



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

BEATRIZ NEVES DA ROCHA PEREIRA

**VARIÁVEIS CLÍNICAS QUE INTERFEREM NA
CONCENTRAÇÃO PLAQUETÁRIA DO PLASMA RICO EM
PLAQUETAS (PRP)**

Salvador
2023

BEATRIZ NEVES DA ROCHA PEREIRA

**VARIÁVEIS CLÍNICAS QUE INTERFEREM NA
CONCENTRAÇÃO PLAQUETÁRIA DO PLASMA RICO EM
PLAQUETAS (PRP)**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Biotecnologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Orientador (a): Prof. Dr. Gildásio Daltro

Co-orientador (a): Dra. Paula Daltro

Salvador
2023

PEREIRA, BEATRIZ
VARIÁVEIS CLÍNICAS QUE INTERFEREM NA
CONCENTRAÇÃO PLAQUETÁRIA DO PLASMA
RICO EM PLAQUETAS (PRP) / BEATRIZ PEREIRA. -
- SALVADOR, 2023.
72 f. : il

Orientador: GILDÁSIO DE CERQUEIRA DALTRO.
Coorientadora: PAULA BRAGA DALTRO.
Dissertação (Mestrado - PROGRAMA DE PÓS
GRADUAÇÃO EMBIOTECNOLOGIA) -- Universidade
Federal da Bahia, INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE,
2023.

1. Plasma rico em plaquetas. 2. Perfil imunológico.
3. Concentração plaquetária. I. DE CERQUEIRA
DALTRO, GILDÁSIO. II. BRAGA DALTRO, PAULA.
III. Título.

BEATRIZ NEVES DA ROCHA PEREIRA

VARIÁVEIS CLÍNICAS QUE INTERFEREM NA CONCENTRAÇÃO PLAQUETÁRIA DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP)

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia pelo Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em 21 de novembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Gildásio de Cerqueira Daltro – Orientador _____
Doutor em Cirurgia pela Universidade Federal da BahiaUFBA,
Brasil.
Universidade Federal da Bahia.



Antônio Ferreira da Silva _____
Doutor em Física pela LINKOPING UNIVERSITY,
LINKO, Suécia.
Universidade Federal da Bahia.



Valéria Lima Botelho _____
Doutora em SALUD PÚBLICA.pela UNIVERSIDAD DE CIENCIAS EMPRESARIALES Y SOCIALES,
UCES, Argentina.



DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu avô, Waldemar Neves da Rocha que durante todo início do Mestrado sempre me apoiou e ficava feliz por cada conquista minha e à minha avó Maria Berenice Neves da Rocha a qual me apoia em tudo na vida, sempre se fez e faz presente em cada etapa do Mestrado com palavras de incentivo e amor. A ela sou grata e feliz por sempre acreditar em mim e não deixar que eu desista; por sempre rezar e interceder por mim; por sempre me acolher e me dar amor.

Aos meus pais, Valmir Lima Pereira e Patrícia Neves da Rocha Pereira por serem meus apoiadores constantes e sempre conversando comigo com palavras de amor e incentivo; por cuidarem de mim em todos os sentidos; por torcerem pela minha vitória e não deixarem que eu desista.

À minha irmã Thaise Âncantara Leal Pereira por desde o início da minha trajetória acadêmica ter sido meu pilar e professora para diversas situações da vida; por contribuir na minha formação como ser humano e por sempre conversar comigo e me ajudar no que fosse possível.

À minha família por ser apoiadora, carinhosa e atenciosa na minha vida;

Ao meu orientador Dr. Gildásio Daltro à quem agradeço por ter me dado a oportunidade de iniciar minha carreira acadêmica e em cada etapa me dar palavras de incentivo e encorajamento. Agradeço por deixar fazer parte da sua comunidade científica e assim poder evoluir profissionalmente. Agradeço pelos ensinamentos e conversas edificantes as quais serão levadas para a vida.

À minha co-orientadora Dra. Paula Daltro, uma mulher sábia e carinhosa, a quem sempre conversei comigo visando minha construção além do profissional; agradeço por todo o apoio e orientação em cada etapa do Mestrado; agradeço por cada conversa sincera e edificante, por cada palavra de carinho e afeto as quais serão sempre lembradas por mim. Seu companheirismo nessa jornada foi essencial para minha evolução como profissional e principalmente como ser humano.

AGRADECIMENTOS

A todos os professores do Programa de Pós- Graduação em Biotecnologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, que colaboraram para minha formação acadêmica e profissional.

À toda equipe do Dr. Gildásio Daltro pelo apoio.

Ao Dr. Thiago Faleiro e Dr. Bruno Adelmo por serem pessoas incentivadoras durante as etapas do Mestrado.

À minha colega de profissão, de Mestrado e amiga Taiane Gondim, a quem pude vivenciar o companheirismo dentro do ambiente de trabalho e por ser uma pessoa acolhedora e carinhosa.

À FAPESB pela colaboração científica e financeira, apoiando às atividades acadêmicas e o desenvolvimento de profissionais cada vez mais capacitados.

PEREIRA, B. N. R. **Variáveis clínicas que interferem na concentração plaquetária do Plasma Rico em Plaquetas (PRP)**. 72 páginas. 2023. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.

RESUMO

A regeneração tecidual muito é estudada dentro da comunidade científica e, opções terapêuticas para tal, minimamente invasivas, ganham destaque, à medida que envolvem para o paciente procedimentos invasivos intra e pós-operatórios muito mais inferiores comparadas à procedimentos cirúrgicos de grande extensão. Para esse fim, o composto biológico autólogo plasma rico em plaquetas (PRP) torna-se um caminho para o objetivo de regenerar uma lesão à proporção que entrega para o paciente uma concentração suprafisiológica de mediadores celulares encontrados dentro das plaquetas, atuantes no processo inflamatório, entre eles fatores de crescimento e citocinas. A composição do bioproduto será influenciada pela saúde basal do indivíduo a quem está sendo preparado o PRP, conseqüentemente afetando o desenvolvimento da terapia. O presente trabalho explora algumas variáveis clínicas que possam vir a afetar a concentração de plaquetas do bioproduto as analisando através da distribuição Poisson considerando estudar a relação da variável D e PRL com as variáveis: X_1 = grupo (1-presença da osteoartrite; 0-sem presença da osteoartrite); X_2 = sexo (1-masculino; 0-feminino); X_3 = idade (1-menor 60 anos; 0-maior 60 anos); X_4 = tabagista (1-sim; 0-não); X_5 = consumo de álcool (1-sim; 0-não); X_6 = frequência do consumo de antiinflamatórios não esteróides (AINEs) (1-diário; 2-eventualmente; 3-não toma); X_7 = presença de diabetes autoreferida (1-sim; 0-não); X_8 = presença de hipertensão autoreferida (1-sim; 0-não); X_9 = presença de condições osteoarticular e/ou musculoesquelética (1-sim; 0-não). Com exceção da variável sexo e frequência de consumo de AINEs de forma eventual, as variáveis apresentaram impacto significativo na concentração e diferença plaquetária no plasma rico em plaquetas. Portanto, ao ser determinado a produção do biomaterial, é preciso dar importância e levar em consideração os aspectos clínicos do estado de saúde do paciente, observando e analisando as variáveis retratadas, já que esse perfil imunológico do paciente será exposto também no concentrado de plaquetas produzido e isso interferirá na qualidade terapêutica e no processo de recuperação almejado.

Palavras-chave: plasma rico em plaquetas; perfil imunológico; concentração plaquetária.

PEREIRA, B. N. R. **Clinical variables that interfere with platelet concentration of Platelet-Rich Plasma (PRP)**. 72 pages. 2023. Dissertation (Master's Degree) - Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia.

ABSTRACT

Tissue regeneration is studied a lot within the scientific community and therapeutic options for this, minimally invasive, gain prominence, as they involve much lower intra and postoperative invasive procedures for the patient compared to surgical procedures of great extension. To this end, the autologous biological compound platelet-rich plasma (PRP) becomes a path towards the objective of regenerating an injury at the rate that it delivers to the patient a supraphysiological concentration of cellular mediators found within platelets, active in the inflammatory process, including growth factors and cytokines. The composition of the bioproduct will be influenced by the baseline health of the individual for whom the PRP is being prepared, consequently affecting the development of the therapy. The present work explores some clinical variables that may affect the platelet concentration of the bioproduct by analyzing them using the Poisson distribution, considering studying the relationship between the variable D and PRL with the variables: X_1 = group (1-presence of osteoarthritis; 0- no presence of osteoarthritis); X_2 = gender (1- masculine; 0- feminine); X_3 = age (1- under 60 years old; 0- over 60 years old); X_4 = smoker (1-yes; 0-no); X_5 = alcohol consumption (1-yes; 0-no); X_6 = Frequency of non-steroid anti-inflammatory consumption (NSAIDs) (1- diary; 2- casually; 3- don't use); X_7 = presence of self-reported diabetes (1-yes; 0-no); X_8 = presence of self-reported hypertension (1-yes; 0-no); X_9 = presence of osteoarticular and/or musculoskeletal conditions (1-yes; 0-no). With the exception of the variable gender and frequency of occasional NSAID consumption, the variables had a significant impact on platelet concentration and difference in platelet-rich plasma. Therefore, when determining the production of the biomaterial, it is necessary to give importance and consider the clinical aspects of the patient's health status, observing and analyzing the variables portrayed, since this immunological profile of the patient will also be exposed in the platelet concentrate produced and this will interfere with the therapeutic quality and the desired recovery process.

Keywords: platelet-rich plasma; immune profile; platelet concentration.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Representação de um joelho saudável (à esquerda) e um joelho em processo degenerativo avançado devido a osteoartrite (à direita).	15
Figura 2 - Variáveis que contribuem para o desequilíbrio da articulação com osteoartrite.....	18
Figura 3 - Apresentação esquemática de um joelho saudável (à esquerda) e um joelho caracterizado com o eventos fisiopatológicos da osteoartrite (à direita).	20
Figura 4 - Distribuição global da prevalência de osteoartrite de joelho.	21
Figura 5 - Conteúdo celular do plasma rico em plaquetas.....	29
Figura 6 - Plaquetas, alfa grânulos e principais fatores de crescimento atuantes no processo regenerativo de um tecido.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas da amostra do estudo	42
Tabela 2 - Distribuição dos participantes do estudo segundo bairros de residência da cidade de Salvador	43
Tabela 3 - Comparação entre as variáveis do hemograma do sangue basal e do plasma rico em plaquetas	45

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Características gerais da produção do plasma rico em plaquetas. Dados conferidos em média.	44
Quadro 2 - Estimativa, erro padrão, estatística z e nível descritivo (valor-p) considerando a variável <i>D</i>	45
Quadro 3 - Estimativa, erro padrão, estatística z e nível descritivo (valor-p) considerando a variável <i>PLT</i>	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACD	Ácido citrato dextrose
ADAMTs	Proteases e antiproteases como metaloproteinases de matriz
ATJ	Artroplastia total do joelho
ATP	Adenosina trifosfato
BMP2	Proteína morfogenética óssea 2
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CaLS	<i>Cartilage Lesion Score</i>
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos
CCL	Ligante de quimiocina
COX	Ciclo oxigenase
CTGF	Fator de crescimento do tecido conjuntivo
DCEEC	Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas
DM	Diabete Melito
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DP	Desvio padrão
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EGF	Fator de crescimento epidérmico
ERK	Extracellular-signal-regulated kinase
FGF	Fator de crescimento fibroblástico
fL	Fentolitros
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
ICS	Instituto de Ciências da Saúde
IFN-gama	Interferon gama
IL	Interleucina
ILGF	Fator de crescimento semelhante à insulina
ISRSs	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
IL-1Ra	Antagonista do receptor de interleucina-1

JAK	<i>Janus kinase 1</i>
MAPK	Mitogen activated protein kinase
MCP-1	Proteína 1 quimiotática do monócito
MIP-1alfa	Proteínas inflamatórias 1 alfa do macrófago
MLG's	Modelos lineares generalizados
MMPs	Metaloproteinases
MPV	Volume plaquetário médio
mTNFα	Proteína homotrimérica transmembrana tipo II
mIL-6R	Forma de membrana IL-6
NSAIDs	Anti-inflamatórios não esteróides
OARSI	<i>Osteoarthritis Research Society International</i>
OA	Osteoartrite
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
PGE2	Prostaglandina E2
PLA2	Fosfolipase A2
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
PRF	Plasma rico em fibrina
PRP	Plasma rico em plaquetas
PPP	Plasma pobre em plaquetas
RANTES	Regulado após a ativação, células T normais expressas e presumivelmente secretadas
RANKL	Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B
RDW	Largura da distribuição das células vermelhas
RM	Ressonância Magnética
RNA	Ácido ribonucleico
RPM	Rotações por minuto
SDF-1	Fator-1 Derivado de Células Estromais
sIL-6R	Forma solúvel IL-6
SMAD	Suppressor of Mothers against Decapentaplegic
STAT	Signal transducers and activators of transcription
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGF	Fator transformador de crescimento

TGF-beta	Fator de crescimento transformador beta
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
TYK2	Non-receptor tyrosine-protein kinase
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial
UFBA	Universidade Federal da Bahia
μL	Microlitros
WBC	Leucócitos
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1. ARTICULAÇÃO EM HOMEOSTASE	14
2.1.1. Inflamação nas patologias ósseas	15
2.2. OSTEOARTRITE	17
2.3. EPIDEMIOLOGIA	20
2.4. ETIOLOGIA	22
2.5. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	25
2.6. PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP).....	27
2.7. MOLÉCULAS BIOATIVAS PRESENTES NO PLASMA RICO EM PLAQUETAS 29	
3. JUSTIFICATIVA.....	36
4. OBJETIVOS.....	37
4.1. GERAL	37
4.2. ESPECÍFICOS	37
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
5.1. RESPALDO ÉTICO DA PESQUISA	38
5.2. DELINEAMENTO DA PESQUISA	38
5.3. COLETA DOS DADOS CLÍNICOS.....	39
5.4. VARIÁVEIS CLÍNICAS	39
5.5. DELINEAMENTO DA AMOSTRA	40
5.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
6. RESULTADOS.....	41
7. DISCUSSÃO	47
8. CONCLUSÃO	53
9. REFERÊNCIAS	54

10.	ANEXOS	64
-----	---------------------	----

1. INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma patologia musculoesquelética altamente prevalente na população ocidental (LAWRENCE et al., 2008), podendo acometer as articulações de quadris, joelhos, mãos e pés, sendo a apresentação no joelho a forma mais comum e uma das principais causas de dor e incapacidade crônica. Tamanha prevalência levou, em 2016, a *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) apresentar a osteoartrite como uma patologia grave. Através de uma revisão aprofundada da literatura, a associação incluiu estudos de coorte (MARCH et al., 2016) e, no ano seguinte, em 2017, a osteoartrite atingiu de forma global 303 milhões de pessoas (JAMES et al., 2018). A osteoartrite é uma condição que está associada com o processo de envelhecimento, obesidade e alterações genéticas e, espera-se que o número projetado de idosos com OA aumente de forma substancial (FELSON et al., 2001; NHO et al., 2013). A prevalência global da OA de joelho foi de 16% em indivíduos a partir dos 15 anos, enquanto para os indivíduos com idade superior a 40 anos a prevalência foi de 22,9% (CUI et al., 2020). No Brasil, a prevalência total de osteoartrite radiográfica de joelho grau ≥ 2 foi de 22% entre aqueles ≥ 39 anos de idade.

No que diz respeito à prevalência dessa condição ao gênero masculino e feminino, a osteoartrite é positivamente correlacionada ao sexo feminino na proporção de 5,3 mulheres para cada 3,6 homens acometidos. Da mesma forma, dá-se importância ao estudo de 2017 de Warnera e colaboradores (WARNERA; VALDESA, 2017) onde destacam a associação genética no aparecimento da osteoartrite identificando 21 *locus* gênico suscetíveis para o desenvolvimento da patologia.

No passado, a osteoartrite era considerada uma desordem primária da cartilagem articular, no entanto, estudos já demonstraram o papel desempenhado pelo osso subcondral no desenvolvimento e na progressão da patologia (SURI; WALSH, 2012). O osso subcondral fornece suporte para a cartilagem articular sobrejacente e remodela ativamente em resposta à sobrecarga articular e ao estresse local. Na presença de estresse contínuo a capacidade de cicatrização do osso subcondral é afetada (RADIN; ROSE, 1986). A avaliação histológica desse tecido em pacientes com osteoartrite apresentou alterações mesenquimais, incluindo fibrose da medula óssea, necrose do tecido, presença de adipócitos anormais e alterações na estrutura óssea trabecular (HUNTER et al., 2009; ZANETTI et al., 2000). Essas alterações corroboram a hipótese de que o osso subcondral apresenta excessiva remodelação sem a capacidade de formar um osso com características saudáveis (FELSON et al., 2003; HEALY et al., 2013).

Desse modo, a base fisiopatológica da osteoartrite é a perda da homeostasia entre a síntese e a degradação da matriz cartilaginosa, caracterizada por uma excessiva produção de citocinas pró-inflamatórias pelos condrócitos e células sinoviais, como a interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), os quais estimulam outros mediadores inflamatórios, também estimulados pelo estresse mecânico sofrido pela articulação (SARVIMÄKI; STENBOCK-HULT, 2000). Esses interventores provocam a progressão das lesões condrais no tecido causando sintomas clínicos de dor, rigidez e edema, comprometendo assim a mobilidade articular, afetando negativamente a qualidade de vida e o bem-estar do indivíduo. Sendo assim, esse paciente procura a princípio o alívio da dor através dos medicamentos orais, eficazes na fase precoce da condição, no entanto, o tratamento necessita ser multifatorial, uma vez que somente a prescrição farmacológica se torna insuficiente à longo prazo (HAMEED; IHM, 2012).

Os tratamentos disponíveis produzem controles sintomáticos em vez de regenerativos e não abordam o osso subcondral patológico. As injeções intrarticulares de corticosteroides são utilizadas de forma rotineira, todavia com eficácia, no sentido de controle da dor, de apenas 30 dias. Já as infiltrações com ácido hialurônico foram utilizadas por décadas, no entanto possui risco de efeitos adversos como dor muscular, rigidez, sangramento, erupção cutânea e formação de úlcera no local da aplicação (WALKER et al., 2023). Ainda assim, sua durabilidade é inferior ao uso do infiltrado de plasma rico em plaquetas (PRP), o qual é considerado um tratamento regenerativo emergente para a degeneração causada pela osteoartrite. À medida que as plaquetas liberam da sua estrutura interior fatores de crescimento e citocinas que atuam na quimiotaxia com as células locais, levando à síntese de matriz cartilaginosa a qual entra em estado proliferativo, investindo assim, na homeostasia do tecido (ARLIANI et al., 2022).

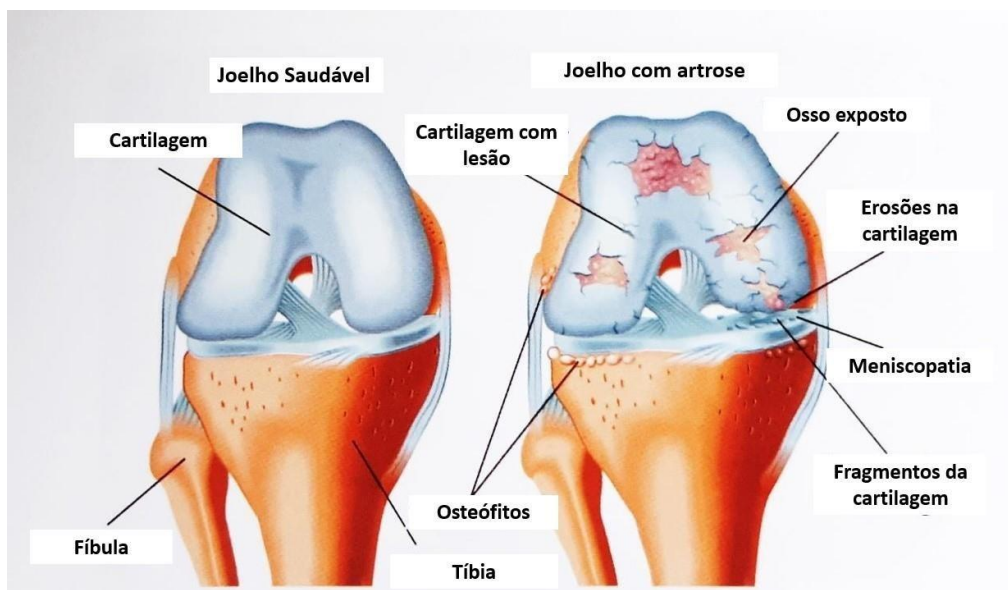
2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. ARTICULAÇÃO EM HOMEOSTASE

Em uma articulação saudável, há dois processos que estão em constante equilíbrio, a ossificação endocondral e a remodelação subcondral. A proliferação dos condrócitos, que são as células maduras responsáveis pela manutenção da matriz e pelo controle metabólico da cartilagem, seguida da sua hipertrofia no meio da diáfise do osso inicia a formação do centro de ossificação primário. Essas células secretam o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) para induzir a formação de vasos sanguíneos a partir do pericôndrio, um tecido conjuntivo denso onde atuam as células osteoprogenitoras e hematopoiéticas. Logo após, ocorre a calcificação da matriz óssea seguida da apoptose dos condrócitos hipertróficos, seguido da ramificação dos vasos sanguíneos e a projeção deles em direção às extremidades dos centros de ossificação, localizados nas epífises do osso. Há a formação de capilares se estendendo até o interior da cartilagem calcificada. As células osteoprogenitoras se diferenciam em osteoblastos que se agregam na superfície da cartilagem calcificada e iniciam processo de deposição de matriz óssea (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Após a ossificação endocondral, a organização geral do osso é remodelada por meio da combinação do processo de reabsorção, mediada pelos osteoclastos, e da deposição de nova matriz óssea pelos osteoblastos. A remodelação subcondral ocorre a partir de uma sequência de eventos de ativação, reabsorção e formação. A articulação está estruturada de maneira que encontramos a cartilagem articular na superfície do tecido, separada da cartilagem calcificada por uma interface chamada *tide mark*, logo abaixo tem-se a placa óssea subcondral apoiada pelo osso trabecular subcondral, o qual possui propriedades mecânicas distintas através das trabéculas orientadas em direções opostas (BURR, 2004). Portanto, quando a relação entre a cartilagem calcificada e a cartilagem articular se encontra em desequilíbrio nos estágios iniciais da osteoartrite (Figura 1), aumenta-se a tensão nas camadas mais profundas da cartilagem articular, futuramente seguido de um aumento do volume ósseo na camada da cartilagem calcificada e no osso subcondral. Logo, esse aumento pode repercutir na diminuição da densidade material óssea, gerada pela quantidade excessiva, de forma não saudável, de eventos de *turnover* ósseo, que nada mais é do que o processo de remodelação e reabsorção ósseo (ARAÚJO et al., 2003).

Figura 1- Representação de um joelho saudável (à esquerda) e um joelho em processo degenerativo avançado devido a osteoartrite (à direita).



Fonte: Adaptado de Antoine Turzi, 2018. Meniscopatia: desgaste do menisco decorrente das erosões sofridas pela cartilagem. Osteófitos: projeções ósseas anormais devido à perda de cartilagem.

2.1.1. Inflamação Nas Patologias Ósseas

A inflamação é uma etapa biológica essencial no processo de erradicação de um patógeno/estímulo adverso para manutenção da homeostasia tecidual. No entanto, a doença óssea é de fato uma quebra da homeostase do tecido ósseo que afeta o processo de remodelação óssea, ficando esse tecido incapaz de restaurar a homeostase, levando à cronicidade da patologia. Esse nicho hiper inflamado presente na osteoartrite provoca uma ativação exacerbada de células do sistema imune, como as células T que são ativadas e recrutadas para o local da lesão e possuem papel inibitório na diferenciação osteogênica na fase de remodelação óssea (LOI et al., 2016).

O sistema imune e o sistema esquelético conversam entre si durante as fases de reparo da lesão e estão intimamente ligados através das linhagens celulares e microambientes de atuação (MOUNTZIARIS et al., 2011). Quando há um estímulo perturbador ao organismo, células da linhagem monócito/macrófago circulantes e residentes do tecido lesionado, de imediato respondem a esse estímulo através de uma série de eventos antígeno não específico pré-programados para reestabelecer a homeostasia do local (ORTEGA-GÓMEZ; PERRETTI; SOEHNLEIN, 2013). Esses eventos têm início com macrófagos do tipo M2 exibindo um fenótipo pró-regulatório, muito influenciado pelas interleucinas 6 (M2d), 10 (M2c) e 1 (M2b) além do fator de crescimento transformador beta (TGF-beta) (M2c) também liberados no local

lesionado para promoção da angiogênese com secreção do VEGF e aporte para as células mesenquimais da linhagem osteoblástica. Além das funções como fagocitose de células apoptóticas, aumento da atividade endocítica e diferenciação de células Th2 para produção da angiogênese no tecido (KUMAGAI et al., 2008; LAWRENCE T.; FONG, 2010; MUÑOZ et al., 2020; OSTA; BENEDETTI; MIOSSEC, 2014).

Os macrófagos do tipo M1 são ativados por interferon gama (IFN-gama) e/ou lipopolissacarídeos, secretam mediadores pró-inflamatórios, TNF-alfa e IL-1beta e as quimiocinas CCL2 (ligante de quimiocina 2) e MIP-1alfa (proteínas inflamatórias 1 alfa do macrófago) que permitem a infiltração de leucócitos, provocando dano ao tecido (LOI et al., 2016). Esses mediadores inflamatórios produzidos são quimioatrantes e conferem suporte para proliferação de fibroblastos, células mesenquimais e osteoprogenitoras da medula óssea local e perióstio para participarem do processo de remodelação óssea. Futuramente, essas células mesenquimais serão guiadas para diferenciação em linhagem condrogênica para produção de cartilagem e os condrócitos entram em apoptose após estado hipertrófico, liberando matriz extracelular parcialmente calcificada da cartilagem (DIMITRIOU; TSIRIDIS; GIANNOUDIS, 2005).

A diferenciação das células osteoprogenitoras em osteoblastos ocorre junto com uma invasão vascular extensa para o interior da cartilagem. Essas células ósseas secretam colágeno tipo 1 e proteoglicanos para matriz orgânica, induzindo processo de mineralização do osso que ocorre durante a remodelação óssea (HARADA; RODAN, 2003). Ao final, os osteoblastos entram em apoptose ou incorporam-se à matriz óssea agora como osteócitos reguladores do metabolismo mineral ósseo. Enquanto isso, o fator estimulador de colônia de macrófagos estimula o ambiente e a expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B, o RANKL, para indução da diferenciação de osteoclastos e estes trabalharem na matriz óssea removendo *debris* (vestígios de células e/ou tecido mortos e/ou danificados) (KHOSLA, 2001).

Os neutrófilos são as primeiras células inflamatórias a chegarem à lesão e secretam mediadores pró-inflamatórios como IL-6 e proteína 1 quimiotática do monócito (MCP-1) recrutando assim a segunda parte das células inflamatórias derivadas da linhagem monócito/macrófago. Além disso, as chamadas células Osteomacs, macrófagos ósseos específicos, foram descritos participando também de processos de regulação óssea como a remodelação (PETTIT et al., 2008; RAGGATT et al., 2014). Sendo assim, o processo fisiopatológico da osteoartrite envolve atuação de mediadores inflamatórios e anti-

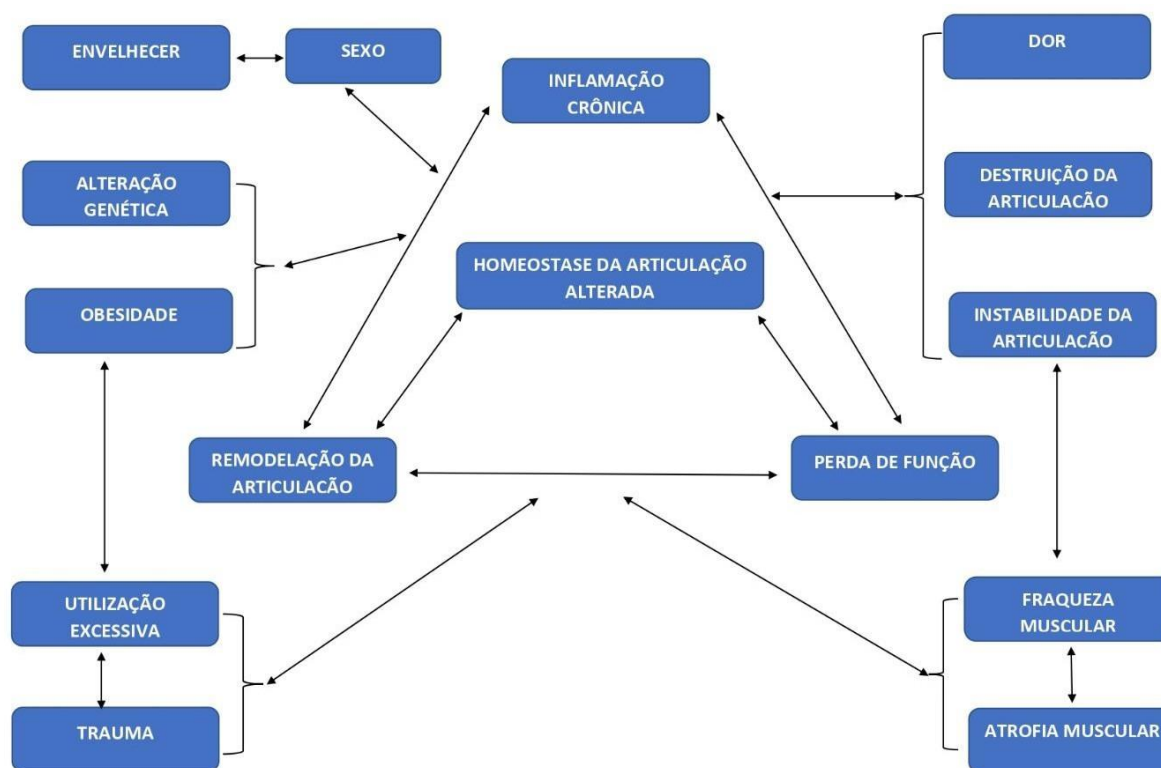
inflamatórios, estando em contínuo desequilíbrio, caracterizando um tecido fora da sua capacidade de homeostasia.

2.2. OSTEOARTRITE

A osteoartrite, patologia resultante da ausência de homeostase óssea, têm como fatores contribuintes para essa condição idade e sexo, predisposição de genes, obesidade e trauma. A articulação afetada sofre com distúrbios nos seus processos de remodelação e reabsorção óssea, além de constantemente elementos inflamatórios serem ativados, levando com o tempo à uma inflamação crônica persistente. Esses eventos tornam a articulação instável e o músculo envolvido responde com fraqueza e atrofia, se progredindo têm-se a deterioração da articulação, levando à perda de função (Figura 2) (GOLDRING; OTERO, 2011).

A condição patológica é a combinação de processos inflamatórios e mecânicos. Os indivíduos diagnosticados apresentam com frequência episódios de agudização, progredindo com presença de derrame articular, dor ao repouso e rigidez matinal. Há uma associação da presença de sinovite (inflamação da sinóvia) como um fator já existente, juntamente com o derrame articular aumentam a perda da cartilagem nos joelhos (DE REZENDE; DE CAMPOS, 2013). O envelhecimento, que traz a senescência celular, carrega uma grande quantidade de citocinas inflamatórias, ocasionando um estado de inflamação crônico persistente, porém de pequena intensidade, sistêmico e subclínico (LANA et al., 2019). O estresse mecânico que é gerado nos joelhos é captado e interpretado pelos mecanorreceptores presentes na cartilagem, os quais irão ativar vias de sinalização inflamatórias, caracterizando uma articulação que está tentando reparar as lesões presentes.

Figura 2 - Variáveis que contribuem para o desequilíbrio da articulação com osteoartrite.



Fonte: Adaptado de Piotr Wojdasiewicz, 2014. A imagem representa um breve esquema contendo os fatores contribuintes para desequilíbrio funcional da articulação com osteoartrite assim como as consequências do prolongamento da patologia.

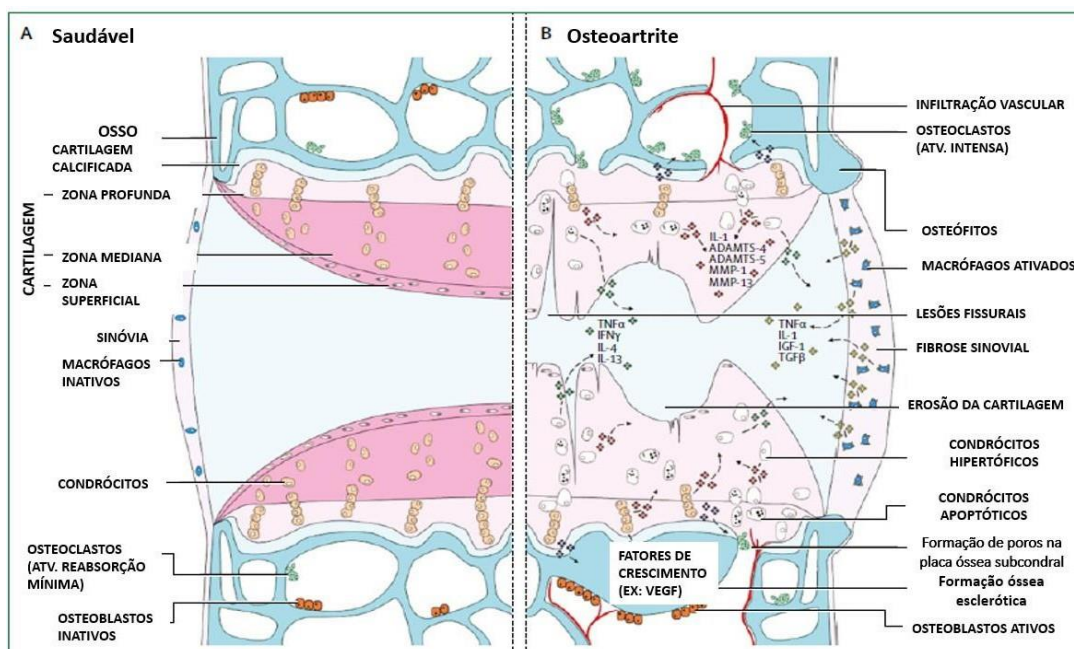
Os fatores mecânicos e inflamatórios são parte de uma ainda complexa patogênese (Figura 3). O início da patologia é silencioso, a cartilagem vai perdendo sua integridade, se tornando suscetível à erosões, de início superficiais, progredindo para fissuras mais profundas e provocando a expansão da cartilagem calcificada (HUNTER; BIERMA-ZEINSTRA, 2019). Os condrócitos se encontram hipertróficos e aumentam sua atividade sintética como uma primeira resposta de reparo. Ao fazer isso, geram produtos de degradação da matriz extracelular, as metaloproteinasas (MMPs) 1 e 13, e geram mediadores pró inflamatórios, como a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral alfa. Esses são considerados os mediadores inflamatórios principais na fisiopatologia da osteoartrite (LANA et al., 2019). Além de produzidos pelos condrócitos, esses mediadores são também produzidos pelos osteoblastos quando ativos na osteoartrite, exibindo atividade sintética em excesso na membrana e fluido sinovial. Por consequência, há uma indução de eventos catabólicos com o aumento de MMPs,

ou seja, degradação dessas moléculas em suas partes constituintes de base e inibição de atividades anabólicas dos condrócitos, o que contribui para a apoptose dos mesmos e redução da produção de colágeno tipo 2, proteína importante para composição da cartilagem (CHADJICHRISTOS et al., 2003).

Esses processos repercutem na sinóvia adjacente para estimular respostas também proliferativas e pró inflamatórias. Os sinoviócitos em proliferação também liberam IL-1 e TNF-alfa. Níveis de IL-6 em excesso também são encontrados no fluido sinovial (ARAÚJO et al., 2003) e, em combinação com IL-1beta e TNF induz a degradação de colágeno tipo 2 e proteoglicanos, além de superregular a produção de metaloproteinases 1 e 13 nos condrócitos. Além disso, essa combinação promove a formação de osteoclastos, responsáveis pela intensificação do processo de reabsorção óssea. Enquanto isso o tecido segue em hipertrofia, junto com a membrana sinovial com auxílio da interleucina 17, observando-se também a secreção do fator de crescimento endotelial vascular, que, devido às condições, leva à formação excessiva de vasos sanguíneos no tecido.

Quanto ao osso subcondral, é de se esperar uma invasão vascular com a progressão da patologia, no entanto, é uma invasão que vai do osso subcondral para dentro da cartilagem. Os osteoblastos, que nesse momento se encontram ativos, além de secretar o VEGF também secretam o fator de crescimento fibroblástico (FGF) que também atua na angiogênese e estimula atividades celulares como proliferação, motilidade e diferenciação celular (AMADEI et al., 2006).

Figura 3 - Apresentação esquemática de um joelho saudável (à esquerda) e um joelho caracterizado com os eventos fisiopatológicos da osteoartrite (à direita).



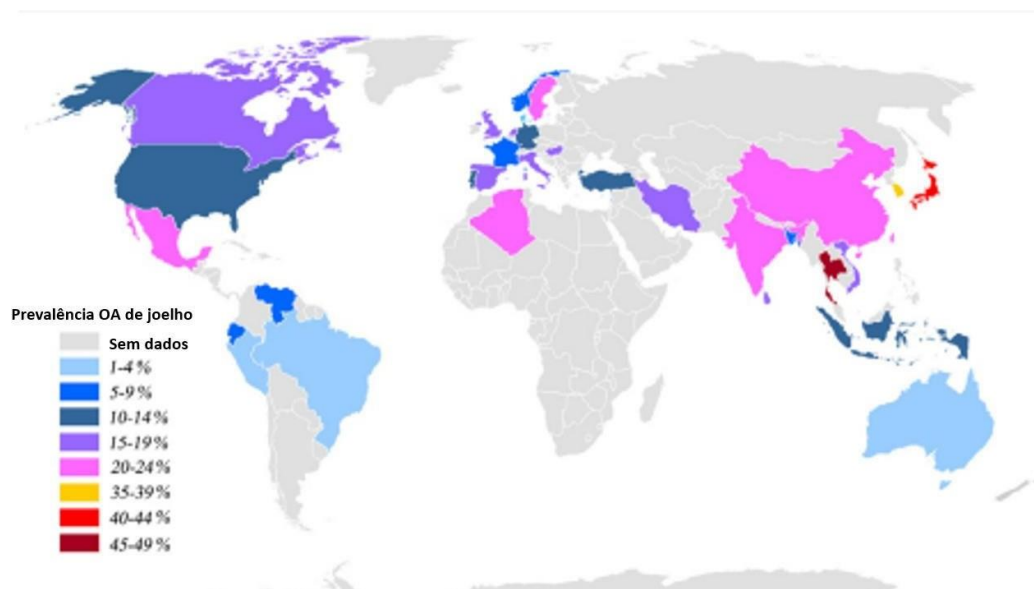
Fonte: Adaptado de David Hunter, 2019. Apresentação de um joelho saudável (à esquerda) com as zonas da cartilagem bem definidas e células em atividades sintéticas normais. À direita observa-se um joelho em processo avançado de osteoartrite. A infiltração vascular na cartilagem deturpa suas camadas com formação de osteófitos visíveis na radiografia. Devido à intensa atividade de fatores de crescimento e citocinas inflamatórias, estas descaracterizam as células residentes da articulação, ou seja, os osteoblastos, osteoclastos e condrócitos, levando-os a exibir atividades sintéticas exacerbadas e desreguladas. A sinóvia torna-se também fibrótica, o que está intimamente associada à dor articular, hiperalgesia e rigidez na osteoartrite.

2.3. EPIDEMIOLOGIA

Na última década foi estimado mais de 25 milhões de casos global de pessoas sofrendo com manifestações da osteoartrite (HELMICK et al., 2008). Os estudos baseados em diferentes populações mostram uma maior suscetibilidade de episódios da condição em mulheres, indivíduos de maior idade e indivíduos considerados obesos (BLAGOJEVIC et al., 2010). A revisão sistemática e metanálise publicada em 2020 na revista científica *The Lancet* por Aiyong Cui e colaboradores, explorou a incidência e prevalência da osteoartrite de joelho de forma global (Figura 4), estimando que cerca de 654.000.000 milhões de indivíduos acima dos 40 anos possuíam a condição. A prevalência global da OA de joelho foi de 16% em indivíduos a partir dos 15 anos, enquanto para os indivíduos com idade superior a 40 anos a prevalência foi de 22,9% (CUI et al., 2020). Além disso, de acordo com a *World Health Organization* (WHO, 2020) as estimativas mundiais são de que 9,6% dos homens e 18% das mulheres com mais de

60 anos possuem osteoartrite sintomática. Ainda, 80% das pessoas com OA terão limitações de movimento e 25% não podem realizar suas principais atividades diárias de vida.

Figura 4 - Distribuição global da prevalência de osteoartrite de joelho.



Fonte: adaptada de Cui et al., 2020.

De forma geral, há uma escassez de estudos sobre prevalência e incidência da osteoartrite na América Latina, no entanto, o estudo de Daniel Ciampi e colaboradores (DE ANDRADE et al., 2022) publicado em 2022 na revista *Clinical Rheumatology* abordando sobre a prevalência da OA na América Latina através da identificação de estudos observacionais publicados de 2010 a 23 de abril de 2020, explanaram resultados pertinentes à epidemiologia e carga humanística ou econômica da osteoartrite de sustentação de peso, destacaram a ocorrência da osteoartrite em articulações de sustentação de peso maior no joelho do que no quadril, maior em mulheres em comparação com homens e em populações mais velhas em comparação com jovens. A análise dos dados encontrou uma prevalência da OA de joelho sintomática que variou de 1,6 a 7,4% em adultos ≥ 18 anos de idade (GRANADOS et al., 2015; GUEVARA et al., 2020; GUEVARA-PACHECO et al., 2016) e de 19,6% em uma população mais velha ≥ 40 anos de idade (MACÍAS-HERNÁNDEZ et al., 2018). No Brasil, a prevalência total de osteoartrite radiográfica de joelho grau ≥ 2 foi de 22% entre aqueles ≥ 39 anos de idade. Além disso, a prevalência total de OA de joelho sintomática/radiográfica foi de 9,6% para aqueles com idade também ≥ 39 anos. Com relação aos achados de epidemiologia econômica da osteoartrite, observa-se diferenças significativas entre pacientes com OA de joelho do México, Argentina e

Brasil. Os pacientes no México eram mais propensos a visitar um prestador de cuidados primários (37,6%, 21,4% e 23,6% dos pacientes no México, Argentina e Brasil, respectivamente) do que um reumatologista (16,1%, 41,0% e 11,9%, respectivamente), possivelmente devido à discrepância na cobertura do plano de saúde, onde 95%, 29% e 67% dos pacientes no México, Argentina e Brasil, respectivamente, não tinham acesso aos planos de saúde.

2.4. ETIOLOGIA

Existe uma pré-disposição de maior ocorrência da osteoartrite ao sexo feminino, ainda não muito compreendida. Considera-se que, na pós-menopausa, a deficiência relativa do hormônio estrogênio, um estimulador e controlador, pode estar correlacionada a perda de cartilagem, já que esse hormônio está vinculado à homeostasia do tecido (ARDEN; NEVITT, 2006). De modo geral, o declínio dos níveis de estrógeno e andrógeno abrem caminhos na defesa óssea contra o stress oxidativo e esse acúmulo de espécies reativas de oxigênio e seus produtos bloqueiam a via de sinalização Wnt responsável por regular processos no destino de células, migração e padrões celulares (CALLAWAY; JIANG, 2015; LIU et al., 2019; RHARASS; LUCAS, 2019).

Intervalos de referência específicos por sexo são essenciais, uma vez que a literatura aponta a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os sexos nos parâmetros hematológicos hemoglobina, hematócrito, número de plaquetas, volume plaquetário e eritrócitos. É descrito que homens apresentam um nível mais elevado de hemácias, hemoglobina e hematócrito do que as mulheres (KORAM et al., 2007; MENARD et al., 2003), diferença influenciada pelo hormônio androgênico na eritropoiese e perdas de sangue durante o período menstrual nas mulheres (TSEGAYE et al., 1999). Em contrapartida, as mulheres apresentam contagem plaquetária e de glóbulos brancos maiores em comparação aos homens (KORAM et al., 2007).

A contagem total de hemácias e leucócitos feita por um contador hematológico automatizado é uma etapa importante durante o preparo do plasma rico em plaquetas. O hemograma é realizado em duas etapas durante o processamento do PRP, sendo uma ferramenta responsável pela constância na produção de um PRP eficaz, à medida que estabelece comparações com a contagem total de células sanguíneas basal e dentro do plasma rico em plaquetas produzido. Segundo Dohan Ehrenfest e colaboradores (DOHAN EHRENFEST;

RASMUSSEN; ALBREKTSSON, 2009), o PRP puro, ou seja, terapeuticamente eficaz, é aquele pobre em leucócitos, com pouco ou resíduos de hemácias e contagem de plaquetas acima do nível basal. Além dessas características outro fator influenciador no preparo do plasma rico em plaquetas é a técnica de centrifugação. Já está bem descrito na literatura a eficiência da realização de dois tempos de centrifugação distintos durante o preparo do plasma rico em plaquetas, enquanto a realização de apenas uma etapa de centrifugação deixa na amostra resíduos, ou de forma total, leucócitos e hemácias.

Na literatura científica, foi encontrada evidência de que a idade pode influenciar os valores de hemoglobina, resultando em menores valores de referência em idosos em comparação com adultos, o que pode ser explicado por fatores da própria senescência celular, tais como: redução da reserva de progenitores hematopoiéticos, dos fatores de crescimento hematopoiéticos e da produção de eritropoietina. Destaca-se que os valores de RDW (Largura da distribuição das células vermelhas) também aumenta com a progressão da idade. O RDW consiste em um parâmetro laboratorial que mede a diferença de tamanho dos eritrócitos circulantes no sangue, sendo utilizado no diagnóstico diferencial de doenças hematológicas. A literatura aponta que os valores do RDW se elevam com a idade, sendo concebível que a anisocitose possa refletir o comprometimento de múltiplos sistemas fisiológicos relacionados ao processo de envelhecimento (MARTÍNEZ-VELILLA et al., 2012; PATEL et al., 2009). Salienta-se que, entre mulheres, não foram observadas diferenças entre adultas e idosas para RDW, sendo notado pequeno aumento entre homens na Pesquisa Nacional de Saúde do ano de 2019 (ROSENFELD et al., 2019).

Níveis crescentes de consumo de álcool estão associados à diminuição da ativação e agregação plaquetária em homens mais do que em mulheres e, respostas plaquetárias reduzidas à trombina e ao colágeno. Fumar limitado (três cigarros/dia) aumenta a agregação plaquetária. Sendo assim, reduzir ou eliminar o consumo de álcool e tabaco antes da preparação do PRP pode permitir que as plaquetas restabeleçam seu conteúdo normal de fator e propriedades de agregação.

Estudos relatam que fumantes exibem contagens mais altas de leucócitos (WBC) e neutrófilos comparado às pessoas não fumantes. Entre esse mesmo grupo, as mulheres exibem níveis mais altos de leucócitos, neutrófilos e plaquetas quando comparadas aos homens. A quercetina, um flavonóide presente em alta concentração em algumas bebidas alcólicas como o vinho, reduz o processo de ativação plaquetária. Portanto, antes da produção do PRP, a dieta

do paciente deve ser avaliada e ajustada adequadamente para que seja produzido um composto biológico com maior potencial de eficácia analgésica (BAIN, 1996; BELCH et al., 1984).

Comorbidades de base como a hipertensão arterial, é uma condição que induz as plaquetas a liberarem suas moléculas atuantes da regeneração tecidual no plasma sanguíneo, reduzindo o número de plaquetas disponíveis com seu conteúdo de moléculas bioativas normal. Frente a isso, antes da preparação do PRP, pode ser vantajoso reduzir a pressão sanguínea do paciente, mesmo que brevemente, permitindo assim que as plaquetas aumentem em número e recuperem seu conteúdo basal de fatores à favor da regeneração do tecido (AHMED et al., 1993).

Pacientes com diabetes mellitus têm evidências de hiper-reatividade plaquetária e aumento da ativação plaquetária basal. Isso resulta de uma combinação de fatores, incluindo os efeitos da insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, disfunção endotelial, estresse oxidativo e estado inflamatório (KAKOUIROS et al., 2011). Além disso, exibem níveis mais altos de VEGF no plasma como um mecanismo compensador do processo de isquemia visto em sua fisiopatologia. Esse excesso de VEGF circulante pode ser endocitado por plaquetas e megacariócitos, causando maior conteúdo de VEGF nas plaquetas diabéticas (KARINA et al., 2019).

Patologias inflamatórias são caracterizadas por uma fisiopatologia mediada supremamente por moléculas de cunho inflamatório. Esse perfil imunológico visto no paciente será também observado no plasma rico em plaquetas produzido, o que diminui sua eficácia analgésica por possuir maioritariamente citocinas e fatores de crescimento inflamatórios, os quais, por exemplo, alteram negativamente o fenótipo e a função de condrócitos e osteoblastos. Além disso, um PRP que seja rico em leucócitos apresentará concentração alta de IL-1 β , IL-6 e TNF- α e isso contribui diretamente para a degradação da cartilagem e aumento da produção de IL-6, que então enfatiza a síntese de osteoclasto provocando maior reabsorção óssea além da manutenção de uma inflamação de baixo grau persistente na articulação (NIEMANN et al., 2023).

O conteúdo plaquetário também é afetado por vários medicamentos e terapias medicamentosas, como inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), antiinflamatórios não esteroides, anti-histamínicos, antibióticos e antidepressivos tricíclicos. Essas drogas suprimem as funções plaquetárias normais, o conteúdo de fatores e sua capacidade de agregação. Apesar da falta de evidências científicas sobre interromper o uso desses medicamentos para melhor eficácia analgésica do PRP produzido e concentração de plaquetas,

estudos consideram suspender o uso antes da aplicação do concentrado, a partir do momento que medicamentos como aspirina e paracetamol, comumente usados no controle da dor, apresentam atividade inibitória na agregação plaquetária (KAO; ZHANG; VAP, 2022).

2.5. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Os principais métodos de diagnóstico da osteoartrite são a avaliação clínica pelo médico especialista, seguida de exames complementares de radiografia, e ressonância magnética (RM). A radiografia convencional é o método de imagem mais simples e barato para avaliação da osteoartrite do joelho. Entretanto, a avaliação da cartilagem articular neste exame faz-se através da medida do espaço articular existente fornecendo apenas uma estimativa indireta da espessura da cartilagem (ENGLUND et al., 2009). *Kellgren e Lawrence* em 1957 apresentaram uma escala para classificação radiológica de osteoartrite, que é utilizada como método de avaliação de pacientes bem como para uso em estudos clínicos e epidemiológicos (KELLGREN; LAWRENCE, 1957).

Embora as radiografias sejam rápidas e na maioria das vezes mais viáveis, as ressonâncias magnéticas têm a vantagem de poder visualizar todas as estruturas dentro de uma articulação com OA, permitindo uma avaliação detalhada das características morfológicas e de volume da cartilagem, melhorando assim a compreensão da associação entre mudança estrutural e sintomas clínicos, além de avaliar e acompanhar as mudanças dentro dessas estruturas ao longo do tempo. Esse exame ou método de diagnóstico têm sido a opção escolhida em pesquisas e foram desenvolvidos sistemas específicos de pontuação para quantificar a mudança patológica ao longo dos múltiplos compartimentos dentro de uma dada articulação para osteoartrite (PETERFY et al., 2004).

O método denominado *CaLS (Cartilage Lesion Score)*, uma técnica quantitativa de ressonância magnética é um sistema de pontuação reproduzível para lesões de cartilagem que permite uma avaliação da cartilagem do joelho em pacientes com OA, utilizando imagens de ressonância magnética convencional (ALIZAI et al., 2014). Provou ser útil para análise da degeneração da cartilagem e reparo desse tecido após intervenção cirúrgica no joelho, sendo mais acurado quando comparado com as taxas de detecção de sistemas semiquantitativos *WORMS* e *BLOKS* (BAUM et al., 2012). Também pode ser realizada de forma não invasiva sem a injeção de agentes de contraste e o software de pós-processamento está disponível em muitos sistemas comerciais de ressonância magnética.

A fisioterapia demonstra papel de destaque no tratamento da osteoartrite. Os objetivos gerais da reabilitação são aumentar e manter a função atual, além de evitar a deterioração articular. Programas de exercícios e / ou outras atividades físicas são recomendados para melhorar a dor e o status funcional. Já para os indivíduos que se encontram dentro do processo natural do envelhecimento, a massa muscular e a força física são diferentes dos indivíduos mais jovens, sendo necessário exercícios específicos para aumento da amplitude do movimento e flexibilidade, e para fortalecimento dos músculos do joelho (REGNAUX et al., 2015).

Fato que, combinar estratégias comportamentais destinadas à perda de peso é benéfico para o controle dos sintomas, melhora da função e redução da progressão da condição. Um estudo observou uma diminuição da degeneração da cartilagem do joelho entre os participantes que obtiveram uma perda de peso maior que 10%, além de uma melhoria significativa na dor e capacidade funcional (GERSING et al., 2016).

Com relação às recomendações farmacológicas, o uso de anti-inflamatórios não hormonais têm forte indicação no alívio da dor na osteoartrite. Infelizmente, os efeitos deletérios para os rins, bem como para os sistemas cardiovascular e gastrointestinal, fazem deles uma escolha mais arriscada em adultos acima dos 60 anos (SCARPIGNATO et al., 2015). Uma vertente que se muito discutida dentro dos consultórios de ortopedia são as injeções de glicocorticóides intra-articulares, as quais ainda não fornecem um desfecho regenerativo eficaz para esse caso clínico. Quando surgem os sinais de inflamação aguda e sinovite, as injeções de glicocorticóides intra-articulares podem aliviar muito rapidamente a dor e o derrame articular. Os pacientes podem necessitar de injeções repetidas, embora o intervalo seguro entre as injeções e a preparação ideal de esteroides ainda não tenha sido padronizado (DOUGLAS, 2012).

Além disso, várias formulações de nutracêuticos são comercializadas para o tratamento da dor no joelho. Os mais consumidos e mais conhecidos são os produtos de sulfato de glicosamina e condroitina. Estes dois compostos naturais são considerados como fármacos de ação lenta sintomática para a osteoartrite. Embora não há evidência clara de que esses compostos são eficazes na redução e progressão da osteoartrite, em alguns casos, podem ajudar a melhorar a dor (CLEGG et al., 2006; HERRERO-BEAUMONT et al., 2007; SINGH et al., 2015).

A cirurgia é indicada e deve ser considerada quando o paciente for refratário ao tratamento conservador por um período razoável (pelo menos três meses), e a qualidade de vida estiver notavelmente comprometida. Existe uma variedade de intervenções cirúrgicas a ser

escolhida a depender do grau da degeneração, da condição geral do paciente e da preferência do cirurgião ortopédico. Nos casos da osteoartrite de joelho em fase avançada, ou seja, em escala de *Kellgren and Lawrence* grau 4, a artroplastia total do joelho (ATJ) é atualmente a única opção para resolver a dor e melhorar a função de forma duradoura (CAMANHO, 2001).

Desta forma, o tratamento que tenha como preditivo um objetivo regenerativo, que atue diretamente nas vias de sinalização inflamatória, envolvendo uma solução biológica autóloga têm destaque frente às opções disponíveis. Frente ao exposto, destaca-se o plasma rico em plaquetas, um bioproduto autólogo obtido através da coleta de sangue periférico, composto por níveis suprafisiológicos de plaquetas, as quais liberam fatores de crescimento e citocinas que irão atuar através de vias metabólicas celulares no processo de reparo da lesão.

2.6. PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP)

O conceito e a descrição do concentrado de plaquetas foram abordados inicialmente na área da hematologia, quando em meados do ano de 1970 os médicos da área utilizaram o termo “plasma rico em plaquetas (PRP)” para descrever um plasma com uma concentração de plaquetas acima dos níveis encontrados no sangue periférico, o qual foi utilizado inicialmente como um produto de transfusão para tratar pacientes com trombocitopenia, patologia caracterizada pela síntese reduzida de plaquetas produzidas pela medula óssea, aumentando o risco de hemorragia (ALVES; GRIMALT, 2018; GRIMALT; ALVES, 2016).

Dez anos depois, o PRP começou a ser utilizado na cirurgia oral e maxilofacial, agora como “Plasma rico em Fibrina (PRF)”, também um concentrado de plaquetas, divergindo do PRP através da configuração da matriz de fibrina presente, o que diferencia a cinética biológica dos dois produtos. Ambos possuem quantidades significativas de fatores de crescimento e citocinas, os quais são distribuídos de forma diferentes nos dois produtos, enquanto essas moléculas estão presentes dentro dos alfa grânulos das plaquetas no PRP, estas se encontram “presas” nas redes de fibrina e no exsudato do PRF. Este último têm maior aplicação como um biomaterial adesivo coadjuvante de *scaffolds* terapêuticos para auxílio no processo de cicatrização da lesão (DOHAN; CHOUKROUN; DISS, 2006).

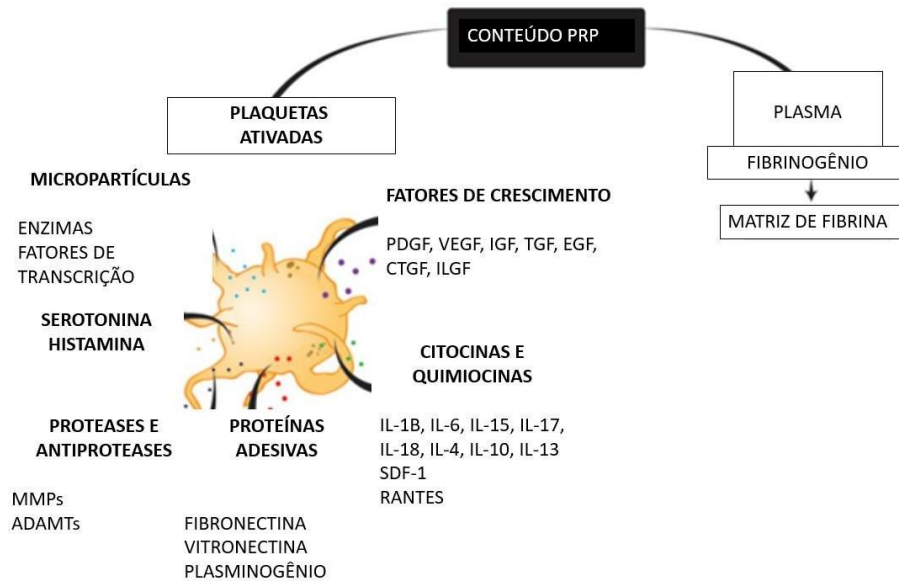
Devido às suas características de agregação e ativação celular, e por interferir no processo de regeneração do tecido, o uso do plasma rico em plaquetas dispersou para outras áreas médicas como dermatologia, cirurgia cardíaca, oftalmologia, cirurgia plástica e lesões musculoesqueléticas, esta última ganhando expressiva notoriedade por conta da mídia, já que

esse bioproduto começou a ser bastante utilizado para tratar lesões de atletas decorrente de esportes (LYNCH; BASHIR, 2016). Torna-se um tratamento bastante interessante para lesões sem um desfecho clínico eficiente, já sido tratadas anteriormente com outras opções terapêuticas ou não, visto que possui propriedades mitogênicas, angiogênicas e quimiotáticas.

A plaqueta contém três tipos de grânulos secretórios essenciais para suas funções, são eles: grânulos densos, alfa grânulos e lisossomos. Os grânulos densos possuem adenosina trifosfato (ATP), cálcio e serotonina, os lisossomos carregam enzimas hidrolíticas e os alfa grânulos, os mais numerosos, possuem em seu interior os fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas atuantes no processo de regeneração tecidual. O plasma rico em plaquetas não só possui uma alta concentração de plaquetas como também os fatores de coagulação presentes nos alfa grânulos das mesmas, sendo eles fibrinogênio, fator V, fator VIII e fator plaquetário 4 (WALSH, 1981), fatores de crescimento, quimiocinas e citocinas as quais se ligam aos receptores de membrana presentes nas células circulantes locais, por exemplo os osteoblastos, osteoclastos e sinoviócitos, iniciando assim o processo de regeneração do tecido local a partir dessas interações (ANITUA et al., 2004).

Além dos componentes citados acima, o plasma rico em plaquetas detém proteínas adesivas como fibronectina, vitronectina e plasminogênio, proteases e antiproteases como metaloproteinases de matriz e desintegrina e metaloproteinase com perfil semelhante à trombospondina (ADAMTs). Essas moléculas são essenciais para processos de angiogênese e migração celular, e, moléculas como adenosina, serotonina, histamina e cálcio, apresentam propriedades antiinflamatórias, proliferação celular, aumento da permeabilidade de capilares e ativação de macrófagos, diferenciação de queratinócitos e migração de células da epiderme, respectivamente. Micropartículas como enzimas e fatores de transcrição estão presentes, além das moléculas como histamina e serotonina mediadores químicos importantes durante processo de inflamação com propriedades vasoativas. (Figura 5) (WROBLEWSKI; MEJIA; WRIGHT, 2010).

Figura 5 - Conteúdo celular do plasma rico em plaquetas.



Fonte: adaptado de Antoine Turzi, 2018. O conteúdo do plasma rico em plaquetas é múltiplo e atende às diferentes vias de sinalização celular necessárias para regeneração do tecido através das moléculas presentes nos alfa-grânulos das plaquetas. Ao entrar em contato com o tecido humano, estas se ativam e liberam fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas, proteínas adesivas, proteases e antiproteases e micropartículas. Além do componente básico do plasma, o fibrinogênio que compõe a nova matriz de fibrina da lesão tecidual. Interleucina (IL), Fator-1 Derivado de Células Estromais (SDF-1), Regulado após a ativação, células T normais expressas e presumivelmente secretadas (RANTES), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), fator transformador de crescimento (TGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF), fator de crescimento semelhante à insulina (ILGF), Metaloproteinases (MMPs), desintegrina e metaloproteinase com perfil semelhantes à trombospondina (ADAMTs).

2.7. MOLÉCULAS BIOATIVAS PRESENTES NO PLASMA RICO EM PLAQUETAS

A presença da quimiocina Fator-1 Derivado de Células Estromais (SDF-1) dentro do PRP é necessária para a diferenciação osteogênica induzida pela proteína morfogenética óssea 2 (BMP2) de linhas celulares multipotentes e recruta ativamente novos progenitores para regiões de formação óssea, além de aumentar a proliferação e diferenciação de progenitores preexistentes nas superfícies ósseas (CHEN; CASTILLO; JACOBS, 2013). Já a quimiocina RANTES (Regulado após a ativação, células T normais expressas e presumivelmente secretadas) desempenha papel importante no recrutamento de monócitos e células endoteliais, estimula a migração de osteoblastos para regiões de reabsorção do osso na tentativa de compensar os efeitos deletérios dos osteoclastos e promove a supressão da apoptose dos osteoblastos (LECHNER; RUDI; BAEHR, 2018).

A IL-1 β é considerada uma citocina protagonista na patogênese da OA com níveis elevados no fluido sinovial, cartilagem e osso subcondral, e têm sua síntese mediada por condrócitos, osteoblastos, células da membrana sinovial e células mononucleares (FARAHAT et al., 1993; MELCHIORRI et al., 1998; SZEKANECZ; KOCH, 2000). Possui dois receptores de membrana principais nos condrócitos e sinoviócitos semelhantes a fibroblastos (células de origem mesenquimal que fornece proteínas específicas para articulações, como a lubricina e moléculas de adesão celular), IL-1R1 e IL-2R2 que são disputados pelo antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1Ra) o qual ao formar esses complexos não induz nenhuma resposta intracelular e bloqueia as conexões com a IL-1 β afetando suas atividades (CARON et al., 1996; PALMER et al., 2002).

Nota-se as ações da IL-1 β através da produção de espécies reativas de oxigênio geradoras de peróxidos e radicais hidroxilados que danificam de forma direta o tecido. Além disso, interfere no metabolismo das células locais, principalmente os condrócitos que sofrem desvios na produção de componentes da matriz extracelular como colágeno tipo 2 e *aggrecan*, através de processos como a proteólise realizada de forma acentuada por metaloproteinases e pela família ADAMTs, produtos inflamatórios gerados nesse nicho também pelas células locais. Esses condrócitos afetados pela IL-1 β entram em processo de senescência celular mais rapidamente, gerando muita apoptose e prejudicando o processo de reparo da cartilagem articular (KOSHY et al., 2002; VERMA; DALAL, 2011). Essa interleucina têm uma característica de produção autócrina sob as células da articulação, permitindo e estimulando a produção de outras citocinas e quimiocinas, como TNF-alfa, IL-6, IL-8 e CCL5 (quimiocina ligante 5 CC).

Naturalmente formada como uma proteína homotrimérica transmembrana tipo II (mTNF α), o fator de necrose tumoral alfa será secretado e assim possuir sua forma livre (TNF α) no tecido com auxílio da metaloproteinase TACE/ADAM17 (IDRISS; NAISMITH, 2000; KRIEGLER et al., 1988; TANG; HUNG; KLOSTERGAARD, 1996). Além de ser produzido por condrócitos, osteoblastos e sinoviócitos, possui dois receptores de membrana na maioria das células nucleadas, TNF-R1 e TNF-R2 e exibe grande concentração no fluido e membrana sinovial, cartilagem articular e osso subcondral na patogênese da osteoartrite, assim como a IL-1 β (BELDI et al., 2020). O TNF-R1 recruta o complexo I de sinalização celular, onde os produtos finais sintetizados por condrócitos ativos, por exemplo, MMPs 1, 3 e 13, IL-6, IL-8, VEGF e PGE2 estimulando a produção de outras citocinas do mesmo nicho inflamatório e proteínas, como TRAF2, que previnem a apoptose celular, nesse caso sendo prejudicial ao

tecido ao armazenar células senescentes (HAAS et al., 2009). O complexo II recrutado pelo TNF-R2 é acompanhado pelo processo de endocitose do receptor levando a desintegração da célula (Micheau et al., 2003). Interessante destacar que o polimorfismo encontrado no gene M196R, que codifica a proteína receptora TNF-R2 pode preordenar o desenvolvimento da osteoartrite, à medida que aumenta o número de proteínas receptoras na superfície dos condrócitos, levando a distúrbios nas suas funções, como síntese de proteoglicanos, colágeno tipo 2, e diminuição da produção de ATP, além de gerar uma desordem na migração de células progenitoras de condrócitos afetando possibilidade de regeneração para a cartilagem (LÓPEZ-ARMADA et al., 2006).

A IL-6 é uma glicoproteína composta por 184 resíduos de aminoácidos interconectados, produzida na cartilagem em resposta às ações da IL-1 β e TNF α , através dos condrócitos, osteoblastos e macrófagos. Possui dois receptores celulares, forma de membrana mIL-6R e forma solúvel sIL-6R os quais são formados pelas metaloproteinases ou através do processo de *splicing* alternativo (processo pelo qual os éxons de um transcrito primário são ligados de diferentes maneiras durante o processamento do RNA, levando à síntese de proteínas distintas) (VILLAGRA, 2009). A IL-6 é uma citocina chave na patogênese da osteoartrite com relação às mudanças que ocorrem no osso subcondral, ao passo que promove a síntese de osteoclastos interferindo então no processo de reabsorção óssea, enquanto age em sinergia com outras citocinas inflamatórias, estimulando a diminuição da síntese de colágeno tipo 2 e aumento da produção de enzimas degradantes (ex: ADMTs) pelas metaloproteinases, principalmente através dos osteoblastos. Com todos esses efeitos, é uma citocina que está diretamente ligada com a intensidade das lesões apresentadas nos exames de radiografia, levando até a formação dos osteófitos, vistos nesse exame de imagem (DE HOOGE et al., 2005; LIU et al., 2006).

Já a IL-15 é uma citocina já bem estabelecida na patogênese de doenças reumatóides, estimulatórias na secreção de MMPs e, de forma, mais específica, na osteoartrite exibe alta concentração no fluido sinovial nos estágios iniciais da condição. Assim como a IL-6, a presença exacerbada dessa citocina no soro de pacientes com OA está diretamente ligada com a severidade da lesão apresentada no raio-x, assim como a sensação de dor conferida pelo paciente (SUN et al., 2013).

A IL-17 é uma glicoproteína produzida por células TCD4+ estimuladas e mastócitos que se infiltram na membrana sinovial e em toda a articulação através dos vasos sanguíneos. Afeta principalmente condrócitos na síntese de proteoglicanos e produção de MMPs e sinoviócitos semelhantes à fibroblastos, que exibem em sua superfície o receptor IL-17R (HONORATI et

al., 2006). Explica-se aqui o processo de hipertrofia sofrido pela articulação a partir do momento que a IL-17 estimula de forma excessiva a formação de novos vasos sanguíneos através do fator de crescimento endotelial vascular sintetizado pelos condrócitos e sinoviócitos. O nível de IL-17 medido no soro e no líquido sinovial de pacientes com osteoartrite é elevado e mostra uma correlação positiva com a imagem radiográfica (CHEN et al., 2014).

Após a ativação da proteinase 3 ou Caspase 1, a IL-18 torna-se biologicamente ativa e a cartilagem articular com osteoartrite exibe níveis elevados dessa molécula, colaborando de forma aguda para a produção dessa glicoproteína. Sua produção na cartilagem articular é mediada por condrócitos, osteoblastos, sinoviócitos e macrófagos que possuem o receptor IL-18R α (OLEE et al., 1999). De forma específica, essa citocina promove alterações morfológicas nos condrócitos levando à sua apoptose, além de inibir a síntese de proteoglicanos, *aggrecan*, colágeno tipo 2 e incentiva a produção de MMP-1, MMP-3 e MMP-13 (INOUE et al., 2008; JOHN et al., 2007; JOOSTEN et al., 2004). Assim como as citocinas inflamatórias acima descritas, a concentração de IL-18 no fluido sinovial, cartilagem e soro mostra uma correlação positiva com a severidade da osteoartrite vista em exames radiográficos.

Com relação às atividades das citocinas antiinflamatórias, três se destacam na fisiopatologia da osteoartrite, são elas: IL-4, IL-10 e IL-13. A interleucina 4 é uma proteína composta por 129 aminoácidos e possui atividade biológica mediada através da formação de dois complexos com seus respectivos receptores celulares, os quais sofrem processo de dimerização, ou seja, associação de dois domínios intracelulares levando ao processo de fosforilação mútuo. O complexo I é formado entre os receptores IL-4R α e IL-2R γ c, enquanto o complexo II constituído por IL-4R α e IL-13R α 1 onde a transdução de sinal intracelular do complexo I ocorre através das vias de sinalização IL-4R α /JAK1/STAT3/STAT6 (BHATTACHARJEE et al., 2013; JIANG; HARRIS; ROTHMAN, 2000). Durante a patogênese da osteoartrite a produção da IL-4 é mediada por linfócitos Th2 infiltrados na sinóvia através dos vasos sanguíneos, apresentando-se em altas concentrações no fluido sinovial e, no soro do paciente a presença do receptor na sua forma solúvel IL-4R α (sIL-4R) (ISHII et al., 2002; SILVESTRI et al., 2006). Apesar dos condrócitos possuírem uma baixa suscetibilidade aos efeitos da interleucina 4, esta possui ação de proteção à cartilagem articular, com efeito inibitório na produção de degradantes da matriz extracelular e, principalmente, na redução de produtos inflamatórios como PGE2 e espécies reativas de oxigênio, à medida que reduz a expressão de citocinas inflamatórias, como por exemplo TNF α através da intermediação na expressão dos seus receptores TNF-R1 e TNF-R2 (ALAAEDDINE et al., 1999).

Responsável pela inibição da produção de MMPs através da síntese do inibidor tecidual de metaloproteinases-1 (TIMP-1), a interleucina 10 possui o receptor celular IL-10R composto por duas subunidades, IL-10R1 e IL-10R2 e utiliza as vias de sinalização SMAD1/SMAD5/SMAD8 e ERK1/2 MAPK para induzir a expressão de genes das proteínas morfogenéticas ósseas 2 e 6, importantes no processo de diferenciação e proliferação de células mesenquimais em condrócitos (UMULIS; O'CONNOR; BLAIR, 2009). Assim como a IL-4, a interleucina 10 previne a apoptose de condrócitos e sinoviócitos semelhantes à fibroblastos com a síntese da forma antagonista IL-1Ra da citocina inflamatória IL-1 β . A IL-10 reduz o efeito do TNF α em fibroblastos sinoviais através da diminuição significativa da secreção de PGE2, COX-2 e PLA2 e diminuição da expressão de seus receptores celulares.

Interessante destacar a associação da prática de atividade física com a produção de citocinas antiinflamatórias; não se sabe ainda qual o mecanismo certo, mas, acredita-se que devido à grande pressão intrarticular sofrida pela articulação durante a prática do exercício físico, será um meio indutivo de secreção celular no tecido desse perfil de citocinas (ANGELE et al., 2003; MIZUNO et al., 2002).

A interleucina 13 possui ação parecida com a interleucina 4 por dividirem a mesma cadeia de receptor IL-4R α , além do IL-13R α 1 para criar o complexo 2, o qual irá sustentar as vias de sinalização IL-4R α /JAK2/STAT3 e IL-13R α 1/TYK2/STAT1/STAT6 (BHATTACHARJEE et al., 2013). Atua principalmente nos fibroblastos vistos na sinóvia, impedindo que criem ligação com receptor da IL-1 β com a produção de mRNA do antagonista IL-1Ra, fazendo com que esses fibroblastos exibam propriedades similares aos osteoblastos, além de exibir efeitos inibitórios na síntese de moléculas inflamatórias como TNF α e MMP-3 (ONOE et al., 1996; YEH et al., 1995). De forma mais específica, a IL-13 diminui a concentração nuclear de fatores transcritos para a síntese de COX-2 o que leva à diminuição da síntese de PGE2.

Com relação aos fatores de crescimento, aqueles mais característicos à regeneração óssea e vascular são eles: fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) atuantes nos processos de angiogênese, mitogênese e ativação de macrófagos, fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) principal componente da formação de novos vasos sanguíneos, fator transformador de crescimento (TGF) participante da regeneração óssea e mediador da inflamação, fator de crescimento epidérmico (EGF) responsável pela proliferação e diferenciação celular, fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) promotor da angiogênese, adesão plaquetária e formação de tecido conectivo fibroso, etapa importante da

reparação tecidual e fator de crescimento semelhante à insulina (ILGF) que estimula a síntese proteica para formação óssea além de ser um fator quimiotático para os fibroblastos, os quais estabelecem conexão com os receptores de membrana presente nos osteoblastos, fibroblastos, células epiteliais e endoteliais (Figura 6) (SEBBAGH et al., 2023).

De forma geral, quando o plasma rico em plaquetas entra em contato com o tecido lesionado, essas plaquetas são ativadas através dos capilares e liberam do interior dos seus alfa grânulos todos os componentes acima retratados e com o fluxo dessas moléculas inicia assim o processo de regeneração do tecido a partir das suas interações célula-célula.

Figura 6 - Plaquetas, alfa grânulos e principais fatores de crescimento atuantes no processo regenerativo de um tecido.



Fonte: adaptada de Sebbagh, 2023. Representação de plaquetas e moléculas atuantes da regeneração tecidual presentes no interior dos alfa grânulos componentes das plaquetas. Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), fator transformador de crescimento (TGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF), fator de crescimento semelhante à insulina (ILGF).

É importante enfatizar que o plasma rico em plaquetas produzido seguirá a linha de perfil imunológico do paciente, de modo que a composição do PRP faz jus à saúde das células do paciente (NIEMANN et al., 2023). Além da idade ser um fator importante, existem outras condições que também interferem na qualidade do concentrado plaquetário no que diz respeito à concentração das plaquetas, sendo as comorbidades de base como hipertensão arterial e

diabetes *mellitus*, consumo de anti-inflamatórios não esteróides (NSAIDs), como ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, aspirina e uso do acetaminofeno mais comum, o paracetamol, presença de condições osteoarticulares e/ou musculoesqueléticas inflamatórias (tendinite, fibromialgia e artrite reumatóide) e hábitos de vida do paciente como tabagismo e etilismo.

3. JUSTIFICATIVA

A osteoartrite é uma condição predominante a partir dos idosos jovens (entre 60 e 70 anos) e envolve um processo inflamatório muito custoso para o indivíduo, gerando muita dor no local, afetando sua qualidade de vida, tirando-o da rotina da sociedade. Esse estudo traz uma análise do perfil de pacientes atendidos segundo suas características sociodemográficas e clínicas, além de abordar uma solução biológica terapêutica minimamente invasiva e de baixo custo com resultados significativos, investigando o plasma rico em plaquetas. Trata-se de uma solução biológica e autóloga que possibilita a menor intervenção cirúrgica para o indivíduo ao mesmo tempo que seja de baixo custo econômico para as partes envolvidas. Ademais, os resultados desse projeto servirão também como base e/ou como insights para futuros ensaios clínicos.

4. OBJETIVOS

4.1. GERAL

Relatar características clínicas que exibam probabilidade de interferir na qualidade terapêutica do plasma rico em plaquetas produzido.

4.2. ESPECÍFICOS

Explorar variáveis sociodemográficas a partir dos serviços médicos de atendimento ao público;

Destacar variáveis clínicas que possam interferir na concentração numérica de plaquetas do plasma rico em plaquetas;

Analisar série eritrocitária e leucocitária dos hemogramas de sangue total e plasma rico em plaquetas.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. RESPALDO ÉTICO DA PESQUISA

Previamente à coleta de dados, foi apresentado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para os participantes da pesquisa para explicação da mesma e tirada de eventuais dúvidas. Este estudo foi conduzido no Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas (DCEEC) do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES-UFBA) de acordo com o parecer consubstanciado da Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) 3.460.241 e de acordo com o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 13790619.6.0000.0049.

5.2. DELINEAMENTO DA PESQUISA

Trata-se de um estudo experimental com componentes qualitativos e quantitativos, no qual foram coletados dados sociodemográficos e clínicos durante o período de 2021 e 2022 no serviço de ortopedia do Ambulatório Professor Francisco Magalhães Neto situado no Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos e no serviço de exames imunológicos do Laboratório de Imunologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Os critérios de inclusão da pesquisa são: pacientes atendidos no setor da ortopedia e especialidade de joelho do Ambulatório Professor Francisco Magalhães Neto do Hospital Universitário Professor Edgard Santos com osteoartrite inicial (*Kellgren-Lawrence* 2 e 3) do joelho na radiografia em uma ou mais regiões do joelho (côndilo femoral medial / lateral ou platô tibial) foram convidados a participar do estudo. Como critérios de inclusão foram considerados dor moderada a grave há no mínimo 6 meses, não responsiva a pelo menos duas terapias convencionais (injeções locais de esteroides, infiltrações, viscosuplementação, drogas antiinflamatórias não-esteroidais, fisioterapia, acupuntura, modificações no estilo de vida), ausência de fratura prévia e ausência de cirurgia anterior no joelho.

Como critérios de exclusão do estudo têm-se: Indivíduos com perda da função da articulação (OA secundária); Portadores de doenças autoimunes ou insuficiência renal dialítica; Indivíduos que apresentavam IMC maior que 35; Indivíduos submetidos a qualquer tratamento com injeções intra-articulares no joelho nos últimos 3 meses; Indivíduos com desvio importante do alinhamento mecânico dos membros inferiores (maior do que 8 graus); Indivíduos com lesões ligamentares do joelho observadas na ressonância magnética; Indivíduos com

antecedente de cirurgia no joelho; Indivíduos que apresentavam classificação radiográfica de osteoartrite Kellgren-Lawrence superior ao grau 3.

5.3. COLETA DOS DADOS CLÍNICOS

Os participantes do estudo foram convidados a compor a amostra do estudo durante a consulta clínica no ambulatório Magalhães Neto, no serviço de ortopedia na especialidade de joelho e na fila de espera para coleta de exames laboratoriais de análises clínicas do Instituto de Ciências da Saúde, momento no qual os dados sociodemográficos e clínicos foram coletados pela autora do trabalho.

Após, realizou-se a coleta de sangue periférico em sala reservada para pequenos procedimentos. Foram utilizados quatro (04) tubos da tampa amarela com anticoagulante ACD (citrato ácido dextrose) com volume de 8,5 ml e um (01) tubo com anticoagulante EDTA (ácido etilendiamino tetra-acético) com volume de 2 ml. Após a coleta do sangue periférico a amostra passou pelo processo de centrifugação e comparação do número de plaquetas entre o PRP produzido e a amostra de sangue basal através do hemocitômetro SYSMEX XN-1000. Ao final, as amostras de PRP foram armazenadas no freezer -80° graus *celsius*, situado no anexo 1 do laboratório de Imunologia do ICS.

5.4. VARIÁVEIS CLÍNICAS

Para a obtenção do concentrado de plaquetas adotou-se a metodologia de Amable e colaboradores (2013). Foi utilizada a centrífuga Excelsa i 2206 da empresa FANEM para os processos de centrifugação. Após a primeira centrifugação com RPM (rotações por minuto) de 1.400 durante 5 minutos, foi retirada toda a porção do plasma dos 4 tubos de ACD totalizando 4 a 4,5 ml de plasma e divididos em 2 tubos sem aditivos de 9 ml. Posteriormente, na segunda centrifugação com RPM de 2.000 durante 10 minutos para concentração das plaquetas no fundo do tubo, formou-se o *pellet*, do qual foram retirados 3 ml de plasma pobre em plaquetas (PPP) restando 1,5 ml de plasma rico em plaquetas em cada tubo. Neste momento foi separado 1ml da amostra e o restante armazenados em um único *ependorf* e identificado.

Após esses processos, o 1ml da amostra separado foi processado no hemocitômetro juntamente com a amostra de sangue total de EDTA coletada no início do procedimento para comparação dos números de plaquetas basal e final.

As variáveis independentes foram grupo (1-presença da osteoartrite; 2-sem presença da osteoartrite), sexo (1-masculino; 2-feminino), idade (1-menor 60 anos; 2-maior 60 anos), tabagista (1-sim; 2-não), consumo de álcool (1-sim; 2-não), frequência do consumo de antiinflamatórios não esteróides (AINEs) (1-diário; 2-eventualmente; 3-não toma), presença de diabetes autoreferida (1-sim; 2-não), presença de hipertensão autoreferida (1-sim; 2-não), presença de condições osteoarticular e/ou musculoesquelética (1-sim; 2-não).

5.5. DELINEAMENTO DA AMOSTRA

A amostra é não probabilística, por conveniência composta por 33 pacientes acompanhados no serviço de ortopedia do Ambulatório Professor Francisco Magalhães Neto, situado no Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos e acompanhados no serviço de exames imunológicos do Laboratório de Imunologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

5.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Consideramos as variáveis $D = (PRL_1 - PRL_0)/1000$ e $PRL = PRL_1/1000$, que representam a diferença (D) entre as plaquetas do sangue total (PRL_0) e as plaquetas do PRP (PRL_1). No segundo momento as plaquetas do PRP (PRL_1) divididas por 1.000 para averiguar a concentração numérica das plaquetas no plasma rico em plaquetas (PRL_1).

Os modelos lineares generalizados (MLG's) são caracterizados como uma classe de distribuições de variáveis aleatórias discretas e contínuas, tais como, as distribuições Poisson, Binomial, Normal, Gama, entre outras. Os MLG's têm como objetivo estudar a relação de uma variável de interesse (resposta, dependente) com um conjunto de variáveis independentes (covariáveis) consideradas como fixas. Neste trabalho em particular, consideramos estudar a relação da variável D e PRL com as variáveis: $X_1 =$ grupo (1-presença da osteoartrite; 0-sem presença da osteoartrite); $X_2 =$ sexo (1-masculino; 0-feminino); $X_3 =$ idade (1-menor 60 anos; 0-maior 60 anos); $X_4 =$ tabagista (1-sim; 0-não); $X_5 =$ consumo de álcool (1-sim; 0-não); $X_6 =$ frequência do consumo de antiinflamatórios não esteróides (AINEs) (1-diário; 2-eventualmente; 3-não toma); $X_7 =$ presença de diabetes autoreferida (1-sim; 0-não); $X_8 =$ presença de hipertensão autoreferida (1-sim; 0-não); $X_9 =$ presença de condições osteoarticular e/ou musculoesquelética (1-sim; 0-não).

Ambas variáveis, D e PRL , são consideradas como variáveis discretas, isto é, pode assumir qualquer valor do conjunto dos números naturais incluído o zero. Um modelo estatístico adequado para estudar a relação acima é a distribuição Poisson com média μ , com estrutura sistemática da forma:

$$\mu_i = \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 X_6 + \beta_7 X_7 + \beta_8 X_8 + \beta_9 X_9)$$

sendo β_0, \dots, β_9 parâmetros desconhecidos a serem estimados. A estimação dos parâmetros desconhecidos é encontrada utilizando a linguagem de programação R de acesso gratuito. Na linguagem de programação R, utiliza-se a função $glm(.)$ sobre a suposição de que a variável resposta segue uma distribuição Poisson.

Testar hipóteses são procedimentos comuns na inferência estatística. Neste trabalho de dissertação, temos como interesse testar a hipótese $H: D = 0$ (conhecida como hipótese nula) contra $A: D \neq 0$ (uma hipótese alternativa). Na prática, deseja-se verificar se há alguma diferença significativa do PRL_1 com respeito ao PRL_0 . Utilizamos o nível descritivo (valor-p, p-value) para tomar a decisão de rejeitar ou não a hipótese nula a um nível de significância de 1%.

6. RESULTADOS

Participaram do estudo 33 indivíduos sendo 2 excluídos por não possuírem contagem final de plaquetas no PRP, e 2 excluídos por apresentarem contagem basal de plaquetas maior que visto no PRP, totalizando 29 indivíduos.

A amostra foi constituída, com maior frequência, por indivíduos do sexo feminino (58,06%), com idade igual ou maior que 60 anos (51,61%) e da cor parda (61,29%). A maioria dos indivíduos (48,39%) possui o ensino médio completo e, 45,16% já se encontram aposentados (Tabela 1).

Tabela 1 - Características sociodemográficas da amostra do estudo

Variáveis	n	%
Idade em anos (Média ± DP) 58,19 ± 13,42		
Sexo		
Masculino	12	41,37
Feminino	17	58,62
Idade		
=/ > 60 anos	15	51,72
< 60 anos	14	48,27
Cor		
Parda	16	58,07
Branca	6	19,35
Negra	6	19,35
Amarela	1	3,23
Escolaridade		
Escola Primária completa	7	24,13
Escola Primária incompleta	5	17,24
Ensino Médio completo	14	48,27
Ensino Superior incompleto	1	3,44
Pós-graduação	2	6,89
Ocupação		
Empregado	9	31,06
Desempregado	2	6,89
Aposentado	15	51,72
Trabalhadora do lar	1	3,44
Estudante	2	6,89
Total	29	100

Com base na distribuição dos participantes segundo os bairros de moradia, contabilizando 22 bairros diferentes de Salvador, observa-se que, os serviços médicos de atendimento ao público utilizados pelos indivíduos do estudo é caracterizado por ser um atendimento amplo e diversificado (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos participantes do estudo segundo bairros de residência da cidade de Salvador.

Bairros de Salvador	Número de residentes	%
Costa Azul	2	6,90
Lobato	1	3,44
Arraial do Retiro	1	3,44
Mata Escura	1	3,44
Paripe	2	6,90
Pirajá	1	3,44
Itacaranha	1	3,44
Cabula	1	3,44
Sussuarana	1	3,44
Fazenda Grande do Retiro	1	3,44
Rio Sena	1	3,44
Calabar	1	3,44
Cajazeiras	4	13,80
Santa Cruz	1	3,44
Candeias	(Região Metropolitana)	3,44
Metropolitana)		1
Baixa de Quintas	1	3,44
Liberdade	1	3,44
Plataforma	1	3,44
Pernambués	1	3,44
Itapuã	2	6,90
Acupe de Brotas	1	3,44
Mussurunga	1	3,44
Machado	1	3,44
Total	29	100

Com relação às características gerais da produção do plasma rico em plaquetas, é importante o concentrado possuir mais de um milhão de plaquetas inseridas, como mostra o Quadro 1, para que elas possam, de fato, ao liberar as moléculas regenerativas pelos diferentes grânulos presentes nas plaquetas, trazer para o paciente auxílio efetivo na regeneração tecidual. Arelado ao número de plaquetas, manteve-se também uma alta concentração do volume plaquetário médio (MPV) verberando com a média de plaquetas encontrada. Pode-se observar também que o PRP produzido manteve uma média total de leucócitos próximos ao nível basal encontrando em um adulto (varia entre 5×10^3 e 10×10^3 células/microlitro), além disso houve também redução significativa da concentração de eritrócitos, o que é esperado, indicando que houve uma boa separação dos elementos celulares, deixando maior concentração de plaquetas

no produto. Observa-se uma concentração significativa de linfócitos, os quais beneficiam a cicatrização da lesão através dos seus efeitos na modulação da inflamação, remodelação e reparo tecidual e exibição fenotípica de macrófagos.

O plasma rico em plaquetas produzido com tubo contendo anticoagulante ácido citrato dextrose mantém a morfologia (tamanho) normal das plaquetas e funcionalidade (ativação e retenção de fatores de crescimento) após os dois processos de centrifugação, parâmetros importantes para liberação dos mediadores celulares com qualidade, permitindo uma concentração plaquetária maior em comparação à apenas um tempo de centrifugação. No primeiro momento, é necessário utilizar uma velocidade de centrifugação mais branda para separar os eritrócitos do plasma, sendo possível visualizar três camadas distintas no tubo, o plasma sobrenadante, o “*buffy coat*” contendo também as plaquetas e no final do tubo as hemácias. No segundo momento a velocidade de centrifugação é mais incisiva para separar as plaquetas e os leucócitos, delimitando o PRP do sobrenadante plasma pobre em plaquetas (MACHADO et al., 2022).

Quadro 1 - Características gerais da produção do plasma rico em plaquetas. Dados conferidos em média.

Número de plaquetas (cél./uL)	Leucócitos x10³ (cél./uL)	Eritrócitos x10⁶ (cél./uL)	Volume plaquetário médio (MPV) (fL)	Número de linfócitos x10³ (PRP %) (cél./uL)
1.639.774	5.94	0.28	9.61	68.50
Número de centrifugações	Rotações por minuto (RPM)	Anticoagulante		
2	1.400 2.000	Ácido citrato dextrose (ACD)		

Tabela 3 - Comparação entre as variáveis do hemograma do sangue basal e do plasma rico em plaquetas.

	SANGUE TOTAL		PLASMA RICO EM PLAQUETAS		P-value
	Média ± DP	Variação	Média ± DP	Variação	
Plaquetas x10 ⁴ /μl	22.11 ± 8.31	36 - 3.30	174.36 ± 101.68	413.90 - 25.20	<0.001
Hemácias x10 ⁶ /μl	4.70 ± 0.60	6.30 - 3.86	0.29 ± 0.21	0.82 - 0.03	<0.001
Hematócrito	41.29 ± 3.35	48.10 - 33.90	1.88 ± 1.54	5.70 - 0.20	<0.001
Leucócitos	6.29 ± 1.68	9.50 - 1.84	5.92 ± 5.43	20.48 - 0.54	0.68
Neutrófilos	52.32 ± 14.90	78 - 0	6.36 ± 8.25	31.7 - 0	<0.001
Linfócitos	32.64 ± 11.45	59.90 - 0	69.28 ± 24.29	92.30 - 0	<0.001
Eosinófilos	2.89 ± 2.53	12.9 - 0	0.02 ± 0.05	0.20 - 0	<0.001
Basófilos	0.57 ± 0.32	1.30 - 0	0.27 ± 0.31	1 - 0	<0.001
Monócitos	6.82 ± 2.92	15.80 - 0	14.61 ± 12.05	50.90 - 0	0.001

Na Tabela 3 podemos observar média amostral e as medidas de dispersão como o desvio padrão (DP) e a amplitude (Variação) das variáveis obtidas pelo exame de hemograma do sangue total e do plasma rico em plaquetas. Claramente podemos observar que existe uma diferença significativa, a 1% de significância, das variáveis obtidas no plasma com respeito ao sangue total, com exceção da variável Leucócito.

Estatimativas de máxima verossemelhança, erros padrão, estatística z e nível descritivo (valor-p) são apresentados no Quadro 2 e 3 para os modelos quando a variável de interesse é , *D* e *PRL*, respectivamente.

Quadro 2 - Estimativa, erro padrão, estatística z e nível descritivo (valor-p) considerando a variável *D*.

Parâmetros	Estimativas	Erro padrão	Estatística z	Valor - p
Intercepto (β_0)	7.17378	0.01681	426.756	< 2e-16*
Grupo- (β_1)	0.32521	0.01202	27.058	< 2e-16*
Sexo- (β_2)	-0.01582	0.01250	-1.266	0.205621
Idade- (β_3)	-0.04869	0.01077	-4.519	6.21e-06*
Tabagista- (β_4)	0.48938	0.02214	22.103	< 2e-16*

Etilista- (β_5)	0.33130	0.01155	28.696	< 2e-16*
Diabetes- (β_6)	0.07302	0.01768	4.130	3.62e-05*
Hipertensão- (β_7)	-0.43385	0.01694	-25.613	< 2e-16*
FAINES- (β_{82})	-0.75811	0.02622	-28.914	< 2e-16*
FAINES- (β_{83})	-0.05114	0.01345	-3.803	0.000143
Patologias- (β_9)	-0.21902	0.02614	-8.378	< 2e-16*

Legenda: (β_1) grupo (1-presença da osteoartrite; 0-sem presença da osteoartrite); (β_2) sexo (1-masculino; 0-feminino); (β_3) idade (1-menor 60 anos; 0-maior 60 anos); (β_4) tabagista (1-sim; 0-não); (β_5) consumo de álcool (1-sim; 0-não); (β_{81})(β_{82}) frequência do consumo de antiinflamatórios não esteróides (AINES) (2-eventualmente; 3-não toma); (β_6) presença de diabetes autoreferida (1-sim; 0-não); (β_7) presença de hipertensão autoreferida (1-sim; 0-não); (β_9) presença de condições osteoarticular e/ou musculoesquelética (1-sim; 0-não).

No Quadro 2 podemos observar a variável sexo (Masculino e Feminino) não é significativa a 1% de nível de significância, isto é, que: o sexo, em média, não exibe influência à variável D . Podemos observar também que as variáveis associadas aos parâmetros β_3 , β_7 , β_8 e β_9 , em média apresentam um efeito negativo para a variável D . Considerando a variável grupo, por exemplo, podemos afirmar que há um incremento médio de 1.38 (exponencial de 0,32521) vezes mais de diferença de concentração de plaquetas dos pacientes com osteoartrite em relação aos pacientes que não têm osteoartrite. Analogamente, podemos concluir que pacientes hipertensos apresentam 35% a menos da diferença de concentração de plaquetas, com respeito aos pacientes considerados não hipertensos. Considerando a variável tabagista, pode-se afirmar que há um incremento médio de 1.63 vezes mais de diferença de concentração de plaquetas com respeito aqueles que não são tabagistas, da mesma forma com as variáveis etilista e diabetes (1.39 e 1.1 respectivamente).

Quadro 3 - Estimativa, erro padrão, estatística z e nível descritivo (valor-p) considerando a variável PLT .

Parâmetros	Estimativas	Erro padrão	Estatística z	Valor - p
Intercepto (β_0)	7.28448	0.01572	463.304	< 2e-16*
Grupo- (β_1)	0.28324	0.01125	25.186	< 2e-16*
Sexo- (β_2)	0.01790	0.01168	1.533	0.125353
Idade- (β_3)	-0.04523	0.01004	-4.506	6.60e-06*
Tabagista- (β_4)	0.44708	0.02080	21.497	< 2e-16*
Etilista- (β_5)	0.32762	0.01078	30.399	< 2e-16*

Diabetes- (β_6)	0.05928	0.01661	3.570	0.000357
Hipertensão- (β_7)	-0.38551	0.01588	-24.284	< 2e-16*
FAINES- (β_{82})	-0.68419	0.02413	-28.359	< 2e-16*
FAINES- (β_{83})	-0.01683	0.01254	-1.342	0.179644
Patologias- (β_9)	-0.12611	0.02389	-5.278	1.31e-07*

Legenda: (β_1) grupo (1-presença da osteoartrite; 0-sem presença da osteoartrite); (β_2) sexo (1-masculino; 0-feminino); (β_3) idade (1-menor 60 anos; 0-maior 60 anos); (β_4) tabagista (1-sim; 0-não); (β_5) consumo de álcool (1-sim; 0-não); (β_{81})(β_{82}) frequência do consumo de antiinflamatórios não esteróides (AINES) (2-eventualmente; 3-não toma); (β_6) presença de diabetes autoreferida (1-sim; 0-não); (β_7) presença de hipertensão autoreferida (1-sim; 0-não); (β_9) presença de condições osteoarticular e/ou musculoesquelética (1-sim; 0-não).

No Quadro 3 podemos observar que as variáveis sexo e FAINES 2 não são significativas a 1% de nível de significância, isto é, que: o sexo e FAINES 2, em média, não exibem influência à variável *PLT*. Podemos observar também que as variáveis associadas aos parâmetros β_1 , β_3 , β_5 , β_6 , β_7 , β_8 e β_9 , em média apresentam um efeito negativo para a variável *PLT*, ou seja, essas variáveis apresentam efeito negativo na concentração numérica de plaquetas no PRP. Considerando a variável grupo, por exemplo, podemos afirmar que há um incremento médio de 1.33 (exponencial de 0,28324) vezes mais de concentração numérica de plaquetas dos pacientes com osteoartrite em relação aos pacientes que não têm osteoartrite. Analogamente, podemos concluir que pacientes hipertensos apresentam 32% a menos de concentração numérica de plaquetas, com respeito aos pacientes considerados não hipertensos. Considerando a variável tabagista, pode-se afirmar que há um incremento médio de 1.6 vezes mais de concentração numérica de plaquetas com respeito aqueles que não são tabagistas, da mesma forma com as variáveis etilista e diabetes (1.39 e 1.1 respectivamente).

7. DISCUSSÃO

O Ambulatório Professor Francisco Magalhães Neto é a unidade do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) que concentra a maioria dos ambulatórios especializados para a realização das consultas médicas, provenientes das unidades básicas de saúde ou centros de referência da rede pública, de acordo com os princípios de universalização, equidade e integralidade do Sistema Único de Saúde (SUS). O laboratório de Imunologia do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da Universidade Federal da Bahia (UFBA) reside na área da extensão desde 1992, prestando serviço de imunodiagnóstico, realizando anualmente cerca de 300.000 testes entre ensaios sorológicos, dosagens de hormônios e de marcadores tumorais, bem como imunofenotipagens de hemopatias malignas, serviços esses

destinados exclusivamente aos pacientes do SUS. O presente estudo demonstra, a partir dos dados sociodemográficos dos pacientes envolvidos, o quanto esses serviços médicos de atendimento aos usuários do SUS é diversificado, atendendo pacientes de diferentes regiões da cidade de Salvador e cidades próximas.

Apesar da média de idade dos indivíduos participantes do estudo ser de 58 anos, dos 29 pacientes envolvidos, 15 deles exibem idade igual ou maior que 60 anos, representando mais de 50% (51,61%) da amostra, juntamente com a presença das comorbidades de base, diabetes *mellitus* e hipertensão arterial caracteriza assim o perfil epidemiológico da pessoa idosa no Brasil (LIMA-COSTA, 2019).

É fato que o acesso à Educação de qualidade é direito fundamental para o desenvolvimento da cidadania e ampliação da democracia, no entanto, com base nos dados sociodemográficos apresentados, a maioria dos participantes do estudo possuem apenas o ensino médio completo (48,39%), dado condizente com o cenário da educação presente no Brasil onde, em 2019, segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNAD Contínua), apenas 27,4% dos brasileiros acima dos 25 anos possuíam o ensino médio completo. Ainda segundo a PNAD Contínua de 2021, o Nordeste é composto por 63,1% de indivíduos pardos, tal como mostra o presente estudo com maior porcentagem de indivíduos declarados como pardos (61,29%) (PNAD, 2019).

A faixa de contagem de plaquetas de um adulto normal varia entre 150.000 e 450.000 células/microlitro (WILLIAMSON et al., 2013). Apesar de ainda não existir na literatura científica uma padronização da concentração de plaquetas ideal dentro do PRP, é descrito, para efeitos regenerativos de tecido, para tratar lesões musculoesqueléticas, que, essa faixa de contagem das plaquetas usualmente deve atingir a partir de um milhão de plaquetas para efeitos reestruturantes no tecido (MARX, 2001; PAVLOVIC et al., 2016).

Existe na literatura uma necessidade de classificação do plasma rico em plaquetas para melhor caracterização dos resultados, já que essa informação não é exibida frequentemente dentre as pesquisas. Sendo assim, o presente estudo classifica o PRP como P-PRP, ou seja, um PRP puro, conforme Dohan Ehrenfest e colaboradores sugerem, (DOHAN EHRENFEST; RASMUSSEN; ALBREKTSSON, 2009; M. DOHAN EHRENFEST et al., 2012) observando as características descritas no quadro 1, a partir da média de concentração de plaquetas, com a presença mínima de eritrócitos e a permanência da média de leucócitos próximo ao nível basal em decorrência da dupla centrifugação exercida no momento do preparo do concentrado que produz contagens totais de leucócitos iguais ou até superiores à linha de base porque

concentram subpopulações de leucócitos/macrófagos e linfócitos potencialmente benéficos para a fisiopatologia da lesão (MAUTNER et al., 2015).

A ativação do PRP, que consta com as plaquetas inativadas, ocorre através do contato com o colágeno fibrilar, trombina ou membrana basal das células no momento da infiltração do concentrado na lesão, fazendo com que haja a liberação das moléculas bioativas, fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas, elementos de adesão, a partir, majoritariamente dos alfa grânulos presentes na estrutura das plaquetas. No entanto, ainda não há na literatura padronização à cerca da concentração ideal das plaquetas, eritrócitos e leucócitos, tendo que considerar que o efeito terapêutico do plasma rico em plaquetas não depende tão somente dos trombócitos (PAVLOVIC et al., 2016). Há uma divergência da existência ou não dos leucócitos presentes no bioproduto, porém, já foi descrito que a presença dessas moléculas reduz a estabilidade do *scaffold* (são biomateriais altamente específicos, obtidos de fontes celulares, para a engenharia de cada tecido ou órgão, sendo um dispositivo estrutural de aporte e entrega em conjunto com outro biomaterial, por exemplo, o plasma rico em plaquetas) e dificulta a remodelação da matriz extracelular (ANITUA et al., 2022). Com isso, o presente estudo demonstrou a presença mínima, perto do nível basal de leucócitos, corroborando com a linha de pensamento citada.

A qualidade do concentrado (AIZAWA et al., 2020) de plaquetas é geralmente definida a partir da segurança de produção e eficácia, abordando a esterilidade, pureza, identificação e potência, aqui retratada através da concentração plaquetária presente. Essa qualidade é influenciada pelo perfil de saúde do paciente e será retratado no plasma rico em plaquetas produzido. As comorbidades de base, bastante comuns na população brasileira como a diabetes *mellitus*, é caracterizada por apresentar na sua fisiopatologia hipercoagulabilidade e hipofibrinólise, promovendo uma alta concentração do fator de crescimento vascular endotelial, protagonista no processo de regeneração tecidual, no entanto, em pacientes com essa comorbidade é visto frequentemente a formação de trombos, a partir do momento em que há ruptura da membrana dessa plaquetas, provocando dano ao endotélio vascular, e essa oclusão vascular torna o tecido isquêmico e hipóxico, o que pode vir a danificar a morfologia das plaquetas, havendo a possibilidade de interferir nessa concentração. Da mesma forma, a fisiopatologia da hipertensão arterial está diretamente associada à danos que ocorrem no endotélio vascular e, essas células endoteliais danificadas são capazes de produzir moléculas inibitórias da reatividade das plaquetas e da coagulação sanguínea, capazes de modular a fibrinólise e de estimular a tromborresistência. Se essa ativação persiste, pode resultar em

diminuição da produção dessas moléculas protetoras com consequente expressão de moléculas pró trombóticas e pró inflamatórias, podendo vir a interferir na morfologia e concentração das plaquetas como mostra o Quadro 2. (CARVALHO et al., 2001; SOARES et al., 2010).

Contrariando estudos prévios da literatura, não há uma correlação negativa entre a idade do paciente e a eficácia do plasma rico em plaquetas, reiterando a afirmativa de que idosos, a partir dos 60 anos, não poderiam produzir um concentrado plaquetário com efeitos terapêuticos significativos (NIEMANN et al., 2023). Assim como é possível observar diferenças entre o gênero masculino e feminino a partir das concentrações de plaquetas que são encontradas em nível basal em adultos saudáveis, essas diferenças não são significativas quando o PRP é produzido (KARADAĞ SARI, 2022).

Indivíduos que são etilistas normalmente apresentam trombocitopenia, ou seja, possuem número reduzido de plaquetas no sangue, essa condição devido ao aumento do sequestro esplênico, produção inapropriada dos trombócitos pela medula óssea e diminuição da sobrevivência das plaquetas em circulação sanguínea por conta do efeito tóxico direto que o álcool promove na medula óssea, o qual é capaz de inibir o crescimento de colônias formadoras de megacariócitos (precursores das plaquetas) e a diminuição dos níveis séricos da trombopoietina, o hormônio glicoprotéico produzido pelo fígado e rins que regula a produção das plaquetas pela medula óssea, estimulando a produção e a diferenciação dos megacariócitos (COSTA; RIBEIRO; COSTA, 2007). Os tabagistas apresentam alterações no balanço vascular propiciando a formação de trombos e exibem a formação de uma substância chamada tromboxano A₂ com propriedade vasoconstritora e pró-agregante nas plaquetas, alterando a função saudável de agregação da mesma, muito influenciada também pela grande disfunção endotelial que a nicotina promove, alterando a biodisponibilidade do óxido nítrico pelas células endoteliais, ocasionando a adesão de monócitos e expressão de fatores inflamatórios, contribuindo assim para a perpetuação dessa disfunção endotelial. Além disso, a prática do tabagismo provoca no indivíduo um estado de hipercoagulabilidade associado à eminente ativação de plaquetas devido ao aumento dos níveis circulantes de fibrinogênio e eritrócitos, os quais estão expostos à níveis elevados de monóxido de carbono e provoca aumento da concentração de neutrófilos circulantes, os quais promovem liberação de radicais livres de oxigênio, proteases e leucotrienos que irão influenciar de forma contraditória na agregação e ativação das plaquetas (PETITTI; KIPP, 1986).

Os anti-inflamatórios não esteroides são medicamentos de primeira linha para inibir o processo inflamatório em doenças reumáticas e não-reumáticas e atuam na inibição da síntese

de prostaglandinas através da influência nas vias de sinalização das ciclooxigenases (COX) 1 e 2. Essas moléculas são enzimas essenciais para a síntese de prostaglandinas a partir do ácido aracônico liberado pelas fosfolipases A2 da membrana celular, as quais sintetizam as prostaglandinas, sendo mediadores da inflamação e atuantes na agregação plaquetária saudável. As plaquetas, que contém apenas a COX-1, a qual produz tromboxano A2 é responsável pela agregação plaquetária e vasoconstrição e o uso expressivo desses fármacos reduz os níveis dessa substância e inibem o processo de agregação das plaquetas, todavia, medicamentos como diclofenaco e ibuprofeno exercem atividade antiplaquetária relativamente fraca (SILVERSTEIN et al., 2000); já a COX-2 promove a secreção da substância prostaciclina nas células endoteliais, a qual exibe atividade antiplaquetária. É importante frisar que, o desequilíbrio na hemostasia proposto por esses fármacos, à medida que reduz a substância pró agregante plaquetária tromboxano A2 e aumenta a substância antiagregante prostaglandina, levando à redução da função e adesividade das plaquetas, e a um maior tempo de sangramento, ocorre durante o ciclo de 10 dias de vida das plaquetas, se o tratamento interrompido, haverá possibilidade desses mediadores retornarem às suas funções normais (ONG et al., 2007).

Os distúrbios musculoesqueléticos compreendem condições que afetam ossos, articulações, músculos e tecidos conjuntivos e sua fisiopatologia é baseada na interconexão entre força mecânica e mediadores celulares, onde as alterações decorrentes da lesão irão afetar os tecidos e órgãos adjacentes, alterações essas que eventualmente levam à dor ou desconforto, perda da função motora ou sensorial e, ainda, comportamentos doentios, depressão ou ansiedade. (WHO, 2022). A presença de patologias de cunho inflamatório e degenerativo, que exibem uma inflamação excessiva e crônica como a artrite reumatóide, fibromialgia e a própria osteoartrite, no indivíduo predisposto à produção do plasma rico em plaquetas, será observado esse perfil imunológico de células pró inflamatórias no concentrado produzido, a partir do momento em que as plaquetas presentes irão apresentar mediadores pró inflamatórios majoritariamente, e essa composição torna-se não atrativa para o objetivo que é a reestruturação do tecido, quando citocinas como IL-6 e IL-1beta e o TNF, protagonistas da inflamação, irão intensificar esse estado inflamatório já existente ou continuar à mantê-lo em um nível baixo, porém crônico, indo de encontro com o que se espera ao utilizar o PRP, onde têm-se a finalidade de fazer uso de suas propriedades anti inflamatórias (GOMES et al., 2021; LI; CHEN, 2019). Essas condições possuem uma fisiopatologia mediada por fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas ativadoras de elementos celulares inflamatórios que se estendem sobre todo o tecido lesionado e impedem o estabelecimento da homeostasia.

As vantagens do uso do PRP para a reestruturação do tecido lesionado se concentram nas propriedades anti-inflamatórias exibidas pelos mediadores celulares que compõem o ortobiológico, os quais são liberados na lesão tecidual pelas plaquetas e, está intimamente correlacionado com a concentração das mesmas dentro do bioproduto para atingir tal efeito. Portanto, ao ser determinado a produção do biomaterial, é preciso dar importância e levar em consideração os aspectos clínicos do estado de saúde do paciente, observando e analisando as variáveis retratadas, já que esse perfil imunológico do paciente será exposto também no concentrado de plaquetas produzido e isso interferirá na qualidade terapêutica e no processo de recuperação almejado.

8. CONCLUSÃO

A regeneração tecidual para restaurar o tecido danificado à sua forma saudável é uma meta desejável, porém difícil de alcançar. No entanto, a combinação de scaffolds e ortobiológicos como o plasma rico em plaquetas é uma estratégia promissora, a partir do momento que se têm uma estrutura solidificada e específica que suporta e carrega mediadores celulares importantes para as vias de sinalização de células que promovem a angiogênese, secreção de precursores celulares e secreção de moléculas que apoiam a adesão e sobrevivência daquelas reconstrutoras do tecido. Frente aos resultados expostos e discutidos, o presente estudo aborda o processo de construção do bioproduto plasma rico em plaquetas, um concentrado terapêutico emergente para lesões degenerativas e inflamatórias, e traz reflexão sobre possíveis variáveis clínicas que afetam a concentração plaquetária do biomaterial, e que venham a reduzir o número desses mediadores, influenciando na qualidade do tratamento. Trata-se de um estudo atual que explora o perfil imunológico do paciente e o associa com o desenvolvimento do plasma rico em plaquetas, trazendo literatura para uma área promissora que é o desenvolvimento de biomateriais com fins de regeneração de tecido, focando em lesões inflamatórias e degenerativas.

9. REFERÊNCIAS

- AHMED, Y. et al. Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and in pre-eclampsia. **British journal of obstetrics and gynaecology**, v. 100, n. 3, p. 216–220, 1993.
- AIZAWA, H. et al. A Comparative Study of The Effects of Anticoagulants on Pure Platelet-Rich Plasma Quality and Potency. **Biomedicines**, v. 8, n. 3, 1 mar. 2020.
- ALAAEDDINE, N. et al. Inhibition of tumor necrosis factor α -induced prostaglandin E2 production by the antiinflammatory cytokines interleukin-4, interleukin-10, and interleukin-13 in osteoarthritic synovial fibroblasts: Distinct targeting in the signaling pathways. **Arthritis & Rheumatism**, v. 42, n. 4, p. 710–718, abr. 1999.
- ALIZAI, H. et al. Cartilage lesion score: comparison of a quantitative assessment score with established semiquantitative MR scoring systems. **Radiology**, v. 271, n. 2, p. 479–487, 2014.
- 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.
- AMADEI, S. U. et al. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 1, p. 5–12, 2006.
- ANGELE, P. et al. Cyclic hydrostatic pressure enhances the chondrogenic phenotype of human mesenchymal progenitor cells differentiated in vitro. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 21, n. 3, p. 451–457, 2003.
- ANITUA, E. et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. **Thrombosis and haemostasis**, v. 91, n. 1, p. 4–15, jan. 2004.
- ANITUA, E. et al. The inclusion of leukocytes into platelet rich plasma reduces scaffold stability and hinders extracellular matrix remodelling. **Annals of anatomy = Anatomischer Anzeiger : official organ of the Anatomische Gesellschaft**, v. 240, 1 fev. 2022.
- ARAÚJO, A. M. DE et al. Estudo dos marcadores do tecido ósseo nos pacientes portadores da síndrome de Marfan. **Rev. bras. ortop**, p. 473–479, 2003.
- ARDEN, N.; NEVITT, M. Osteoarthritis: Epidemiology. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 20, n. 1, p. 3–25, fev. 2006.
- ARLIANI, G. G. et al. Infiltração intraarticular de plasma rico em plaquetas versus ácido hialurônico em pacientes com osteoartrose primária do joelho: Ensaio clínico randomizado com resultados preliminares*. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 57, n. 3, p. 402–408, 1 jun. 2022.
- BAIN, B. J. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. **Journal of Clinical Pathology**, v. 49, n. 8, p. 664, 1996.
- BAUM, T. et al. Association of magnetic resonance imaging-based knee cartilage T2 measurements and focal knee lesions with knee pain: data from the Osteoarthritis Initiative. **Arthritis care & research**, v. 64, n. 2, p. 248–255, fev. 2012.

BELCH, J. J. et al. The effects of acute smoking on platelet behaviour, fibrinolysis and haemorrhology in habitual smokers. **Thrombosis and haemostasis**, v. 51, n. 1, p. 6–8, 28 fev. 1984.

BELDI, G. et al. TNFR2 Is a Crucial Hub Controlling Mesenchymal Stem Cell Biological and Functional Properties. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, 4 dez. 2020.

BHATTACHARJEE, A. et al. IL-4 and IL-13 employ discrete signaling pathways for target gene expression in alternatively activated monocytes/macrophages. **Free radical biology & medicine**, v. 54, p. 1–16, jan. 2013.

BLAGOJEVIC, M. et al. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. **Osteoarthritis and cartilage**, v. 18, n. 1, p. 24–33, jan. 2010.

BURR, D. B. Anatomy and physiology of the mineralized tissues: Role in the pathogenesis of osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 12, n. SUPPL., p. 20–30, 2004.

CALLAWAY, D. A.; JIANG, J. X. Reactive oxygen species and oxidative stress in osteoclastogenesis, skeletal aging and bone diseases. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 33, n. 4, p. 359–370, 26 jul. 2015.

CALLEGARI-JACQUES, S. M. **Bioestatística: Princípios e Aplicações**. 1. ed. [s.l.] Artmed, 2003.

CAMANHO, G. L. Tratamento da osteoartrose do joelho. **Rev. bras. ortop**, p. 135–140, 2001.

CARON, J. P. et al. Chondroprotective effect of intraarticular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis. Suppression of collagenase-1 expression. **Arthritis and rheumatism**, v. 39, n. 9, p. 1535–1544, 1996.

CARVALHO, M. H. C. et al. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Rev. bras. hipertens**, p. 76–88, 2001.

CHADJICHRISTOS, C. et al. Sp1 and Sp3 transcription factors mediate interleukin-1 beta down-regulation of human type II collagen gene expression in articular chondrocytes. **The Journal of biological chemistry**, v. 278, n. 41, p. 39762–39772, 10 out. 2003.

CHEN, B. et al. Association between severity of knee osteoarthritis and serum and synovial fluid interleukin 17 concentrations. **Journal of International Medical Research**, v. 42, n. 1, p. 138–144, 6 fev. 2014.

CHEN, J. C.; CASTILLO, A. B.; JACOBS, C. R. Cellular and Molecular Mechanotransduction in Bone. Em: MARCUS, R. et al. (Eds.). **Osteoporosis**. 4. ed. [s.l.] Academic Press, 2013. p. 453–475.

CLEGG, D. O. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. **The New England journal of medicine**, v. 354, n. 8, p. 795–808, 23 fev. 2006.

COSTA, A. C.; RIBEIRO, B.; COSTA, E. Índices plaquetários em indivíduos com doença hepática alcoólica crônica. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 44, n. 3, p. 201–204, set. 2007.

CUI, A. et al. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. **EClinicalMedicine**, v. 29–30, 1 dez. 2020.

DE ANDRADE, D. C. et al. Assessing the burden of osteoarthritis in Latin America: a rapid evidence assessment. **Clinical rheumatology**, v. 41, n. 5, p. 1285–1292, 1 maio 2022.

DE HOOGE, A. S. K. et al. Male IL-6 gene knock out mice developed more advanced osteoarthritis upon aging. **Osteoarthritis and cartilage**, v. 13, n. 1, p. 66–73, jan. 2005.

DE REZENDE, M. U.; DE CAMPOS, G. C. A osteoartrite é uma doença mecânica ou inflamatória? **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 48, n. 6, p. 471–474, nov. 2013.

DIMITRIOU, R.; TSIRIDIS, E.; GIANNOUDIS, P. V. Current concepts of molecular aspects of bone healing. **Injury**, v. 36, n. 12, p. 1392–1404, dez. 2005.

DOHAN, D. M.; CHOUKROUN, J.; DISS, A. Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part 2: platelet-related biological characteristics. **Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 101, n. 3, p. e37–e44, 2006.

DOHAN EHRENFEST, D. M.; RASMUSSEN, L.; ALBREKTSSON, T. 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, 1 mar. 2009.

DOUGLAS, R. J. Corticosteroid injection into the osteoarthritic knee: drug selection, dose, and injection frequency. **International journal of clinical practice**, v. 66, n. 7, p. 699–704, jul. 2012.

ENGLUND, M. et al. Meniscal tear in knees without surgery and the development of radiographic osteoarthritis among middle-aged and elderly persons: The Multicenter Osteoarthritis Study. **Arthritis and rheumatism**, v. 60, n. 3, p. 831–839, mar. 2009.

FARAHAT, M. N. et al. Cytokine expression in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 52, n. 12, p. 870–875, 1993.

FELSON, D. T. et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. **Annals of internal medicine**, v. 134, n. 7, p. 541–549, 3 abr. 2001.

FELSON, D. T. et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. **Annals of internal medicine**, v. 139, n. 5 Pt 1, 2 set. 2003.

GERSING, A. S. et al. Progression of cartilage degeneration and clinical symptoms in obese and overweight individuals is dependent on the amount of weight loss: 48-month data from the Osteoarthritis Initiative. **Osteoarthritis and cartilage**, v. 24, n. 7, p. 1126–1134, 1 jul. 2016.

GOLDRING, M. B.; OTERO, M. Inflammation in osteoarthritis. **Current opinion in rheumatology**, v. 23, n. 5, p. 471–478, set. 2011.

GOMES, N. P. et al. Musculoskeletal disorders of older adults: an integrative literature review. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 74, n. suppl 2, 2021.

GRANADOS, Y. et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in an urban community in Monagas State, Venezuela: a COPCORD study. **Clinical rheumatology**, v. 34, n. 5, p. 871–877, 1 maio 2015.

GRIMALT, R.; ALVES, R. **Clinical Indications and Treatment Protocol with Platelet-rich Plasma in Dermatology**. 1. ed. Barcelona: Mayo, 2016.

GUEVARA, S. V. et al. Prevalence of Rheumatic Diseases and Quality of Life in the Saraguro Indigenous People, Ecuador: A Cross-sectional Community-Based Study. **Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases**, v. 26, n. 7S Suppl 2, p. S139–S147, 1 out. 2020.

GUEVARA-PACHECO, S. et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in Cuenca, Ecuador: a WHO-ILAR COPCORD study. **Rheumatology international**, v. 36, n. 9, p. 1195–1204, 1 set. 2016.

HAAS, T. L. et al. Recruitment of the linear ubiquitin chain assembly complex stabilizes the TNF-R1 signaling complex and is required for TNF-mediated gene induction. **Molecular cell**, v. 36, n. 5, p. 831–844, 11 dez. 2009.

HAMEED, F.; IHM, J. Injectable medications for osteoarthritis. **PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation**, v. 4, n. 5 Suppl, maio 2012.

HARADA, S. I.; RODAN, G. A. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. **Nature**, v. 423, n. 6937, p. 349–355, 15 maio 2003.

HEALY, W. L. et al. Complications of total knee arthroplasty: standardized list and definitions of the Knee Society. **Clinical orthopaedics and related research**, v. 471, n. 1, p. 215–220, 2013.

HELMICK, C. G. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. **Arthritis and rheumatism**, v. 58, n. 1, p. 15–25, jan. 2008.

HERRERO-BEAUMONT, G. et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. **Arthritis and rheumatism**, v. 56, n. 2, p. 555–567, fev. 2007.

HONORATI, M. C. et al. Interleukin-17, a regulator of angiogenic factor release by synovial fibroblasts. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 14, n. 4, p. 345–352, 1 abr. 2006.

HUNTER, D. J. et al. Bone marrow lesions from osteoarthritis knees are characterized by sclerotic bone that is less well mineralized. **Arthritis research & therapy**, v. 11, n. 1, 26 jan. 2009.

HUNTER, D. J.; BIERMA-ZEINSTRAS, S. Osteoarthritis. **Lancet (London, England)**, v. 393, n. 10182, p. 1745–1759, 27 abr. 2019.

IDRISS, H. T.; NAISMITH, J. H. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s). **Microscopy Research and Technique**, v. 50, n. 3, p. 184–195, 1 ago. 2000.

INOUE, H. et al. High levels of serum IL-18 promote cartilage loss through suppression of aggrecan synthesis. **Bone**, v. 42, n. 6, p. 1102–1110, 1 jun. 2008.

ISHII, H. et al. Characterization of infiltrating T cells and Th1/Th2-type cytokines in the synovium of patients with osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 10, n. 4, p. 277–281, 2002.

JAMES, S. L. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet (London, England)**, v. 392, n. 10159, p. 1789–1858, 10 nov. 2018.

JIANG, H.; HARRIS, M. B.; ROTHMAN, P. IL-4/IL-13 signaling beyond JAK/STAT. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 105, n. 6 II, p. 1063–1070, 2000.

JOHN, T. et al. Interleukin-18 induces apoptosis in human articular chondrocytes. **HISTOLOGY AND HISTOPATHOLOGY**, v. 22, n. 5, p. 469–482, 2007.

JOOSTEN, L. A. B. et al. Interleukin-18 Promotes Joint Inflammation and Induces Interleukin-1-Driven Cartilage Destruction. **The American Journal of Pathology**, v. 165, n. 3, p. 959–967, 2004.

JUNQUEIRA, L. C. U.; & CARNEIRO J.; ABRAHAMSOHN, P. **Histologia Básica: texto e atlas**. . 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

KAKOUIROS, N. et al. Platelet Function in Patients with Diabetes Mellitus: From a Theoretical to a Practical Perspective. **International Journal of Endocrinology**, v. 2011, p. 1–14, 2011.

KAO, D. S.; ZHANG, S. W.; VAP, A. R. A Systematic Review on the Effect of Common Medications on Platelet Count and Function: Which Medications Should Be Stopped Before Getting a Platelet-Rich Plasma Injection? **Orthopaedic journal of sports medicine**, v. 10, n. 4, 12 abr. 2022.

KARADAĞ SARI, Ç. Factors Affecting Platelet Count in Platelet-Rich Plasma. **Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi**, p. 159–166, 30 ago. 2022.

KARINA et al. Evaluation of platelet-rich plasma from diabetic donors shows increased platelet vascular endothelial growth factor release. **Stem cell investigation**, v. 6, 1 dez. 2019.

KELLGREN, J. H.; LAWRENCE, J. S. Radiological assessment of osteo-arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 16, n. 4, p. 494–502, 1957.

KHOSLA, S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. **Endocrinology**, v. 142, n. 12, p. 5050–5055, 2001.

KORAM, K. A. et al. Population Based Reference Intervals for Common Blood Haematological and Biochemical Parameters in the Akuapem North District. **Ghana Medical Journal**, v. 41, n. 4, p. 160, 7 jun. 2007.

KOSHY, P. J. T. et al. The modulation of matrix metalloproteinase and ADAM gene expression in human chondrocytes by interleukin-1 and oncostatin M: a time-course study using real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction. **Arthritis and rheumatism**, v. 46, n. 4, p. 961–967, 2002.

KRIEGLER, M. et al. A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: Ramifications for the complex physiology of TNF. **Cell**, v. 53, n. 1, p. 45–53, 8 abr. 1988.

KUMAGAI, K. et al. Circulating cells with osteogenic potential are physiologically mobilized into the fracture healing site in the parabiotic mice model. **Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society**, v. 26, n. 2, p. 165–175, fev. 2008.

LANA, J. F. DOS S. D. et al. Osteoarthritis as a Chronic Inflammatory Disease: A Review of the Inflammatory Markers. **Osteoarthritis Biomarkers and Treatments**, 28 jan. 2019.

LAWRENCE, T.; FONG, C. The resolution of inflammation: anti-inflammatory roles for NF-kappaB. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 42, n. 4, p. 519–523, abr. 2010.

LECHNER, J.; RUDI, T.; BAEHR, V. VON. Osteoimmunology of tumor necrosis factor-alpha, IL-6, and RANTES/CCL5: a review of known and poorly understood inflammatory patterns in osteonecrosis. **Clinical, cosmetic and investigational dentistry**, v. 10, p. 251–262, 2018.

LI, B.; CHEN, D. Degenerative musculoskeletal diseases: Pathology and treatments. **Journal of Orthopaedic Translation**, v. 17, p. 1–2, abr. 2019.

LIMA-COSTA, M. F. Envelhecimento e saúde coletiva: Estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiros (ELSI-Brasil). **Revista de Saúde Pública**, v. 52, n. Suppl 2, p. 2s, 24 jan. 2019.

LIU, X. H. et al. The role of the interleukin-6/gp130 signaling pathway in bone metabolism. **Vitamins and hormones**, v. 74, p. 341–355, 2006.

LIU, Y. et al. Loureirin B suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and ovariectomized osteoporosis via attenuating NFATc1 and ROS activities. **Theranostics**, v. 9, n. 16, p. 4648–4662, 2019.

LOI, F. et al. Inflammation, fracture and bone repair. **Bone**, v. 86, p. 119–130, 1 maio 2016.
LÓPEZ-ARMADA, M. J. et al. Cytokines, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta, differentially regulate apoptosis in osteoarthritis cultured human chondrocytes. **Osteoarthritis and cartilage**, v. 14, n. 7, p. 660–669, jul. 2006.

LYNCH, M. D.; BASHIR, S. Applications of platelet-rich plasma in dermatology: A critical appraisal of the literature. **The Journal of dermatological treatment**, v. 27, n. 3, p. 285–289, 3 maio 2016.

M. DOHAN EHRENFEST, D. et al. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel

polymerization and leukocytes. **Current pharmaceutical biotechnology**, v. 13, n. 7, p. 1131–1137, 12 jun. 2012.

MACHADO, E. S. et al. A Simple Double-Spin Closed Method for Preparing Platelet-Rich Plasma. **Cureus**, 3 jan. 2022.

MACÍAS-HERNÁNDEZ, S. I. et al. Prevalence of clinical and radiological osteoarthritis in knee, hip, and hand in an urban adult population of Mexico City. **Reumatología Clínica**, v. 16, n. 2 Pt 2, p. 156–160, 5 set. 2018.

MARTÍNEZ-VELILLA, N. et al. Red blood cell distribution width, multimorbidity, and the risk of death in hospitalized older patients. **AGE**, v. 34, n. 3, p. 717–723, 5 jun. 2012.

MARX, R. E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? **Implant dentistry**, v. 10, n. 4, p. 225–228, 2001.

MAUTNER, K. et al. A Call for a Standard Classification System for Future Biologic Research: The Rationale for New PRP Nomenclature. **PM&R**, v. 7, p. S53–S59, abr. 2015.

MELCHIORRI, C. et al. Enhanced and coordinated in vivo expression of inflammatory cytokines and nitric oxide synthase by chondrocytes from patients with osteoarthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 41, n. 12, p. 2165–2174, dez. 1998.

MENARD, D. et al. Immunohematological Reference Ranges for Adults from the Central African Republic. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 10, n. 3, p. 443–445, maio 2003.

MIZUNO, S. et al. Hydrostatic fluid pressure enhances matrix synthesis and accumulation by bovine chondrocytes in three-dimensional culture. **Journal of Cellular Physiology**, v. 193, n. 3, p. 319–327, 1 dez. 2002.

MOUNTZIARIS, P. M. et al. Harnessing and modulating inflammation in strategies for bone regeneration. **Tissue engineering. Part B, Reviews**, v. 17, n. 6, p. 393–402, 1 dez. 2011.

MUÑOZ, J. et al. Macrophage Polarization and Osteoporosis: A Review. **Nutrients**, v. 12, n. 10, p. 1–16, 1 out. 2020.

NHO, S. J. et al. The burden of hip osteoarthritis in the United States: epidemiologic and economic considerations. **The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 21 Suppl 1, n. SUPPL. 1, jul. 2013.

NIEMANN, M. et al. Individual immune cell and cytokine profiles determine platelet-rich plasma composition. **Arthritis Research and Therapy**, v. 25, n. 1, p. 1–14, 1 dez. 2023.

OLEE, T. et al. IL-18 Is Produced by Articular Chondrocytes and Induces Proinflammatory and Catabolic Responses 1. **The Journal of Immunology**, v. 162, p. 1096–1100, 1999.

ONG, C. K. S. et al. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Clinical medicine & research**, v. 5, n. 1, p. 19–34, mar. 2007.

ONOE, Y. et al. IL-13 and IL-4 inhibit bone resorption by suppressing cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin synthesis in osteoblasts. **The Journal of Immunology**, v. 156, n. 2, p. 758–764, 15 jan. 1996.

ORTEGA-GÓMEZ, A.; PERRETTI, M.; SOEHNLEIN, O. Resolution of inflammation: an integrated view. **EMBO molecular medicine**, v. 5, n. 5, p. 661–674, maio 2013.

OSTA, B.; BENEDETTI, G.; MIOSSEC, P. Classical and paradoxical effects of TNF- α on bone homeostasis. **Frontiers in Immunology**, v. 5, n. FEB, p. 48, 13 fev. 2014.

PALMER, G. et al. Production of interleukin-1 receptor antagonist by human articular chondrocytes. **Arthritis Research**, v. 4, n. 3, p. 226–231, 1 abr. 2002.

PATEL, K. V. et al. Red Blood Cell Distribution Width and the Risk of Death in Middle-aged and Older Adults. **Archives of Internal Medicine**, v. 169, n. 5, p. 515, 9 mar. 2009.

PAVLOVIC, V. et al. Platelet Rich Plasma: a short overview of certain bioactive components. **Open Medicine**, v. 11, n. 1, p. 242–247, 1 jan. 2016.

PETERFY, C. G. et al. Whole-organ magnetic resonance imaging score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 12, n. 3, p. 177–190, 2004.

PETITTI, D. B.; KIPP, H. The leukocyte count: associations with intensity of smoking and persistence of effect after quitting. **American journal of epidemiology**, v. 123, n. 1, p. 89–95, 1986.

PETTIT, A. R. et al. Osteal macrophages: a new twist on coupling during bone dynamics. **Bone**, v. 43, n. 6, p. 976–982, dez. 2008.

RADIN E. L.; ROSE R. M. **Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage - PubMed**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3780104/>>. Acesso em: 24 maio. 2023.

RAGGATT, L. J. et al. Fracture healing via periosteal callus formation requires macrophages for both initiation and progression of early endochondral ossification. **The American journal of pathology**, v. 184, n. 12, p. 3192–3204, 1 dez. 2014.

REGNAUX, J. P. et al. High-intensity versus low-intensity physical activity or exercise in people with hip or knee osteoarthritis. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 2015, n. 10, 29 out. 2015.

RHARASS, T.; LUCAS, S. High Glucose Level Impairs Human Mature Bone Marrow Adipocyte Function Through Increased ROS Production. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, 10 set. 2019.

ROSENFELD, L. G. et al. Valores de referência para exames laboratoriais de hemograma da população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, n. suppl 2, 2019.

SARVIMÄKI, A.; STENBOCK-HULT, B. Quality of life in old age described as a sense of well-being, meaning and value. **Journal of advanced nursing**, v. 32, n. 4, p. 1025–1033, 2000.
SCARPIGNATO, C. et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis--an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. **BMC medicine**, v. 13, n. 1, 12 dez. 2015.

SEBBAGH, P. et al. Current Status of PRP Manufacturing Requirements & European Regulatory Frameworks: Practical Tools for the Appropriate Implementation of PRP Therapies in Musculoskeletal Regenerative Medicine. **Bioengineering**, v. 10, n. 3, p. 292, 24 fev. 2023.

SILVERSTEIN, F. E. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. **JAMA**, v. 284, n. 10, p. 1247–1255, 13 set. 2000.

SILVESTRI, T. et al. Elevated serum levels of soluble interleukin-4 receptor in osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 14, n. 7, p. 717–719, 1 jul. 2006.

SINGH, J. A. et al. Chondroitin for osteoarthritis. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 1, n. 1, 28 jan. 2015.

SOARES, A. L. et al. Alterações do sistema hemostático nos pacientes com diabetes melito tipo 2. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 6, p. 482–488, 2010.

SUN, J. M. et al. Serum interleukin-15 levels are associated with severity of pain in patients with knee osteoarthritis. **Disease markers**, v. 35, n. 3, p. 203–206, 2013.

SURI, S.; WALSH, D. A. Osteochondral alterations in osteoarthritis. **Bone**, v. 51, n. 2, p. 204–211, ago. 2012.

SZEKANECZ, Z.; KOCH, A. E. Cell-cell interactions in synovitis. Endothelial cells and immune cell migration. **Arthritis Research**, v. 2, n. 5, p. 368–373, 2000.

TANG, P.; HUNG, M. C.; KLOSTERGAARD, J. Human pro-tumor necrosis factor is a homotrimer. **Biochemistry**, v. 35, n. 25, p. 8216–8225, 1996.

TURZI, A. PRP standardisation & cells therapies. French edition. **Hardcover**, 2018.

TSEGAYE, A. et al. Immunohematological Reference Ranges for Adult Ethiopians. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 6, n. 3, p. 410, 1999.

UMULIS, D.; O'CONNOR, M. B.; BLAIR, S. S. The extracellular regulation of bone morphogenetic protein signaling. **Development (Cambridge, England)**, v. 136, n. 22, p. 3715, 11 nov. 2009.

VERMA, P.; DALAL, K. ADAMTS-4 and ADAMTS-5: key enzymes in osteoarthritis. **Journal of cellular biochemistry**, v. 112, n. 12, p. 3507–3514, dez. 2011.

VILLAGRA, U. M. M. **Análise de splicing alternativo utilizando dados de sequências expressas**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2 out. 2009.

WALKER, K. et al. Hyaluronic Acid. **StatPearls Publishing**, p. 1–12, 7 mar. 2023.

WALSH, P. N. Platelets and coagulation proteins. **Federation proceedings**, v. 40, n. 7, p. 2086–91, 15 maio 1981.

WARNERA, S. C.; VALDESA, A. M. Genetic association studies in osteoarthritis: is it fairytale? **Current opinion in rheumatology**, v. 29, n. 1, p. 103–109, 2017.

WILLIAMSON, D. R. et al. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes. **Chest**, v. 144, n. 4, p. 1207–1215, 2013.

WOJDASIEWICZ, P; PONIATOWSKI L.; SZUKIEWICZ D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. **Mediators of inflammation**, 2014.

WHO. **World Health Organization: Chronic rheumatic conditions**. Disponível em <<https://www.who.int/>>. Acesso em 2023.

WROBLEWSKI, A. P.; MEJIA, H. A.; WRIGHT, V. J. Application of Platelet-Rich Plasma to Enhance Tissue Repair. **Operative Techniques in Orthopaedics**, v. 2, n. 20, p. 98–105, jun. 2010.

YEH, L. A. et al. Interleukin-4, an inhibitor of cartilage breakdown in bovine articular cartilage explants. **The Journal of rheumatology**, v. 22, n. 9, p. 1740–6, set. 1995.

ZANETTI, M. et al. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: correlation between MR imaging and histologic findings. **Radiology**, v. 215, n. 3, p. 835–840, 2000.

10. ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Para ser entregue e esclarecido ao participante ANTES da coleta de sangue.

Projeto: "Variáveis clínicas que interferem na concentração plaquetária do plasma rico em plaquetas (PRP)"

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. Nome do Participante da pesquisa: _____

2. Documento de Identidade: _____

3. Data Nascimento: _____

4. Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Estado:

CEP: _____ Telefone: _____

DECLARAÇÃO DO INVESTIGADOR

Por favor, leia o formulário cuidadosamente. Você pode fazer perguntas sobre o propósito da pesquisa, os possíveis riscos e benefícios, seus direitos como um voluntário, e qualquer coisa a mais sobre a pesquisa ou este formulário que não estiver claro. Quando nós tivermos respondido todas as suas perguntas, você pode decidir se você quer participar ou não.

PROPÓSITO E BENEFÍCIOS

O Sr.(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar de uma pesquisa realizada pelo Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, que busca entender características da doença osteoartrite a nível celular. O motivo que nos leva a estudar é a busca de uma melhor compreensão desta doença e busca de novos tratamentos.

Com a sua autorização, nós coletaremos 25 mL (aproximadamente 1 copo pequeno de café), de sangue de uma veia do seu braço. O sangue possui células chamadas plaquetas que ajudam a diminuir o estado de inflamação. Elas ajudam liberando fatores de crescimento e citocinas, que agem nesse processo de inflamação. Com isso, o sangue será processado dando resultado a uma amostra com plaquetas.

MÉTODO DE COLETA DO SANGUE PERIFÉRICO: A coleta de sangue será realizada imediatamente ao seu consentimento. Não haverá necessidade de deslocamento, gasto de tempo, transporte ou alimentação. A limpeza do local da coleta será feita com algodão umedecido em álcool ou álcool iodado e será coletado, preferencialmente com o auxílio de um sistema à vácuo em tubos o total de 25 mL de sangue.

ARMAZENAMENTO E PROCESSAMENTO DO SANGUE COLETADO: Após coleta, o sangue será cuidadosamente transportado para o Núcleo de Pós-graduação do Aparelho Locomotor (NUPSAL) e processado para o concentrado de plaquetas. Esse concentrado será armazenado no Biorrepositório do Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular, situado no Instituto de Ciências da Saúde (ICS), mas ao final serão descartadas. A suas amostras serão utilizadas apenas nos procedimentos previstos neste projeto de pesquisa e não serão reaproveitadas futuramente. A qualquer momento você poderá retirar o consentimento de uso e solicitar que suas amostras sejam descartadas.

RISCOS E COMPLICAÇÕES DA COLETA: A coleta de sangue é um procedimento que existe um risco mínimo para você. Como cautela, a nossa equipe de coleta foi bem treinada para minimizar os prováveis riscos e as complicações decorrentes. No entanto, existe a possibilidade de inflamação da veia local, formação de um coágulo ou de uma pequena área de vermelhidão (hematoma), com saliência na pele e possível dolorido na região onde foi feita a colheita do sangue. Caso alguma complicação seja identificada durante a punção, a colheita será imediatamente interrompida e em seguida, será realizada

uma compressão local durante pelo menos dois minutos. A punção em uma outra região adequada será realizada mediante autorização. É indicado o uso de compressas mornas ou frias para auxiliar na atenuação da dor local.

INTERRUPÇÃO DO ESTUDO: Você é livre para se recusar a participar ou retirar seu termo de consentimento a qualquer momento ou por decisão da equipe médico-científica. Você também poderá anular este consentimento, mesmo após tê-lo assinado, após a coleta.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS

DANOS: Para participar deste estudo o(a) Sr.(a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso seja identificado e comprovado danos provenientes desta pesquisa, o (a) Sr.(a) tem assegurado o direito a indenização.

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. O(A) Sr.(a) não será cobrado(a) pela coleta e análise do material cedido. No caso do (a) Sr. (a) sofrer algum dano decorrente dessa pesquisa, você receberá assistência integral e imediata, de forma gratuita, pelo tempo que for necessário em caso de danos decorrentes da pesquisa, e ressarcimento integral das despesas quando houver necessidade.

BENEFÍCIOS EM PARTICIPAR DO ESTUDO: Não há benefícios clínicos para você deste projeto científico. Ressaltamos que, uma vez feita o consentimento, o material colhido

PODERÁ SER REIVINDICADO FUTURAMENTE PARA USO PRÓPRIO OU PARA USO DE ALGUM MEMBRO DA FAMÍLIA. O prazo de armazenamento de material biológico humano no Biorrepositório-LabImuno será de acordo com o cronograma da pesquisa, sendo que o prazo máximo é de 10 anos. Não estará disponível nenhuma compensação financeira pela sua participação.

CONFIDENCIALIDADE: O Sr.(a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu médico irá tratar da sua identidade com

padrões profissionais de sigilo. Seu prontuário vai permanecer confidencial. Apenas a equipe do Estudo e a equipe assistencial terão acesso a ele. Possível publicação científica resultante deste estudo não o (a) identificará, de modo algum, como participante.

Caso o(a) Sr.(a) tenha alguma dúvida ou necessite de qualquer esclarecimento ou ainda deseje retirar-se da pesquisa, por favor, entre em contato com o pesquisador abaixo a qualquer tempo.

Pesquisador responsável **Professor Dr. Gildásio Daltro** no telefone **(71) 3283-8136**, e-mail: **nupsal.orto1@gmail.com** ou o **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos** - CEP/HUPES - UFBA situado na Rua Dr. Augusto Viana, s/n -

Canela, 40110-060 - Salvador, BA, no telefone **(71) 3283-8043**, e-mail: **cep.hupes@ebserh.gov.br**. Horário de funcionamento: segunda a sexta, das 8h às 12h30.

Este projeto foi aprovado pelo **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos** - CEP/HUPES - UFBA, que tem por finalidade avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, direta ou indiretamente.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O(a) Sr.(a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no Núcleo de Pós-graduação do Aparelho Locomotor (NUPSAL) - HUPES, e a outra será fornecida o(a) Sr.(a). Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de cinco (5) anos, e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

CONSENTIMENTO: O Sr.(a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não

acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Nestes termos, eu abaixo assinado

Υ **entendi e concordo em fornecer 25 mL de sangue venoso.**

Υ **entendi e não concordo em fornecer meu sangue.**

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa “Variáveis clínicas que interferem na concentração plaquetária do plasma rico em plaquetas (PRP)”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Salvador, _____ de _____ de 20 .

Nome completo (participante da pesquisa)

Data

Nome completo (pesquisador responsável)

Data

Nome completo (testemunha)

Data

Em caso de minha desistência em permanecer na pesquisa, autorizo que os meus dados já coletados referentes a resultados de exames, questionários respondidos e similares ainda sejam utilizados na pesquisa, com os mesmos propósitos já apresentados neste TCLE.

Nome completo (participante da pesquisa)

Data

ANEXO B**Ficha de Anamnese**

Sigla: Código: Data de Nascimento:_____/_____/_____ -

Idade: Gênero: ()F ()M Telefone: -

Local de Atendimento: Registro: Data:

1. Estuda: ()Sim ()Não

2. Nível de escolaridade:

3. Número de irmãos:

4. Cor da pele:_____ Raça autodeclarante: _____

5. Número de eletrodomésticos:_____ Número veículos:

6. Idade primeira menstruação:

7. Já engravidou?()Sim ()Não

8. Está grávida? ()Sim ()Não

9. Usa anticoncepcional?()Sim ()Não

10. Menstruação é regular?()Sim ()Não

11. Fumo: ()Sim ()Não Se SIM, qual tipo:_____Nº cig./dia:_____Por
quanto tempo:_____

12. Álcool: ()Sim ()Não Se SIM, qual tipo:_____ Por quanto
tempo:_____

13. Outras drogas: ()Sim ()Não Se SIM, qual tipo:_____Por quanto
tempo:_____

14. Pratica exercício físico: ()Sim ()Não Se SIM, qual tipo:_____
Frequência:_____

15. Ocupação atual: _____ Tempo de atividade:

16. Trabalha com algum tipo de substância química? () SIM () NÃO
Qual:___

17. Você manipula diretamente esta substância? () SIM () NÃO
Frequência:_____

18. Ocupação anterior: _____ Tempo de atividade:

19. Anemia: ()Sim ()Não Qual:_____
20. Possui alguma hemoglobinopatia? ()SIM ()NÃO Qual?_____
21. Familiares com alguma hemoglobinopatia? ()SIM () NÃO Quem? _____ Qual?_____
22. Eletroforese de Hemoglobina: ()AA ()SS ()SC ()AS ()SB+ ()SB0 ()SD
23. Já esteve internado?()Sim ()Não Se SIM, quantas vezes?_____
24. Qual especialidade da internação? ()Cardiologia ()Oftalmologia ()Neurologia ()Infectologia ()Pneumologia ()Cirurgia ()Angiologia () Nefrologia ()Clínica da Dor ()Outra Qual?_____
25. Já teve pneumonia?()Sim ()Não Se SIM, quantas vezes?_____
26. Se sim, teve Febre? ()Sim ()Não
27. Teve gripe ou resfriado?()Sim ()Não Qual a última vez?_____
28. Quando internado, usou medicação?()Sim ()Não Se SIM, qual(is)?_____
29. Teve ou tem esplenomegalia(aumento do baço)?()Sim ()Não Em que período?_____
30. Removeu o baço?()Sim ()Não Quando:_____ Medicação:_____
31. Faz uso profilático de Penicilina?()Sim ()Não Se SIM, qual?()Penicilina V oral ()Penicilina benzatina Quando?_____
32. Usa medicação para dor?()Sim ()Não Se SIM, qual(is)?_____
33. Faz uso de alguma medicação?()Sim ()Não Se SIM, qual(is)?_____
34. Se SIM, com que frequência?() Diário () Dias alternados ()Semanal ()Quinzenal()Mensal()Bimestral ()Semestral
35. Você tem asma?() SIM ()NÃO quantas crise nos últimos 06 meses ? _____
36. Faz consultas periódicas com oftalmologista?()Sim ()Não
37. Fez uso de alguma medicação nos os olhos?()Sim ()Não Se SIM, qual(is)?_____
38. Possui histórico de infecções?()Sim ()Não

39. Se SIM, qual(is): ()Rinite ()Sinusite ()Otite ()Faringite ()Amigdalite
()Outros_____
40. Insuficiência respiratória: ()Sim ()Não Se SIM, quantas vezes?_____
Asma:_____
41. Alterações ósseas: ()Sim ()Não Se SIM,
qual(is)?_____
42. Tem problemas nos rins?()Sim ()Não
43. Se sim, faz diálise: ()Sim ()Não Se SIM, com que
frequência:_____
44. Possui problemas de coração: ()Sim ()Não()Nunca Se SIM,
qual(is)?_____
45. Idade do diagnóstico da alteração cardíaca?
46. Distúrbio do sono? ()Sim ()Não
47. Já fez cirurgia: ()Sim ()Não Se SIM, qual(is)?_____Fez
transplante?_____
48. Completou o calendário vacinal?()Sim ()Não
49. Possui outra patologia? ()Sim ()Não Qual(is):_____
50. Se SIM, quais: ()Hipotensão ()Hipertensão ()Diabetes ()Obesidade ()Outras
Qual(is):_____
51. Patologia viral: ()Herpes ()HIV ()HTLV ()Hepatite
52. Doença autoimune: ()Sim ()Não Qual(is):_____
53. Doença parasitária: ()Malária ()Leishmaniose ()Outra:_____
54. Doenças inflamatórias: Artrite reumatoide Colite ulcerativa Doença de Crhon
Febre reumática
55. Alergias: ()Sim ()Não Se SIM,
qual(is)?_____
56. Epilepsia: ()Sim ()Não Se SIM, Nº crises?_____
Medicação:_____
57. Neoplasia: ()Sim ()Não Se SIM,
qual(is)?_____
58. Tuberculose: ()Sim ()Não Quando:_____
Medicação:_____
59. Radioterapia: ()Sim ()Não Quando:_____
Medicação:_____

60. Hipertireoidismo: ()Sim ()Não Medicação:_____
61. Hipotireoidismo: ()Sim ()Não Medicação:_____
62. Fez uso destes medicamentos há pelo menos um mês/ano. Se sim qual a idade de início e qual a duração do uso?()Fenilbutazona()Corticóide()Indometacina()Cloranfenicol()Imunossupressor ()Amoxicilina ()Metronidazol()Hormônios
63. Já teve acidente vascular cerebral? () SIM () NÃO quantas vezes ?
____Medicação:_____