article by Iain R. Murray, BMedSci(Hons), MRCS, MFSEM, PhD, et al.: "International Expert Consensus on a Cell Therapy Communication Tool: DOSES". *J Bone Joint Surg Am.* 2019;101(10):e47.
50. Rodeo S. Stem Cells 101. *Am J Sports Med.* 2021;49(6):1417-1420.
51. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315-317.
52. Caplan AI. Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name! *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(6):1445-1451.
53. Lee JS, Gillinov SM, Siddiq BS, Dowley KS, Martin SD. Surgical Applications for Bone Marrow Aspirate Concentrate. *Arthroscopy.* 2024;40(9):2350-2352.
54. Schäfer R, DeBaun MR, Fleck E, et al. Quantitation of progenitor cell populations and growth factors after bone marrow aspirate concentration. *J Transl Med.* 2019;17(1):115.



55. Anz A, Sherman B. Concentrated Bone Marrow Aspiration Is More Cellular and Proliferative When Harvested From the Posterior Superior Iliac Spine Than the Proximal Humerus. *Arthroscopy*. 2022;38(4):1110-1114.
56. Hernigou P, Homma Y, Flouzat Lachaniette CH, et al. Benefits of small volume and small syringe for bone marrow aspirations of mesenchymal stem cells. *Int Orthop*. 2013;37(11):2279-2287.
57. Hernigou P, Flouzat-Lachaniette CH, Delambre J, et al. Osteonecrosis repair with bone marrow cell therapies: state of the clinical art. *Bone*. 2015;70:102-109.
58. Alvites R, Branquinho M, Sousa AC, Lopes B, Sousa P, Maurício AC. Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Paracrine Activity-Immunomodulation Mechanisms and How to Influence the Therapeutic Potential. *Pharmaceutics*. 2022;14(2).
59. Gimble JM, Ray SP, Zanata F, et al. Adipose Derived Cells and Tissues for Regenerative Medicine. *ACS Biomater Sci Eng*. 2017;3(8):1477-1482.
60. Schroeder A, Rubin JP, Kokai L, Sowa G, Chen J, Onishi K. Use of Adipose-Derived Orthobiologics for Musculoskeletal Injuries: A Narrative Review. *PM R*. 2020;12(8):805-816.
61. Busato A, De Francesco F, Biswas R, et al. Simple and Rapid Non-Enzymatic Procedure Allows the Isolation of Structurally Preserved Connective Tissue Micro-Fragments Enriched with SVF. *Cells*. 2020;10(1).
62. Nguyen A, Guo J, Banyard DA, et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):170-179.
63. Andia I, Maffulli N, Burgos-Alonso N. Stromal vascular fraction technologies and clinical applications. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(12):1289-1305.
64. Simunec D, Salari H, Meyer J. Treatment of Grade 3 and 4 Osteoarthritis with Intraoperatively Separated Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction: A Comparative Case Series. *Cells*. 2020;9(9).
65. Mehranfar S, Abdi Rad I, Mostafav E, Akbarzadeh A. The use of stromal vascular fraction (SVF), platelet-rich plasma (PRP) and stem cells in the treatment of osteoarthritis: an overview of clinical trials. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019;47(1):882-890.
66. Ragni E, Viganò M, Torretta E, et al. Characterization of Microfragmented Adipose Tissue Architecture, Mesenchymal Stromal Cell Content and Release of Paracrine Mediators. *J Clin Med*. 2022;11(8).
67. Vezzani B, Shaw I, Lesme H, et al. Higher Pericyte Content and Secretory Activity of Microfragmented Human Adipose Tissue Compared to Enzymatically Derived Stromal Vascular Fraction. *Stem Cells Transl Med*. 2018;7(12):876-886.
68. Onorato F, Rucci M, Alessio-Mazzola M, et al. Autologous microfragmented adipose tissue treatment of knee osteoarthritis demonstrates effectiveness in 68% of patients at 4-year follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2024;144(9):3925-3935.
69. Ulivi M, Meroni V, Viganò M, et al. Micro-fragmented adipose tissue (mFAT) associated with arthroscopic debridement provides functional improvement in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2023;31(8):3079-3090.
70. Chen Z, Ge Y, Zhou L, et al. Pain relief and cartilage repair by Nanofat against osteoarthritis: preclinical and clinical evidence. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):477.
71. d'Agostino MC, Craig K, Tibalt E, Respizzi S. Shock wave as biological therapeutic tool: From mechanical stimulation to recovery and healing, through mechanotransduction. *Int J Surg*. 2015;24(Pt B):147-153.
72. Mittermayr R, Haffner N, Feichtinger X, Schaden W. The role of shockwaves in the enhancement of bone repair - from basic principles to clinical application. *Injury*. 2021;52 Suppl 2:S84-S90.