



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

RAFAEL ROVARIS PINHEIRO

**USO DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS NO REPARO
TECIDUAL – REVISÃO DE LITERATURA**

RAFAEL ROVARIS PINHEIRO

**USO DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS NO REPARO
TECIDUAL – REVISÃO DE LITERATURA**

Dissertação apresentada ao Departamento de
Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de
Londrina como requisito parcial para a obtenção do
título de Mestre em Clínicas Veterinárias.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Mara Regina Stipp Balarin

Londrina
2016

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Pinheiro, Rafael Rovaris.

Uso do plasma rico em plaquetas no reparo tecidual – revisão de literatura / Rafael Rovaris Pinheiro. - Londrina, 2016.
62 f. : il.

Orientador: Mara Regina Stipp Balarin .

Dissertação (Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias, 2016.

Inclui bibliografia.

1. Biomaterial - Tese. 2. Cicatrização - Tese. 3. Fatores de crescimento - Tese. 4. Regeneração - Tese. I. Balarin , Mara Regina Stipp . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias. III. Título.

RAFAEL ROVARIS PINHEIRO

**USO DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS NO REPARO TECIDUAL –
REVISÃO DE LITERATURA**

Dissertação apresentada ao Departamento de Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Clínicas Veterinárias.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Orientadora Mara Regina Stipp Balarin
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Profa. Dra. Nilva Maria Freres Mascarenhas
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof^ª. Dr^ª. Geane Maciel Pagliosa
Universidade Federal do Paraná – UFPR

Londrina, 27 de junho de 2016.

DEDICO

Dedico este trabalho ao meu pai Eloy. Meu melhor amigo e parceiro de todas as horas, que nestes últimos anos vem enfrentando alguns obstáculos, mas nunca me deixou nos momentos que mais precisei. Esta conquista compartilho contigo!

À minha mãe Maria, meus irmãos Rodrigo e Eloísa. Pessoas que Deus escolheu para ser minha família, meus companheiros para a vida toda.

À minha noiva Jéssica, amor da minha vida, compreensiva em todos os momentos. Este trabalho não seria possível sem você.

Ao meu filhão “Uca” (Lucas). Meu amigo, meu parceiro, meu companheiro, razão das minhas lutas.

À minha filha Cecília que ainda se desenvolve na barriga da mamãe e me motiva a ser sempre um ser humano melhor.

AGRADECIMENTOS

A União de Ensino do Sudoeste do Paraná - UNISEP, faculdade à qual faço parte do corpo docente. Pelo apoio incondicional durante todo o período do mestrado.

À professora Mara Regina Stipp Balarin, por me ajudar e orientar durante o mestrado, sempre com entusiasmo e um carinho peculiar. Sou muito grato por tudo!

Aos meus colegas do mestrado: Caio, Ana Paula, Arnaldo, Juliane, Leila, Alexandre e Douglas. Por todos os momentos compartilhados nas discussões e trocas de experiência.

Aos professores do Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina, em especial aos professores Wilmar, Giovana, Mirian, Marcelo e Mauro, pela compreensão em alguns momentos de ausência, pelo apoio nas discussões e pela grandeza dos exemplos.

À Universidade Estadual de Londrina, celeiro de pessoas brilhantes e referência no país em qualidade de ensino. Obrigado pela oportunidade e acolhimento.

Aos meus alunos da graduação, que compartilham o meu dia-a-dia e alimentam a minha necessidade constante de crescimento profissional.

*“Eu sou parte de uma equipe.
Então, quando venço, não sou
eu apenas quem vence. De certa
forma termino o trabalho de um
grupo enorme de pessoas”.*

Ayrton Senna

PINHEIRO, R.R. **Uso do plasma rico em plaquetas no reparo tecidual – revisão de literatura.** 2016. 62f. Dissertação (Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias) – Universidade Estadual de Londrina. Londrina, 2016.

RESUMO

O plasma rico em plaquetas (PRP) autólogo é utilizado por cirurgiões em diversos países. Os métodos de obtenção são simples e poucos equipamentos são necessários para sua preparação, o que o torna uma técnica acessível. A grande quantidade de fatores de crescimento contidos nos grânulos plaquetários, a capacidade de sintetizar novas proteínas, assim como a atividade antimicrobiana e moduladora da inflamação, favorecem a proliferação celular e a síntese de matriz extracelular, promovendo a reparação de feridas e outras lesões tissulares, funções estas que sugerem a aplicação clínica do PRP para estimular o processo de regeneração de diversos tecidos. Poucos efeitos colaterais estão relacionados ao uso do PRP, apresentando-se geralmente como uma leve reação inflamatória local. Entretanto, em animais de laboratório foi observado potencial carcinogênico. Recentemente foram descritos resultados *in vitro* e *in vivo* mostrando que o PRP apresenta potencial antimicrobiano, sugerindo o seu uso concomitante aos antimicrobianos convencionais na profilaxia das infecções pós-operatórias. Este trabalho objetiva revisar a literatura disponível sobre o emprego do PRP em humanos e animais.

Palavras chave: Biomaterial. Cicatrização. Fatores de crescimento. Regeneração. Reparação.

PINHEIRO, Rafael Rovaris. **Use of platelet-rich plasma in tissue repair – review of the literature.** 2016. 62f. Dissertation (Professional master's in veterinary clinics) – Universidade Estadual de Londrina. Londrina, 2016.

ABSTRACT

Autologous platelet-rich plasma (PRP) is used by surgeons in several countries. The methods of production are simple and few equipments are needed for their preparation, what makes an accessible technique. The large amount of growth factors contained in platelet granules, the ability to synthesize new proteins, as well as their antimicrobial activity and modulating the inflammation, promote cellular proliferation and extracellular matrix synthesis, promoting repair of wounds and other tissue lesions, these functions indicate the clinical application of PRP to stimulate the regeneration of various tissues. Few side effects are related to the use of PRP, usually as a mild local inflammatory reaction. However, in laboratory animals was observed carcinogenic potential. Recently were described *in vitro* and *in vivo* results showing that the PRP features antimicrobial potential, suggesting your concomitant use with the conventional antimicrobial in prophylaxis of postoperative infections. This paper aims to review the available literature about the use of PRP in humans and animals.

Keywords: Biomaterial. Healing. Growth fator. Regeneration. Repair.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Volume sanguíneo nas diversas espécies animais segundo o peso corpóreo	14
Tabela 2 - Valores de referência do número de plaquetas por μL de sangue nas espécies animais domésticas.....	15
Tabela 3 – Principais fatores de crescimento liberados pelos grânulos α das plaquetas e suas atividades biológicas.....	18
Tabela 4 – Principais técnicas de obtenção de PRP em humanos e animais propostas nas últimas duas décadas	24

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Estrutura celular plaquetária. GA: grânulos α . GD: grânulos densos. Gli: glicogênio. GP: glicoproteínas. Lis: lisossomo. M: mitocôndria. ME: membrana externa. MT: microtúbulos. MF: microfilamentos. Per: peroxissoma. STA: sistema tubular aberto. STD: sistema tubular denso..... 15
- Figura 2** - Diagrama esquemático do processo de reparo tecidual em condições normais e sua aceleração quando se aplica o PRP..... 21
- Figura 3** - Protocolo de obtenção de PRP com duas centrifugações 26

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1.	SANGUE TOTAL, SORO E PLASMA	13
2.2.	PLAQUETAS	14
2.3.	PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP)	16
2.4.	FATORES DE CRESCIMENTO	17
2.5.	REPARO TECIDUAL	19
2.6.	BIOMATERIAIS	21
2.7.	TÉCNICAS DE OBTENÇÃO DO PRP	24
2.8.	CONSERVAÇÃO DO PRP	27
2.9.	COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO USO DO PRP	28
	REFERÊNCIAS	29
3	OBJETIVOS	36
3.1	OBJETIVO GERAL	36
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
4	ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO	37
	Evidências do uso clínico e experimental do plasma rico em plaquetas (PRP) na ortopedia humana e veterinária – revisão de literatura	37
	RESUMO	37
	INTRODUÇÃO	38
	USO CLÍNICO E EXPERIENTAL DO PRP	40
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
	REFERÊNCIAS	52
5	CONSIDERAÇÕES GERAIS	62

1 INTRODUÇÃO

Técnicas cirúrgicas reconstrutivas são essenciais para reabilitação funcional e estética dos tecidos envolvidos em lesões traumáticas. Visando estimular e acelerar a reparação de tecidos moles e ósseo, o plasma rico em plaquetas (PRP) vem sendo utilizado por cirurgiões em diversos países.

Produto da centrifugação de pequeno volume sanguíneo, o PRP deve apresentar pelo menos quatro vezes a concentração basal de plaquetas por microlitro (μL) (MARX, 2004). Ao serem ativadas, as plaquetas sofrem degranulação e liberam local e continuamente diversos fatores de crescimento (FC), nanopartículas de polipeptídeos que regulam uma série de eventos celulares como a quimiotaxia, mitogênese, diferenciação celular e a síntese de matriz extracelular.

Neste contexto, o PRP vem sendo tema constante de pesquisas na odontologia, na medicina humana e mais recentemente na veterinária. Importantes resultados têm sido obtidos principalmente na odontologia e na ortopedia, onde os protocolos utilizados têm reduzido consideravelmente o período de convalescença.

Os métodos de obtenção são extremamente simples e poucos equipamentos são necessários para sua preparação, o que o torna uma técnica acessível.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1. SANGUE TOTAL, SORO E PLASMA

O sangue é um tecido líquido que constitui-se no fluido biológico de maior relevância como sistema de transporte do corpo (BACILA, 2003). É formado por uma fração líquida ou meio intercelular, denominada plasma e por três tipos celulares: os glóbulos vermelhos (também conhecidos como hemácias ou eritrócitos), os glóbulos brancos (ou leucócitos) e as plaquetas (ou trombócitos). Estas últimas, na verdade, são fragmentos de citoplasma dos megacariócitos (LOPES et al., 2007). Ao contrário dos mamíferos, onde só os leucócitos possuem núcleo, nas aves, répteis, anfíbios e peixes, todas as células são nucleadas, sendo as plaquetas portanto denominadas de trombócitos (LOPES et al., 2007).

O plasma é composto por água (85%) e sólidos (15%) divididos em orgânicos: proteínas (albumina, globulinas e fibrinogênio), fatores de coagulação, substâncias nitrogenadas, gorduras neutras, colesterol, fosfolipídios, glicose, enzimas e hormônios – e inorgânicos: os minerais sódio (Na), potássio (K), manganês (Mg), cobre (Cu), e os bicarbonatos (HCO_3) (FELDMAN, 2000).

De acordo com Lopes et al. (2007) a principal função do sangue é a de transporte, quer de substâncias essenciais para a vida das células, tais como oxigênio, dióxido de carbono, nutrientes e hormônios, quer de produtos oriundos do metabolismo, indesejáveis ao organismo, os quais são levados aos órgãos de excreção. Bacila (2003) cita ainda funções importantes como a distribuição de hormônios, a manutenção do pH, o controle da temperatura, a defesa contra infecções, o controle das hemorragias, dentre outras.

O volume sanguíneo nas espécies domésticas varia em torno de 6 a 10% do peso corpóreo, e segundo Lopes et al. (2007), há grande variedade intra e interespecies (Tabela 1).

Tabela 1 - Volume sanguíneo nas diversas espécies animais segundo o peso corpóreo

ESPÉCIES	VOLUME SANGUÍNEO	
	mL/Kg	%
Vacas leiteiras jovens, equinos puro sangue	88-110	10-11
Cães	77-78	8-9
Vacas lactantes, bovinos em crescimento	66-77	7-8
Vacas não-lactantes, equinos	62-66	6-7
Ovelhas, cabras	62-66	6-7
Gatos	62-66	6-7
Animais de laboratório	-	6-7
Suínos adultos	55	5-6

Adaptado de: LOPES et al., 2007

Sangue total fresco é sangue colhido há no máximo oito horas e que contém hemácias, leucócitos, plaquetas, todos os fatores de coagulação e proteínas plasmáticas. Segundo Lopes et al. (2007) ele pode ser utilizado diretamente para transfusões ou a partir dele podem ser separados todos os componentes sanguíneos.

Soro sanguíneo é a denominação que se dá a fração líquida do sangue obtida por sedimentação espontânea ou centrifugação, quando colhido sem anticoagulante, havendo consumo do fibrinogênio e fatores de coagulação, mas preservando as outras substâncias presentes no plasma. Para que a fração líquida do sangue permaneça sendo considerada plasma, o sangue deve ser colhido com um anticoagulante (STEPHENSON, 2004).

2.2. PLAQUETAS

Derivadas do citoplasma dos megacariócitos encontrados na medula óssea, as plaquetas são fragmentos celulares que embora anucleados, tem intensa atividade bioquímica (D'AMICO; VILLAÇA, 2006). Sua função mais conhecida está no processo de hemostasia por ser indispensável para a formação do trombo primário, entretanto, também apresenta papel importante na inflamação (OMBRELLO, 2010 *apud* CARRILLO-MORA et al., 2013).

As plaquetas apresentam forma de disco biconvexo medindo entre dois e três micrometros (μm) de diâmetro, segundo Lopes et al. (2007), tem vida média entre 7 e 10 dias e a sua concentração normal no sangue periférico varia conforme a espécie, num intervalo entre 200 a 800.000 plaquetas por μL de sangue (Tabela 2).

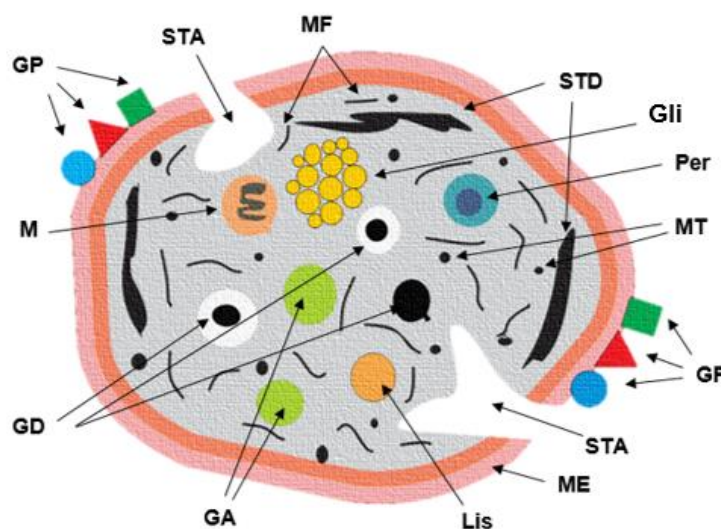
Tabela 2 - Valores de referência do número de plaquetas por μL de sangue nas espécies animais domésticas

ESPÉCIES	Plaquetas por μL de sangue
Caninos	200-500.000
Felinos	200-500.000
Bovinos	200-800.000
Equinos	100-600.000

Fonte: Lopes et al., 2007

Diversas organelas presentes nas plaquetas são comuns a muitas células, como as mitocôndrias e os lisossomos (Figura 1). Elas possuem ácido ribonucleico (RNA) e, além disso, apresentam em seu citoplasma diversos grânulos, que são divididos em três grupos: grânulos α (alfa) – que contêm fibrinogênio, fator de Von Willebrand, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador β (TGF β), fator de crescimento epidérmico ou epitelial (EGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento similar à insulina tipo I (IGF-I) entre outros fatores, imunoglobulinas (IgA, IgE, IgM e IgG), fatores de coagulação V e VIII, além de algumas quimiocinas, citocinas e proteínas adesivas. Grânulos Δ (delta ou densos): contém ADP, ATP e serotonina, potente ativador plaquetário. E por fim, grânulos λ (lambda): contém lisossomos que ajudam a dissolver o coágulo após ter cumprido sua função (ANITUA, 2004; GONZÁLES-VILLALVA, 2010 *apud* CARRILLO-MORA et al., 2013).

Figura 1 – Estrutura celular plaquetária. GA: grânulos α . GD: grânulos densos. Gli: glicogênio. GP: glicoproteínas. Lis: lisossomo. M: mitocôndria. ME: membrana externa. MT: microtúbulos. MF: microfilamentos. Per: peroxissoma. STA: sistema tubular aberto. STD: sistema tubular denso.



Adaptado de: FERNANDES-DELGADO et al., 2012.

O endotélio é uma interface metabolicamente ativa entre o sangue e os tecidos extra vasculares, produzindo e secretando substâncias que realizam o controle da agregação plaquetária, da coagulação e fibrinólise (D'AMICO; VILLAÇA, 2006). Em caso de lesão e exposição do subendotélio, as plaquetas são ativadas e se aderem ao sítio da lesão por meio da interação mediada pelo fator de Von Willebrand (proveniente do endotélio exposto) entre a glicoproteína presente na membrana plaquetária e os receptores de colágeno no vaso sanguíneo lesado. A partir de então, de acordo com ANITUA (2004), substâncias são liberadas pelo endotélio lesado ou pelas próprias plaquetas ativadas atraindo outras plaquetas ao local da lesão, formando um “tampão” ou trombo, o qual será posteriormente estabilizado pela ação da trombina. A ação de reparação tecidual das plaquetas é realizada por seus fatores mitogênicos que estão armazenados nos grânulos α .

Além das funções já descritas, recentemente se há notado, segundo Spinelli et al. (2010) que apesar de as plaquetas não possuírem ácido desoxirribonucleico (DNA), elas contam com um sistema para realizar síntese proteica, possuem cópias de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) para quase um terço das proteínas conhecidas no genoma humano e traduzem eficazmente diversas proteínas. Esta descoberta tem mudado a forma de ver as plaquetas, já que as mesmas têm capacidade de sintetizar proteínas como resposta à mudanças em seu ambiente (OMBRELLO, 2010 *apud* CARRILLO-MORA et al., 2013).

A grande quantidade de fatores de crescimento contidos nos grânulos plaquetários, a capacidade de sintetizar novas proteínas, assim como sua atividade microbicida e moduladora da inflamação, favorecem a proliferação celular e a síntese de matriz extracelular, promovendo o reparo de feridas e outras lesões tissulares, funções estas que sugerem a aplicação clínica do PRP autólogo para estimular a reparação e regeneração de diversos tecidos (NURDEN, 2011).

2.3. PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP)

Segundo Bonfá et al. (2012), o plasma rico em plaquetas (PRP) é uma concentração de plaquetas reunidas em um pequeno volume de plasma, e o mesmo, conforme Pagliosa e Alves (2007) é fabricado por um processo que consiste na centrifugação do sangue, objetivando concentrar maior quantidade de plaquetas no menor

volume de plasma. Sánchez et al. (2003) destacam que a importância em aumentar a quantidade de plaquetas está no fato de que quando as plaquetas são ativadas, os grânulos- α localizados no seu interior sintetizam e liberam fatores de crescimento (FC), que são moléculas bioativas fundamentais para o processo de reparação tecidual, pois são capazes de estimular a mitogênese, angiogênese, quimiotaxia e diferenciação celular.

O plasma rico em plaquetas tem sido considerado uma grande ferramenta na aceleração do reparo ósseo e de tecidos moles. É uma biotécnica relativamente nova e faz parte do crescente interesse em engenharia tecidual e celular nas terapias de hoje. Por ser desenvolvido a partir do sangue autólogo, o PRP é seguro por não transmitir doenças infectocontagiosas e não desencadear rejeições por parte do organismo receptor (MARTÍNEZ-GONZÁLES et al., 2002).

2.4. FATORES DE CRESCIMENTO

Encontrados no plasma e em alguns tecidos, os fatores de crescimento (FC) são polipeptídios específicos que regulam a diferenciação e a proliferação celular, atuando portanto, na regeneração tissular (WILTFANG et al., 2004).

Nos últimos 20 anos, diversos estudos vêm mostrando resultados satisfatórios em diferentes especialidades com o emprego do PRP, o que dá suporte às hipóteses de que há benefícios à regeneração tecidual por meio do emprego dos FC e de outros fatores derivados das plaquetas (WHITMAN et al., 1997; WEISER et al., 1999; OUYANG; QIAO, 2006; EPPLEY et al., 2006; BARBOSA et al., 2008; BALBO et al., 2010; GONZÁLEZ-SÁNCHEZ; JIMÉNEZ-BARRAGÁN, 2011; BONFÁ et al., 2012; SILVA et al., 2012; REGHINI, 2013).

Após estimulação e ativação plaquetária, os grânulos se alargam e sofrem mudanças estruturais que proporcionam a liberação dos seus conteúdos para o exterior. Os grânulos α contêm várias e importantes moléculas bioativas (proteínas adesivas, fatores de coagulação, proteases e antiproteases, citocinas, quimiocinas, fatores antimicrobianos, glicoproteínas de membrana, condroitina, albumina, imunoglobulinas e outras proteínas) que lhes conferem diferentes atividades biológicas (Tabela 3).

Tabela 3 – Principais fatores de crescimento liberados pelos grânulos α das plaquetas e suas atividades biológicas

MOLÉCULA BIOATIVA	ATIVIDADES BIOLÓGICAS
Fator de crescimento derivado das plaquetas (FCDP)	<ul style="list-style-type: none"> - Potente mitógeno para fibroblastos, células musculares lisas arteriais, condrócitos, células epiteliais e endoteliais - Efeito quimiotático potente para células hematopoiéticas, mesenquimais, musculares e fibroblastos - Estimula quimiotaxia e ativação dos macrófagos - Ativa o fator transformador de crescimento β para estimular macrófagos e neutrófilos - Síntese de colágeno tipo I - Angiogênese (por via indireta)
Fator de crescimento transformador β (FCT β)	<ul style="list-style-type: none"> - Estimula quimiotaxia fibroblástica, proliferação e síntese de colágeno - Inibe a formação de osteoclastos e a reabsorção óssea - Diminuição de cicatriz dérmica - Inibidor do crescimento dos fibroblastos, células epiteliais, endoteliais, neuronais, alguns tipos de células hematopoiéticas e queratinócitos - Antagonista da atividade biológica do FCE, do FCDP e do FCFa - Favorece angiogênese
Fator de crescimento similar à insulina tipos I e II (FCI-I e FCI-II)	<ul style="list-style-type: none"> - Crescimento de fibroblastos - Mitogênese e diferenciação de células mesenquimais e de revestimento - Mitogênico <i>in vitro</i> para algumas células mesodérmicas - Promove síntese de colágeno e prostaglandina E2 nos fibroblastos - Estimula colágeno e síntese da matriz por células ósseas regulando o metabolismo da cartilagem articular.
Fator de crescimento fibroblástico ácido e básico (FCFa e FCFb)	<p>FCFa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Participa da proliferação e diferenciação de osteoblastos e inibição de osteoclastos - Favorece angiogênese e migração celular - Mitógeno para queratinócitos derivados da pele, fibroblastos dérmicos e células endoteliais vasculares <p>FCFb:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estimula o crescimento de fibroblastos, mioblastos, osteoblastos, células neuronais, endoteliais, queratinócitos e condrócitos - Aumenta produção de fibronectina - Estimula angiogênese, proliferação de células endoteliais e síntese de colágeno - Síntese de matriz. Epitelização e produção de FC de queratinócitos e retração de feridas
Fator de crescimento endotelial vascular (FCEV)	<ul style="list-style-type: none"> - Estimula proliferação das células do endotélio macrovascular - Potente angiogênico - Induz síntese de metaloproteínas que degradam o colágeno intersticial
Fator de crescimento epidérmico (FCE)	<ul style="list-style-type: none"> - Função mitogênica (proliferação, diferenciação e migração de células epidérmicas, epiteliais, fibroblastos, células embrionárias. Além de células nasais, gliares a partir de células mesenquimais - Quimiotaxia de fibroblastos e células epiteliais - Estimula reepitelização - Incrementa angiogênese - Influi na síntese e renovação da matriz extracelular - Proapoptósico

Fonte: FERNÁNDEZ-DELGADO et al., 2012

A liberação dos FC derivados das plaquetas é desencadeada pela ativação das mesmas, o que se pode obter por meio da utilização de substâncias como

trombina, cloreto de cálcio e colágeno. Em contato com estas substâncias, ocorre a formação de um coágulo ou gel de plaquetas que se dá fundamentalmente pela ativação do fibrinogênio e formação de fibrina. Para o seu emprego, as substâncias ativadoras devem ser adicionadas ao PRP momentos antes de sua aplicação (MONTÓN-ECHEVERRÍA et al., 2007).

2.5. REPARO TECIDUAL

O reparo tissular ocorre mediante um complexo de eventos ao nível celular e molecular, regulados por proteínas sinalizadoras, em um processo biológico até hoje não completamente caracterizado. Neste contexto, as plaquetas têm um papel importante, já que a ativação plaquetária em resposta a lesões tissulares e vasculares provoca a formação de um tampão plaquetário e um coágulo cujas funções são a hemostasia e a secreção de fatores de crescimento e proteínas envolvidas no processo de reparação tecidual (ANITUA, 2004).

A regeneração promove a reconstituição anatômica e funcional do tecido lesado e ocorre em tecidos onde existam células lábeis ou estáveis, que se multiplicam e organizam um tecido idêntico ao anterior. Porém, ela só ocorre se existir suporte que garanta oxigenação e nutrição local (RUBIN, 2006; KUMAR et al., 2008).

Quando a destruição tissular é extensa ou células permanentes são lesadas, o reparo tecidual será através da proliferação e substituição por células menos diferenciadas, como as do tecido conjuntivo. Ou seja, quando tecidos com células permanentes são lesados ou não há estruturas de suporte, haverá deposição de tecido conjuntivo fibroso, caracterizado como cicatriz (KUMAR et al., 2008).

As células lábeis multiplicam-se durante toda a vida, sendo capazes de se regenerar constantemente, são exemplos os epitélios escamosos que revestem a pele e as mucosas, os epitélios cúbicos dos ductos glandulares, os epitélios colunares do trato gastrintestinal e uterino, o epitélio de transição do trato urinário e também as células hematopoiéticas da medula óssea (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013). As células estáveis geralmente não se dividem, permanecendo no estágio de quiescência celular (G0), porém, quando lesadas, podem se proliferar mediante estímulos. Compreendem as células parenquimatosas dos órgãos sólidos, as células endoteliais, os fibroblastos, as células musculares lisas e as células osteogênicas (RUBIN, 2006; JUNQUEIRA;

CARNEIRO, 2013). Já as células permanentes perdem a capacidade de proliferação após o nascimento do animal. Os neurônios e as células musculares cardíacas fazem parte deste grupo, apresentando portanto, capacidade muito pequena de regeneração, sendo substituídas predominantemente por tecido cicatricial (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

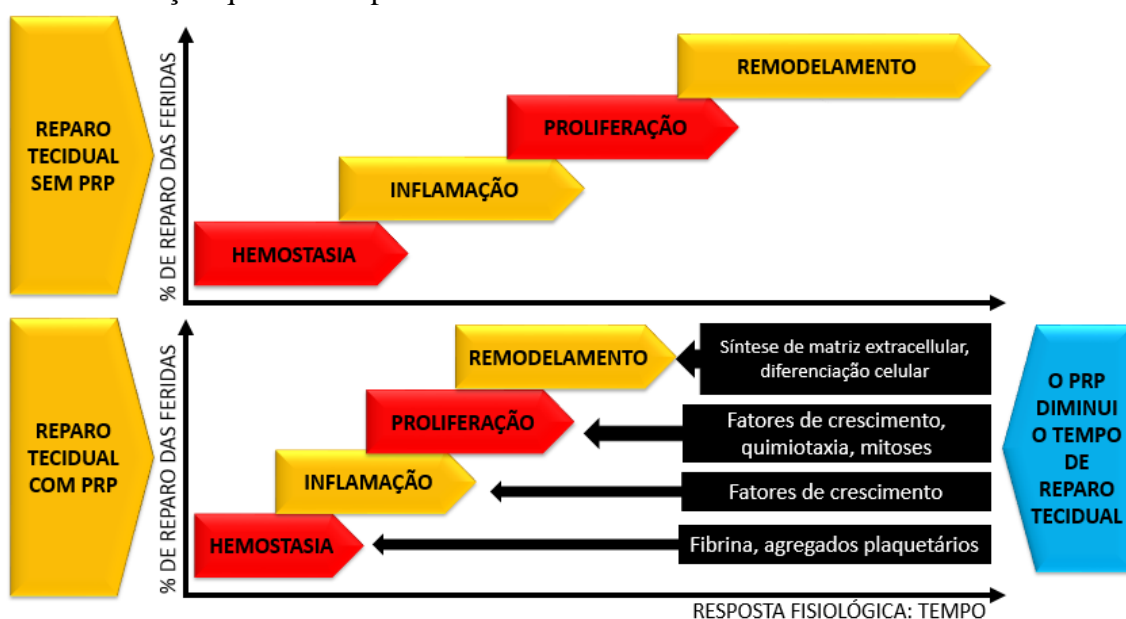
Três etapas distintas, entretanto sobrepostas, ocorrem durante o processo de reparo, são elas: a fase inflamatória, a fase proliferativa e a fase de remodelamento. A fase inflamatória é a resposta inicial a uma lesão tissular, e objetiva proporcionar rápida hemostasia e iniciar a cascata de eventos que levam a regeneração ou cicatrização do tecido lesado. Os fatores de crescimento e as citocinas liberadas pelas células lesadas e principalmente pelas plaquetas estimulam o processo de migração, proliferação e diferenciação celular, além da síntese de matriz extracelular (BHANOT; ALEX, 2002).

A segunda fase, ou fase de proliferação é o momento do reparo propriamente dito, onde, conforme Bhanot e Alex (2002), o tecido necrótico é eliminado e substituído por tecido novo, específico da região lesada (osso, cartilagem, tecido fibroso). As células tronco mesenquimais diferenciam-se em fibroblastos, osteoblastos, condroblastos ou outras células requeridas, conforme o tecido a regenerar. Os fatores locais como os FC, as citocinas, alguns hormônios, o pH, a presença de nutrientes, a pressão parcial de oxigênio dentre outros, condicionam uma diferenciação celular adequada.

A fase final ou de remodelamento se caracteriza pela reorganização e adaptação do tecido novo formado, buscando parecer-se o mais próximo do tecido original. As mudanças promovidas incluem diminuição da densidade e vascularização celular, eliminação do excesso de matriz reparada e reorientação das fibras de colágeno, podendo levar anos para completar-se (BHANOT; ALEX, 2002).

Anitua et al. (2006) destacam o uso terapêutico do PRP na estimulação e aceleração do reparo tecidual, sendo os FC liberados localmente e de forma contínua, a base da eficácia deste biomaterial, que mimetiza o processo fisiológico de reparo (Figura 2).

Figura 2 - Diagrama esquemático do processo de reparo tecidual em condições normais e sua aceleração quando se aplica o PRP



Adaptado de: FLORES, 2012

2.6. BIOMATERIAIS

Quando ocorrem lesões ou danos aos tecidos e órgãos, espontaneamente ocorre a reconstrução tecidual visando restabelecer a integridade funcional e mecânica (CANCEDDA et al., 2003). Entretanto, condições como amplo suprimento sanguíneo, estabilidade mecânica, presença de um arcabouço tridimensional (SALGADO, 2002; GONDIM, 2007) e tamanho do sítio lesionado são determinantes para a consolidação do reparo, pois, em regiões em que a morfologia e dimensão do defeito são extensas e críticas, o mecanismo regenerativo torna-se limitado (KIM et al., 2006).

Biomaterial é toda e qualquer substância natural ou sintética que pode ser usada como um todo ou parte de um sistema, que trata, aumenta ou substitui algum tecido, órgão ou função do corpo. Segundo Roush (2007), desde os ancestrais, implantes vem sendo utilizados em medicina, entretanto, no final do século XIX com o surgimento da anestesia e das técnicas assépticas, surgiu grande demanda por implantes que atendessem novas necessidades, como retenção prolongada ou a absorção nos organismos vivos.

Os biomateriais frequentemente são empregados para o preenchimento de lesões (CANCEDDA et al., 2003), podendo atuar como um arcabouço, assim,

estimulando a migração e proliferação celular (SCHEPERS et al., 1998; PIATTELLI et al., 2000).

Roush (2007) destaca algumas características desejáveis em um implante, como:

- Ser completamente inerte em termos biológicos, não desencadeando resposta inflamatória;
- Ter força suficiente para manter-se até completar o reparo tecidual;
- Ser resistente à manipulação, não se danificando nem impossibilitando seu manuseio;
- Ter possibilidade de ser submetido à processos de esterilização;
- Não ser alérgico, corrosivo ou tóxico;
- Não possuir potencial carcinogênico ou teratogênico;
- Ter baixo custo.

As respostas teciduais aos implantes podem ocorrer localmente nas adjacências do implante ou sistemicamente devido aos efeitos dos produtos de degradação do implante em tecidos distantes (Roush, 2007).

Os fios cirúrgicos, amplamente utilizados no mundo todo são os biomateriais mais conhecidos. Roush (2007) os classifica conforme suas origens em orgânicos absorvíveis (catagute) e inabsorvíveis (algodão, linho e seda), polímeros sintéticos absorvíveis (ácido poliglicólico, poliglactina 910, polidioxanona e poliglecaprona 25) e materiais sintéticos não absorvíveis (poliamida – náilon, poliéster e polipropileno). Há ainda os implantes sintéticos não absorvíveis usados em cirurgia como o polimetil metacrilato, usado como cimento ósseo em ortopedia; a borracha de silicone, utilizada em sondas urinárias e cânulas.

Os metais são normalmente utilizados combinados em ligas metálicas, o que lhes confere resistência, principalmente à corrosão. Segundo Ratner et al. (2004), apesar de rígidos, os metais são deformáveis e excelentes condutores de eletricidade e calor, podendo ser tolerados pelo corpo humano em pequenas quantidades (ferro, cromo, níquel, titânio, cobalto...). Os mais utilizados são os aços inoxidáveis, as ligas à base de cobalto, o titânio, o ouro e a platina. Encontram muitas aplicações em ortopedia, especialmente como materiais estruturais, em dispositivos para fixação de fraturas e na substituição total ou parcial de articulações, mas também podem ser utilizados na fabricação de instrumental cirúrgico (Martín, 2004).

As cerâmicas estão sendo utilizadas também como biomateriais devido a suas características para utilização em substituição ao tecido ósseo, dentre as quais destacam-se: são estruturalmente semelhantes ao componente inorgânico do osso; são biocompatíveis, osteocondutivas e, principalmente, não possuem proteínas em sua composição, o que proporciona ausência de resposta imunológica (ABUKAWA et al., 2006). Estão amplamente indicadas na ortopedia e odontologia no reparo de defeitos ósseos, manutenção do rebordo alveolar e como implantes ortopédicos e dentários (LEGEROS, 2002). As principais cerâmicas disponíveis comercialmente e utilizadas para reparação e substituição do tecido ósseo são a hidroxiapatita e o biovidro (ROUSH, 2007).

Os materiais adesivos, grupo ao qual se incluem a cola de fibrina e os cianoacrilatos, são uma alternativa às suturas tradicionais, apresentando uma série de vantagens como a facilidade técnica e o baixo tempo para as sínteses, e têm sido objeto de diversas investigações científicas (ROUSH, 2007). A cola de fibrina tem sido usada para eliminar o espaço morto e aumentar a probabilidade de enxertos serem revascularizados, além de diminuir o número de suturas em cirurgias cosméticas e reconstrutivas (SILVER et al., 1995).

Os cianoacrilatos são adesivos que em contato com o tecido são convertidos do estado líquido para o estado sólido por polimerização, catalisados pela baixa umidade. Estes adesivos possuem ação hemostática e sua degradação pelo organismo ocorre entre três e seis meses (LAMBORN et al., 1970). Estudos revelam ainda que os cianoacrilatos possuem ações antibacterianas (MATTHEWS, 1993).

As proteínas ósseas morfogenéticas, também conhecidas como BMPs formam um grupo único de proteínas dentro da superfamília do TGF- β , participando da regulação da indução, manutenção e reparação óssea em diversas situações clínicas ((MENDONÇA et al., 2007; SCHMIDT, 2006). As BMPs atuam, principalmente, como agentes quimiotáticos, mitogênicos além de induzir a diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos e, em algumas situações, em condroblastos (SIMON; WATSON, 2002; UEDA et al., 2007).

Até o momento, cerca de 20 tipos de BMP já foram identificadas todas com diferentes graus de atividade celular, incluindo propriedades de indução cartilaginosa ou óssea (BLOCK; ACHONG, 2006; SCHMIDT, 2006). As BMPs estão presentes na matriz óssea e podem ser obtidas e purificadas desde tecidos alógenos ou xenógenos, apresentando função semelhante uma vez que apresentam homologia

estrutural e funcional independente da espécie animal das quais foram extraídas (SANTOS et al., 2005; SCHMIDT, 2006).

Mais recente na medicina regenerativa, o PRP é um biomaterial que induz a regeneração e substitui os adesivos de fibrina, fato que vem levando a diversos estudos nos últimos anos, considerando-o uma evolução das tecnologias de adesivos de fibrina utilizadas há muitos anos (BIELECKI; EHRENFEST, 2012).

2.7. TÉCNICAS DE OBTENÇÃO DO PRP

Pontual e Magini (2004) afirmam que o PRP é um produto derivado do processamento laboratorial do sangue autógeno, coletado no período pré-operatório, rico em fatores de crescimento. Afirmam, ainda, que o mesmo deve ser misturado à trombina bovina e cloreto de cálcio a 10% para que adquira consistência adesiva e gelatinosa, facilitando o seu uso nos procedimentos cirúrgicos.

Diversos protocolos e técnicas para a obtenção de PRP já foram descritos (Tabela 4). Existem protocolos propostos que utilizam *kits* comerciais desenvolvidos para o preparo do PRP, entretanto, a estes estão agregados altos custos (WEIBRICH et al., 2005; MAZZUCO, 2008). Porém, existem também protocolos simples e rápidos, com custos muito inferiores (SONNLEITNER et al., 2000; GONSHOR, 2002).

Tabela 4 – Principais técnicas de obtenção de PRP em humanos e animais propostas nas últimas duas décadas (Continua...)

ANO	1º AUTOR	PROTOSCOLOS PROPOSTOS	ESPÉCIES
1999	ANITUA, E.	Centrifugação única: 160g por 6 min	Humana
2004	FERES JUNIOR, F.	Centrifugação única: 1400rpm por 10 min	Humana
2006	CARMONA, J.U.	Duas centrifugações: 1ª – 120g por 5 min 2ª – 240g por 5 min	Equinos
2007	FERRAZ, V.C.M.	Duas centrifugações: 1ª - 800rpm por 10 min 2ª - 1600rpm por 10 min	Cães
2008	MAIA, L.	Duas centrifugações: 1ª – 120g por 5 min 2ª – 473g por 5 min	Equinos

Tabela 4 – Principais técnicas de obtenção de PRP em humanos e animais propostas nas últimas duas décadas (Continua...)

ANO	1º AUTOR	PROTÓCOLOS PROPOSTOS	ESPÉCIES
2008	OLIVEIRA-FILHO, M.A.	Duas centrifugações: 1ª - 200g por 20 min 2ª - 400g por 10 min	Coelhos
2009	DEROSSI, R.	Duas centrifugações: 1ª – 300g por 10 min 2ª – 640g por 10 min	Equinos
2009	MESSORA, M.R.	Duas centrifugações: 1ª - 760rpm por 20 min 2ª - 1200rpm por 15 min	Coelhos
2009	VENDRAMIN, F.S.	Duas centrifugações: 1ª – 400g por 10 min 2ª – 800g por 10 min	Humana
2011	ALEIXO, G.A.S.	Duas centrifugações: 1ª - 1200rpm por 10min 2ª - 1600rpm por 10min	Cães
2011	KLEIN, C.P.	Três protocolos com duas centrifugações: 1ª - 1226rpm por 10min 2ª - 1939rpm por 10min ou 1ª - 1226rpm por 20min 2ª - 1939rpm por 15min ou 1ª - 1426rpm por 20min 2ª 2817rpm por 15min	Humana
2012	VENDRUSCOLO, C.P.	Seis protocolos com duas centrifugações: 1ª – 900rpm por 10 min 2ª - 1300rpm por 10 min ou 1ª 1300rpm por 10 min 2ª - 2500rpm por 10 min ou 1ª – 400rpm por 10 min 2ª - 1300rpm por 10 min ou 1ª – 1800rpm por 10 min 2ª - 3000rpm por 10 min ou 1ª – 2500rpm por 10 min 2ª - 3500rpm por 10 min ou 1ª – 900rpm por 10 min 2ª - 1800rpm por 10 min	Equinos

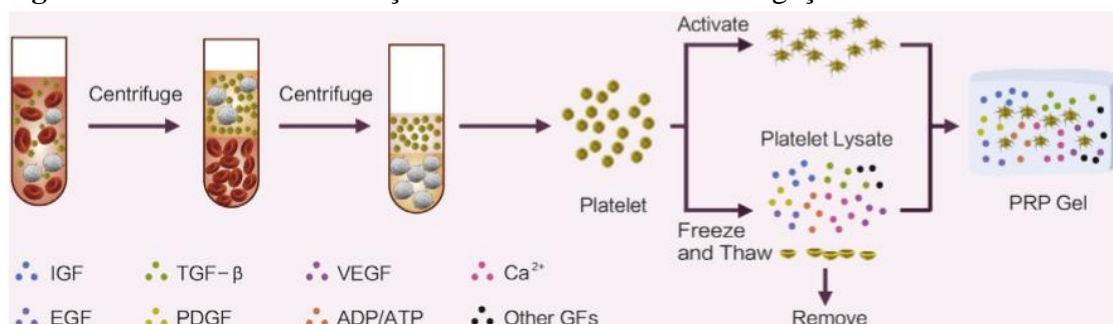
Tabela 4 – Principais técnicas de obtenção de PRP em humanos e animais propostas nas últimas duas décadas (Conclusão)

ANO	1º AUTOR	PROTOSCOLOS PROPOSTOS	ESPÉCIES
2012	FERREIRA, V.B.C.	Duas centrifugações: 1ª - 300g por 10min 2ª - 640g por 10min	Cães
2012	VANAT, N.	Duas centrifugações: 1ª - 1500rpm por 10min 2ª - 1500rpm por 10min	Cães

O tipo e modelo da centrífuga, as velocidades empregadas, os anticoagulantes utilizados na colheita de sangue, a concentração de plaquetas existente e os tipos de fatores de crescimento encontrados, determinam a qualidade e a ação biológica satisfatória do PRP (EFEOGLU et al., 2004).

A centrifugação é o procedimento básico para se obter o PRP e, tanto os protocolos envolvendo uma única centrifugação (ANITUA, 1999; FERES JUNIOR, 2004) quanto os que envolvem duas centrifugações (CARMONA, 2006, FERRAZ, 2007; MAIA, 2008; OLIVEIRA-FILHO, 2008; MESSORA, 2009; DEROSI, 2009; VENDRAMIN, 2009; ALEIXO 2011; KLEIN, 2011; VENDRUSCOLO 2012; VANAT, 2012; FERREIRA, 2012) caracterizam-se por colheita de sangue venoso em tubo contendo anticoagulante, preferencialmente citrato fosfato dextrose adenina (CPDA) ou citrato de sódio e posterior centrifugação do sangue total conforme protocolos sugeridos na tabela 4. Então, obtém-se uma quantidade de plasma que se divide em duas frações: a superior e maior, contendo fibrinogênio e pouca quantidade de plaquetas (plasma pobre em plaquetas ou PPP) e a fração inferior, menor, que é o PRP (Figura 3), cujo rendimento é em média de 10% do sangue processado (GONZÁLEZ LAGUNAS, 2006).

Figura 3 - Protocolo de obtenção de PRP com duas centrifugações



Fonte: ZHU et al., 2013

Há que se atentar para o cuidado de não lesar as plaquetas durante o seu processamento, já que poderá ocorrer ativação precoce e perda da atividade desejada. Portanto, centrifugações em velocidades mais lentas são as mais efetivas (MARX, 2001).

2.8. CONSERVAÇÃO DO PRP

Quando o protocolo de tratamento envolve várias aplicações para obter o efeito desejado, o PRP deve ser preparado à cada aplicação, o que demanda tempo e equipamentos disponíveis. A preservação do PRP é uma necessidade que vem sendo estudada há anos, entretanto os resultados são conflitantes quanto a viabilidade das técnicas. Em humanos, concentrados de plaquetas são estocados em bancos de sangue em temperatura ambiente com agitação contínua por até cinco dias, haja vista a baixa viabilidade das plaquetas e ao risco de contaminação (SCHOENFELD et al., 2006).

A criopreservação seria uma alternativa, entretanto, o armazenamento em baixas temperaturas produz alterações nas plaquetas fazendo com que as mesmas emitam pseudópodes e secretem seus grânulos α , densos e lisossomais, mimetizando a ativação plaquetária, o que reduz seu efeito clínico (TABLIN et al., 2001).

Para evitar estas alterações, Stoll e Wolkers (2011) sugerem a adição de agentes crioprotetores como o dimetilsulfóxido (DMSO) e o glicerol aos concentrados de plaquetas ou ao PRP, os quais atuam sobre a permeabilidade da membrana plasmática das plaquetas, diminuindo sua energia de ativação, necessária para o transporte de água durante o processo de congelamento. Desta forma, evitam a formação de cristais de gelo no seu interior e vitrificação.

Estudos *in vitro* e *in vivo* com crioprotetores têm sido realizados em humanos e animais visando a criopreservação das plaquetas. Lee e Blajchman (2007) afirmam que a adição do DMSO a 5 ou 6% é considerada técnica satisfatória para o armazenamento de plaquetas em humanos. Daly et al. (1979) afirmam ser possível preservar as plaquetas congeladas com DMSO à 5% em vapor de nitrogênio líquido (-150°C) por mais de três anos sem perda da função hemostática. Roffi et al. (2014) analisaram o efeito do congelamento e descongelamento na liberação dos FC e seus efeitos sobre o metabolismo de condrócitos e sinoviócitos *in vitro*, observando menor liberação de FC dos grânulos α , entretanto, preservando suficientemente a qualidade do PRP e sua atividade biológica.

Em animais, Kwirant (2013) relata êxito em armazenar o PRP equino, sem perda significativa de sua viabilidade por meio do congelamento em nitrogênio líquido contendo 6% de DMSO como crioprotetor, resultado semelhante ao de Appleman et al. (2009) observado em cães.

O descongelamento é realizado pela simples imersão em banho-maria à 37°C e lavagens devem ser realizadas para remoção do DMSO (STOLL; WOLKERS, 2011), que pode causar efeitos colaterais leves como náusea, vômitos, febre, dor abdominal, ou graves como dispneia, hipotensão ou hipertensão, lesões renais, cardiovasculares e neurológicas em humanos (RODRIGUEZ et al. 2005). Já em cães, se pequenos volumes forem infundidos, não há necessidade da lavagem (APPLEMAN et al., 2009).

2.9. COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO USO DO PRP

Devido a sua natureza autóloga, há poucos efeitos colaterais relacionados ao uso do PRP, apresentando-se geralmente como uma leve reação inflamatória local. Há ainda evidências de que o PRP possui ação antimicrobiana (BIELECKI et al., 2007), o que explica os raros casos de infecção relacionados à sua aplicação. Porém, a maioria das afirmações positivas baseiam-se em evidências clínicas próprias, e não em estudos de segurança e ensaios clínicos. Portanto, a natureza autóloga do PRP lhe confere tolerância biológica.

Martínez-González et al. (2002) sugerem que o PRP pode atuar, não só como iniciador, mas como promotor da carcinogênese, favorecendo a divisão e proliferação de células previamente mutadas. Entretanto, este fenômeno estaria submetido às exigências dependentes do tempo de evolução e das alterações prévias para desenvolver uma neoplasia. Estes resultados, segundo os mesmos autores, são apenas hipóteses e indícios que correlacionam o uso do PRP com a carcinogênese, levando em consideração eventos bioquímicos semelhantes, observados nos estudos já publicados.

Consideram-se necessários mais estudos experimentais e clínicos para descartar a existência de alterações genéticas e/ou cromossômicas nos tecidos onde foram aplicadas doses terapêuticas de PRP, pois usualmente, as aplicações são únicas e os FC se degradam entre 7 e 10 dias, o que não seria suficiente para estimular a carcinogênese (MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al., 2002).

REFERÊNCIAS

- ABUKAWA, H.; PAPADAKI, M.; ABULIKEMU, M.; LEAF, J.; VACANTI, J.P.; KABAN, L.B.; TROULIS, M.J. The Engineering of Craniofacial Tissues in the Laboratory: A Review of Biomaterials for Scaffolds and Implant Coatings. **Dental Clinics of North America**, v.50, p.205-216, 2006.
- ALEIXO, G.A.S.; COELHO, M.C.O.C.; TEIXEIRA, M.N.; MESQUITA, E.P.; OLIVEIRA, F.F.; ZUBIETA, L.M.V.; ALMEIDA, T.L.C.; GUIMARÃES, A.L.N.; MAIA, F.C.; ZACARIAS, T.F.L.; SANTOS, S.M.L.G.; LIMA, C.P.S. Comparação entre dois protocolos para obtenção de plasma rico em plaquetas, em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.63, n.3, p.567-573, 2011.
- ANITUA, E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 14, p. 529-535, 1999.
- ANITUA, E; ANDÍA, I; ARDANZA, B.; NURDEN, P.; NURDEN, A.T. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. **Thrombosis and Haemostasis**, v.91, p.4-15, 2004.
- ANITUA, E.; SANCHEZ, M.; NURDEN, A.T.; NURDEN, P.; ORIVE, G.; ANDIA, I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. **Trends in Biotechnology**, v.24, n.5, p.227-34, 2006.
- APPLEMAN, E.H.; SACHAIS, B.S.; PATEL, R.; DROBATZ, K.J.; GROMAN, R.P.; KENNEDY, D.R.; O'DONNELL, P.A.; BYAN, C.; CALLAN, M.B. Cryopreservation of canine platelets. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, n.1, p.138-145, 2009.
- BACILA, M. **Bioquímica veterinária**, 2.ed. São Paulo: Robe, 2003. 582p
- BALBO, R.; AVONTO, I.; MARENCHINO, D.; MADDALENA, L.; MENARDI, G.; PEANO, G. Platelet gel for the treatment of traumatic loss of finger substance. **Blood Transfusion**, v.8, n.4, p.255-259, 2010.
- BARBOSA, A.L.T.; DEL CARLO, R.J.; GOMES, H.C.; OLIVEIRA, A.C.; MONTEIRO, B.S.; DEL CARLO, B.N. Plasma rico em plaquetas para reparação de falhas ósseas em cães. **Ciência Rural**, v.38, n.5, p.1335-1340, 2008.
- BHANOT, S.; ALEX, J.C. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. **Facial Plastic Surgery**, v.18, p.27-33, 2002.
- BIELECKI, T.; EHRENFEST, D.M.D. Leukocyte – and Platelet-Rich Plasma (L-PRP) / Fibrin (L-PRF) in Medicine – Past, Present, Future. [Editorial]. **Current pharmaceutical biotechnology**, v.13, n.7, p.i-ii, 2012.
- BIELECKI, T.M.; GAZDZIK, T.S.; ARENDT, J.; SZCZEPANSKI, T.; KROL, W.; WIELKOSZYNSKI, T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. **The Journal of Bone and Joint Surgery (British)**, v.89, p.417-20, 2007.

BLOCK, M.S.; ACHONG, R. Bone morphogenetic protein for sinus augmentation. **Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**. v.14, n.1, p.99-105, 2006.

BONFÁ, A.F.; SILVA, M.M.; SILVEIRA, A.B.; PRADO, A.M.B.; RAMOS, C.G.; DORNBUSH, P.T. Efeito do gel de plasma rico em plaquetas na cicatrização de enxertos cutâneos em equinos. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.10, n.1, 2012.

CANCEDDA, R.; DOZIN, B.; GIANNONI, P.; QUARTO, R. Tissue engineering and cell therapy of cartilage and bone. **Matrix Biology**, v.22, n.1, p.81-91, 2003.

CARMONA, J.U. **Use of autologous platelet concentrates for the treatment of musculoskeletal injuries in the horse**. 2006. 91f. Tese de doutorado em Medicina e Sanidade Animal, Universidade Autônoma de Barcelona. Barcelona, 2006.

DALY, P.A.; SCHIFFER, C.A.; AISNER, J.; WIERNIK, P.H. Successful transfusion of platelet cryopreserved for more than 3 years. **Blood Journal**, v.54, n.5, p.1023-1027, 1979.

DE LA MATA, J. Plasma rico en plaquetas: ¿un nuevo tratamiento para el reumatólogo? **Reumatología Clínica**. Madrid, v.9, n.3, 2013.

DEROSSO, R.; COELHO, A.C.A.O.; MELLO, G.S.; FRAZÍLIO, F.O.; LEAL, C.R.B.; FACCO, G.G.; BRUM, K.B. Effects of platelet-rich plasma gel on skin healing in surgical wound in horses. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 24, n. 4, p.276-281, 2009.

D'AMICO, E. A; VILLAÇA, P. R. Fisiologia da Hemostasia. In:___ **Atlas de Hematologia: Clínica Hematológica Ilustrada**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.139- 163, 2006.

EFGOGLU, C.; YASEMIN, D. A.; SELDA, E. A modified method for preparing platelet-rich plasma: an experimental study. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v.62, n.11, p.1403-1407, 2004.

EPPLEY, B.L.; PIETRZAK, W.S.; BLANTON, M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v.118, n.6, p.147-159, 2006.

FELDMAN, B.F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.C. **Schalm's Veterinary Hematology**. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

FERES JUNIOR, F.; PASSANEZI, E. GREGHI, S.L.A.; PASSANEZI, A. Análise comparativa do índice de sucesso dos implantes osteointegrados com e sem a utilização de PRP no protocolo de fixação. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v.25, p.9-21, 2004.

FERNÁNDEZ-DELGADO, N.; HERNÁNDEZ-RAMÍREZ, P.; FORRELLAT-BARRIO, M. Espectro funcional de las plaquetas: de la hemostasia a la medicina regenerativa. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**. v.28, n.3, p.200-216, 2012.

FERRAZ, V. C. M.; FERRIGNO, C. R. A.; SHMAEDECKE, A. Platelet concentration of platelet-rich plasma from dogs, obtained through three centrifugation speeds. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 44, n. 6, p. 435-440, 2007.

FERREIRA, V.B.C. **Protocolo para obtenção do plasma rico em plaquetas de cães**. 2012. 52f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba – Universidade Estadual de São Paulo. Araçatuba, 2012.

FLORES, J.R.; GALLEGO, M.A.P.; GARCÍA-DENCHE, J.T. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. **Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial**, v.34, n.1, p.8-17, 2012.

GONDIM, A.L.M. **Efeito da laserterapia na biomodulação da osteogênese em defeitos críticos confeccionados em calota craniana e ratos**. 2007. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2007.

GONSHOR, A. Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: background and process. **International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry**, v.22, n.6, p.547-557, 2002.

GONZÁLEZ LAGUNAS, J. Plasma rico en plaquetas. **Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial**, v.28, n.2, p.89-9, 2006.

GONZÁLEZ-SÁNCHEZ, J.G.; JIMÉNEZ-BARRAGÁN, K. Cierre de fístulas nasopalatinas recurrentes con plasma rico en factores de crecimiento en pacientes con paladar hendido. **Acta Otorrinolaringológica Española**, v.62, n.6, p.448-453, 2011.

GONZÁLEZ-VILLALVA, A. Capítulo 6. Sangre. **In: Fortoul y Castell. Histología y Biología Celular**. México: McGraw-Hill Interamericana, 2010, p.147-154.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. *Histologia Básica*. 12ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 538p.

KIM, S.S.; SUN PARK, M.; JEON, O.; YONG CHOI, C.; KIM, B.S. Poly (lactide-co-glycolide)/hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering. **Biomaterials**, v.27, n.8, p.1399-1409, 2006.

KLEIN, C.P. WAGNER, S.C.; SILVA, J.B. Obtenção de plasma rico em plaquetas: avaliação do efeito da centrifugação sobre a concentração de plaquetas através da comparação entre protocolos. **Revista Brasileira de Biociências**, v.9, n.4, p.509-513, 2011.

KUMAR, V., ABBAS, A.K., FAUSTO, N., MITCHELL, R.N. **Robbins Patologia Básica**, 8ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

KWIRANT, L.A.A. **Conservação do plasma rico em plaquetas (PRP) de equinos**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). 2013. 56f. Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Clínica Médica – Universidade Federal de Santa Maria – UFSM. Santa Maria, 2013.

LAMBORN, P. B.; SOLOWAY, H.B.; MATSUMOTO, T.; AABY, G.V. Comparison of tensile strength of wounds closed by sutures and cyanoacrylate. **American Journal of Veterinary Research**, v.31, n.1, p.125-130, 1970.

LEE, D.H.; BLAJCHMANN, M.A. Platelet substitutes and novel methods of platelet preservation. In: MICHELSON, A.D. **Platelets**. San Diego: Elsevier, 2007, p.1297-1309.

LEGEROS, R.Z. Properties of osteoconductive biomaterials: Calcium phosphates. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v.395, p.81-98, 2002.

LOPES, S.T.A.; BIONDO, A.W.; SANTOS, A.P. **Manual de Patologia Clínica Veterinária**. 3ª Ed. Santa Maria. UFSM/Departamento de Clínica de Pequenos Animais, 2007, p.1-2.

MAIA L. **Plasma rico em plaquetas no tratamento de tendinite em equinos: avaliação clínica, ultrasonográfica ultrasonográfica e histopatológica**. 2008. 78f. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2008.

MARTÍN, E.C. 2004. Biomateriales de naturaleza inorgánica: Metales, aleaciones y cerámicas. Discurso de Toma de Posesión em La Real Academia Nacional de Farmacia. Real Academia Nacional de Farmacia. Disponível em: <http://www.analesranf.com/index.php/discurso/issue/view/303> Acesso em: 29/05/2016.

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.M.; SÁNCHEZ, J.C.; LAFUENTE, J.C.G.; TRAPERO, J.C.; GÓMEZ, G.C.E.; LESTÓN, J.M.S. ¿Existen riesgos al utilizar los concentrados de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) de uso ambulatorio? **Medicina Oral**, v.7, n.5, p.375-90, 2002.

MARX R.E.; CARLSON, E.R.; EISCHSTAEDT, R.M.; SCHIMMELE, S.R.; STRAUSS, J.E.; GEORGEFF, K.R. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v.85, n.6, p.638-46, 1998.

MARX, R.E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? **Implant Dentistry**, v.10, p.225-8, 2001.

MATTHEWS, S. Tissue bonding the bacteriological properties of a commercially-available cyanoacrylate adhesive. **British Journal of Biomedical Science**, v.50, n.1, 1993.

MAZZUCCO, L.; BALBO, V.; CATTANA, E.; BORZINI, P. Platelet-rich plasma and platelet gel preparation using Plateltex. **Vox Sanguinis**, v.94, n.3, p.202-208, 2008.

MENDONÇA, R.G.; FREITAS, A.C.; RAMALHO, L.P.; FARIAS, J.G.; RIBEIRO, M.M.B. Avaliação histológica do processo de reparo ósseo após implantação de BMPs. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**. v.7, n.3, p.291-6, 2007.

MESSORA, M.R.; NAGATA, M.J.H.; FURLANETO, F.A.C.; DELIBERADOR, T.M.; MELO, L.G.N.; GARCIA, V.G.; BOSCO, A.F. Análise da eficiência do protocolo de dupla centrifugação para o preparo do plasma rico em plaquetas (PRP) – estudo

experimental em coelhos. **Revista Sul-Brasileira de Odontologia**, v.6, n.3, p.291-296, 2009.

MONTÓN-ECHEVERRÍA, J.; PÉREZ-REDONDO, S.; GÓMEZBAJO, G.J. Experiencia clínica en el empleo de factores de crecimientos autólogos obtenidos de plasma rico en plaquetas. **Cirurgía Plástica Ibero-Latinoamericana**, v.33, n.3, p.155-161, 2007.

NURDEN AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. **Thrombosis and Haemostasis**, v.105, supplement 1:S13–S33, 2011.

OLIVEIRA-FILHO, M.A.; ALMEIDA, L.E.; PEREIRA, J.A.; NASSIF, P.A.N.; CZECZKO, N.G.; KUME, N.H.; SILVA, M.B.G. Plasma rico em plaquetas de coelhos: introdução a um modelo animal experimental. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v.21, n.4, p.175-9, 2008.

OMBRELLO, C.; BLOCK, R.C.; MORREL, C.N. Our Expanding View of Platelet Functions and Its Clinical Implications. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, v.3, n.5, p.538-46, 2010.

OUYANG, X.Y.; QIAO, J. Effect of platelet-rich plasma in the treatment of periodontal intrabony defects in human. **Chinese Medical Journal**, v.119, n.18, p.1511-1521, 2006.

PAGLIOSA, G.M.; ALVES, G.E.S. Considerações sobre a obtenção e o uso do plasma rico em plaquetas e das células mesenquimais indiferenciadas em enxertos ósseos. **Ciência Rural**, v.37, n.4, p.1202-1205, 2007.

PIATTELLI, A.; SCARANO, A.; PIATELLI, M.; CORAGGIO, F.; MATARASSO, S. Bone Regeneration using bioglass: an experimental study in rabbit tibia. **Journal of Oral Implantology**, v.26, n.4, p.257-261, 2000.

PONTUAL, M. A. B.; MAGINI, R. S. **Plasma rico em plaquetas (PRP) e fatores de crescimento; das pesquisas científicas à clínica Odontológica**. São Paulo: Santos, 2004.

RATNER, B.D.; HOFFMAN, A.S.; SCHOEN, F.J. **Biomaterials science. An introduction to materials in medicine**. 2ed. Amsterdam, The Netherlands/New York, NY: Elsevier/Academic Press, 2004.

REGHINI, M.F.S. **Efeito do tratamento com plasma rico em plaquetas em éguas resistentes e susceptíveis à endometrite persistente após inseminação artificial**. Dissertação (Mestrado em Reprodução Animal). 2013. 102f. Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Campus de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP. Botucatu, 2013.

RODRIGUEZ, L.; VELASCO, B.; GARCIA, J.; MARTIN-HENAO, G.A. Evaluation of an automated cell processing device to reduce the DMSO from hematopoietic grafts after thawing. **Transfusion**, v.45, p.1391–1397, 2005.

ROFFI, A.; FILARDO, G.; ASSIRELLI, E.; CAVALLO, C.; CENACCHI, A.; FACCHINI, A.; GRIGOLO, B.; KON, E.; MARIANI, E.; LOREDANA, P.;

PULSATELLI, L.; MARCACCI, M. Does Platelet-Rich Plasma Freeze-Thawing Influence Growth Factor Release and Their Effects on Chondrocytes and Synoviocytes? **BioMed Research International**, v.2014, 2014.

ROUSH, J.K. Biomateriais e implantes cirúrgicos. In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 3.ed., p.141-155, São Paulo: Manole, 2007.

RUBIN, E. **Rubin Patologia: Bases Clinicopatológicas da Medicina**. 4 ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2006. 1625p.

SALGADO, J. F. M. **Avaliação da velocidade do processo de regeneração óssea primária, conjugando, a técnica de regeneração óssea guiada com membrana de colágeno aniônico e terapia laser baixa potência**. 2002. 117 f. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia) – Universidade do Vale do Paraíba. São José dos Campos, 2002.

SANTOS, A.A.; MIRANDA, C.D.O.; ALVES, M.T.S.; FALOPPA, F. O papel da proteína morfogenética óssea na reparação do tecido ósseo. **Acta Ortopédica Brasileira**. v.13, n.4, p.194-5, 2005.

SCHEPERS, E.; BARBIER, L.; DUCHEYNE, P. Implant placement enhanced by bioactive glass particles of narrow size range. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v.13, n.5, p.655-665, 1998.

SCHMIDT, C. Futuro da odontologia impregnado com BMP. **Innovations Implant Journal: Biomaterials and Esthetics**, v.1, n.2, p.19-24, 2006.

SCHOENFELD, H.; GRIFFIN, M.; MUHM, M.; DOEPFMER, U.R.; VON HEYMAN, C.; GÖKTAS, O.; EXADAKTYLOS, A.; RADTKE, H. Cryopreservation of platelets at the end of their conventional shelf life leads to severely impaired *in vitro* function. **Cardiovascular Journal of South Africa**, v.17, n.3, p.125-129, 2006.

SILVA, R.F.; CARMONA, J.U.; REZENDE, C.M.F. Uso de plasma rico em plaquetas intra-articulares como tratamento pós-cirúrgico da ruptura do ligamento cruzado cranial num cão. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.64, n.4, p.847-852, 2012.

SILVER, F.H.; WANG, M.; PINS, G.D. Preparation and use of fibrin glue in surgery. **Biomaterials**, v.16, p.891-903, 1995.

SIMON, Z.; WATSON, P.A. Biomimetic dental implants - new ways to enhance osseointegration. **Journal of Canadian Dental Association**. v.68, n.5, p.286-8, 2002.

SONNLEITNER, D.; HUEMER, P.; SULLIVAN, D. Y. A simplified technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate for intraoral bone grafting techniques: a technical note. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v.15, n.6, p.879-882, 2000.

SPINELLI, S.L.; MAGGIRWAR, S.B.; BLUMBERG, N.; PHIPPS, R.P. Nuclear Emancipation: A Platelet Tour de Force. **Science Signaling**, v.3. n.144, p. 2010.

STEPHENSON, R.B. Seção III: FISILOGIA CARDIOVASCULAR. In: CUNNINGHAM, J.G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 3ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 125-126.

STOLL, C.; WOLKERS, W.F. Membrane stability during biopreservation of blood cells. **Transfusion medicine and hemotherapy**, v.38, n.2, p.89-97, 2011.

TABLIN, F.; WOLKERS, W.F.; WALKER, N.J.; OLIVER, A.E.; TSVETKOVA, N.M.; GOUSSET, K.; CROWE, L.M.; CROWE, J.H. Membrane reorganization during chilling: implications for long-term stabilization platelets. **Cryobiology**, v.43, n.2, p.114-123, 2001.

UEDA, J.K.; FRANCISCHONE, C.E.; RAMALHO, L.T.O.; SCARSO FILHO, J. Estudo comparativo da substituição óssea frente a enxerto de osso autógeno e proteína morfogenética óssea ao lado de implantes de titânio. **Revista Dental Press de Periodontia e Implantologia**. v.1, n.1, p.76-84, 2007.

VANAT, N.; MEDEIROS, T.N.S.; BALARIN, M.R.S.; PEREIRA, P.M.; DE BIASI, F. Modificação de técnica de preparo do plasma rico em plaquetas em cães. **Semina: Ciências Agrárias**, v.33, n.1, p.313-322, 2012.

VENDRAMIN, F.S.; FRANCO, D.; FRANCO, T.R. Método de obtenção do gel de plasma rico em plaquetas autólogo. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v.24, n.2, p.212-218, 2009.

VENDRUSCOLO, C.O.; CARVALHO, A.M.; MORAES, L.F.; MAIA, L.; QUEIROZ, D.L.; WATANABE, M.J.; YAMADA, A.L.M.; ALVES, A.L.G. Avaliação da eficácia de diferentes protocolos de preparo do Plasma Rico em Plaquetas para uso em Medicina Equina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.32, n.2, p.106-110, 2012.

WEIBRICH, G.; KLEIS, W.; HITZLER, W.; HAFNER, G. Comparison of the platelet concentrate collection system with the plasmarich-in-growth-factors kit to produce platelet-rich plasma: a technical report. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v.20, n.1, p.118-23, 2005.

WEISER, L.; BHARGAVA, M.; ATTIA, E.; TORZILLI, P.A. Effect of serum and platelet-derived growth factor on chondrocytes grown in collagen gels. **Journal of Tissue Engineering**, v.5, p.533-544, 1999.

WHITMAN, D.H.; BERRY, R.L.; GREEN, D.M. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.55, p.1294-1298, 1997.

WILTFANG, J.; KLOSS, F.R.; KESSLER, P.; NKENKE, E.; SCHULTZE-MOSGAU, S.; ZIMMERMANN, R.; SCHLEGEL, K.A. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. **Clinical Oral Implants Research**, v.15, p.187-193, 2004.

ZHU, Y.; YUAN, M.; MENG, H.Y.; WANG, A.Y.; GUO, Q.Y.; WANG, Y.; PENG, J. Basic science and clinical applications of Platelet-Rich Plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. **Osteoarthritis and Cartilage**, v.21, p.1627-1637, 2013.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Considerando que ainda existem muitas dúvidas na medicina veterinária quanto à obtenção do PRP, seu uso terapêutico e o seu papel na regeneração tecidual, o objetivo do presente trabalho foi o de avaliar o conjunto das evidências sobre a eficácia do PRP em humanos e animais para o emprego na medicina veterinária por meio de uma revisão sistemática da literatura.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar os protocolos de obtenção do PRP publicados nas últimas duas décadas;
Descrever as evidências positivas e negativas do uso do PRP na regeneração tecidual;

Discutir as complicações relacionadas ao uso do PRP em animais;

Descrever os resultados que sugerem a eficácia e viabilidade técnica para o emprego do PRP na ortopedia veterinária.

4 ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

REVISTA CIÊNCIA RURAL

Evidências do uso clínico e experimental do plasma rico em plaquetas (PRP) na ortopedia humana e veterinária – revisão de literatura

Evidence of clinical and experimental use of platelet-rich plasma (PRP) in human and veterinary orthopedics – literature review

Rafael Rovaris Pinheiro^{I*} Mara Regina Stipp Balarin^{II}

-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA-

RESUMO

O plasma rico em plaquetas (PRP) é um biomaterial que vem sendo empregado não somente na medicina humana, mas também na odontologia e na medicina veterinária. É um produto resultante da centrifugação do sangue autólogo, onde concentrações acima de 1.000.000 de plaquetas por μL são desejadas. O avanço desta técnica na ortopedia deve-se pelas suas propriedades osteoindutoras, osteogênicas e osteocondutoras, sua fácil obtenção e disponibilidade ilimitada, biocompatibilidade e capacidade de reabsorção, além de ser imunologicamente inerte e ter um custo acessível. Vários estudos vêm sendo realizados para elaborar, testar e aplicar protocolos que sejam eficazes. Os resultados foram satisfatórios na maioria dos procedimentos, embora nem sempre o PRP acelerou o processo regenerativo, principalmente quando não se concentrou adequadamente as plaquetas. Propriedades antimicrobianas do PRP *in vitro* e *in vivo* observadas recentemente sugerem que o uso do PRP associado aos implantes ortopédicos pode contribuir também na profilaxia antimicrobiana pós-operatória. Este trabalho objetiva descrever as evidências positivas e negativas descritas na literatura acerca do uso clínico e experimental do PRP na ortopedia humana e veterinária.

1 **Palavras-chave:** biomaterial, fatores de crescimento, osteoindução, regeneração, reparação.

2

3 **ABSTRACT**

4 The platelet-rich plasma (PRP) is a biomaterial which employee not only in human
5 medicine, but also in dentistry and veterinary medicine. It is a product resulting from the
6 centrifugation of autologous blood, where concentrations above 1.000.000 platelets for μL are
7 desired. The advance of this technique in orthopaedics is due by its properties regarding
8 osteoconductive and osteoinductive properties, osteogenic, it is easy to get and unlimited
9 availability, biocompatibility and resorption capacity, in addition to be immunologically inert
10 and have an affordable cost. Several studies have been conducted to develop, test and
11 implement protocols that are effective. The results were satisfactory in most procedures, though
12 not always the PRP has accelerated the regenerative process, especially when not properly
13 concentrated platelets. Antimicrobial properties of PRP *in vitro* and *in vivo* observed recently
14 suggest that the use of PRP associated with orthopedic implants can also help in postoperative
15 antimicrobial prophylaxis. This work aims to describe the positive and negative evidence
16 described in the literature about clinical and experimental use of PRP on human and veterinary
17 orthopedics.

18

19 **Key words:** biomaterial, growth factors, osteoinduction, regeneration, repair.

20

21 **INTRODUÇÃO**

22 Durante as últimas décadas, diversos estudos sobre o reparo ósseo foram publicados. O
23 osso é um dos poucos tecidos que pode se reconstituir sem que haja a formação de uma cicatriz
24 fibrosa, sendo considerado, portanto, um tecido com capacidade de regeneração (MARSHALL;
25 EINHORN, 2010). Este processo envolve uma complexa interação entre células, fatores de

1 crescimento e matriz extracelular, o que para JACOBSEN et al. (2008), envolve etapas
2 sequenciais iniciadas em resposta a uma lesão primária, resultando eventualmente no reparo e
3 restauração da função.

4 O plasma rico em plaquetas (PRP) é um derivado do sangue total que pode ser obtido
5 por meio de centrifugação, concentrando no mínimo quatro vezes o número de plaquetas em
6 relação ao valor basal (MARX, 2004).

7 Diversos autores vêm observando que o uso terapêutico do PRP autólogo tem grande
8 potencial de estimulação e aceleração do reparo dos tecidos moles e ósseos (ANITUA et al.,
9 2007a). Portanto, o objetivo deste trabalho é reunir informações sobre o uso clínico e
10 experimental do PRP no reparo ósseo, cartilaginoso e tendinoso em animais e humanos.

11 **PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP)**

12 Por ser rico em fatores de crescimento (FC) envolvidos em diversos eventos biológicos,
13 o PRP participa ativamente nos processos de reparação tecidual. Os grânulos alfa e grânulos
14 densos plaquetários tornam o PRP uma atraente alternativa terapêutica. Conforme ANITUA et
15 al. (2007a) alguns dos fatores importantes encontrados dentro dos grânulos alfa incluem o fator
16 de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador-beta (TGF-
17 β), fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), fator de crescimento endotelial
18 vascular (VEGF) e fator de crescimento epidérmico (EGF). Já os grânulos densos contêm
19 neuromoduladores e moduladores inflamatórios como a histamina e serotonina.

20 Após as plaquetas serem ativadas, cerca de 10 minutos após a formação do coágulo, os
21 grânulos α se fundem à membrana plasmática das plaquetas e sofrem degranulação, liberando
22 os FC que irão se unir a distintos receptores de membrana de células como as células tronco
23 mesenquimais, os osteoblastos e os fibroblastos, promovendo diferenciação e proliferação
24 celular em distintos tecidos. Cerca de 95% deste processo ocorre na primeira hora após a
25 aplicação do PRP (MARX, 2004).

1 A preparação do PRP consiste em concentrar plaquetas autólogas em um pequeno
2 volume de plasma por meio de centrifugação, sem danificá-las (MARX, 2004). Valores abaixo
3 de 308.000 plaquetas/ μ L de PRP podem ter um efeito sub clínico, já concentrações acima de
4 1.800.000 plaquetas/ μ L podem apresentar efeito paradoxal, inibindo a regeneração dos tecidos
5 (WEIBRICH et al., 2004). A concentração plaquetária osteoindutora deve ser superior a
6 1.000.000 plaquetas/ μ L de PRP (HAYNESWORTH et al., 2002).

7 Diversas pesquisas e estudos clínicos envolvendo reparo tecidual buscam o que o PRP
8 parece oferecer: propriedades osteoindutoras, osteogênicas e osteocondutoras, fácil obtenção e
9 disponibilidade ilimitada, biocompatibilidade e capacidade de reabsorção, ser
10 imunologicamente inerte, economicamente acessível e favorecer a neoformação de tecido ósseo
11 a despeito da presença de alterações teciduais locais e de doenças sistêmicas (DELGADO et
12 al., 2009).

13 Por ser autólogo, sua principal vantagem é ser atóxico e incapaz de desenvolver
14 imunorreação (GARCIA, 2005). Seu uso vem sendo amplamente discutido na medicina
15 humana (ANITUA et al., 2006; KAZAKOS et al. 2009; PALLUA et al., 2010; CARRILLO-
16 MORA et al., 2012; WANG et al., 2012; NGUYEN et al., 2012; ZHU, 2013), na odontologia
17 (LÓPEZ et al., 2005; FLORES et al., 2012; SÁ, 2013) e mais recentemente na medicina
18 veterinária (YUAN et al., 2008; SILVEIRA, 2009; VENDRUSCOLO, 2012; PENHA et al.,
19 2014).

20

21 **USO CLÍNICO E EXPERIENTAL DO PRP**

22 **Uso do PRP nas fraturas e enxertos ósseos**

23 Devido a prevalência alta de fraturas na rotina das clínicas e hospitais escola de medicina
24 veterinária, a maioria dos trabalhos experimentais e clínicos já publicados relacionados ao uso
25 do PRP, em animais, envolve o tratamento das fraturas.

1 Em um estudo realizado por SILVA et al. (2007) com oito cães sem raça definida (SRD)
2 submetidos a ostectomia do rádio direito e esquerdo, retirou-se um fragmento ósseo para
3 implantação de enxerto de hidroxiapatita no rádio esquerdo e hidroxiapatita associada ao PRP
4 no rádio direito e estabilizou-se as fraturas com placas e parafusos. Os animais foram avaliados
5 nos dias 0, 15, 30, 45 e 60. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos e os
6 autores concluíram que não houve aceleração do processo de consolidação óssea.

7 Resultado oposto foi descrito por SOUZA et al. (2011), que observaram diferença
8 significativa na avaliação radiográfica de 11 cães submetidos a osteotomia e osteossíntese do
9 rádio direito com fixador esquelético externo. Segundo os autores, 80% dos cães tratados com
10 PRP (n=6) apresentaram união clínica com maior radiopacidade.

11 Apesar de ambos estudos utilizarem cães com características semelhantes e metodologia
12 envolvendo duas centrifugações, Silva et al. (2007) e Souza et al. (2011) utilizaram protocolos
13 diferentes: 90g e 200g (por 10 minutos cada) e 160g e 400g (por 20 e 15 minutos)
14 respectivamente. Os resultados obtidos, contraditórios, podem ser explicados pelo fato de que
15 Souza et al. (2011) obtiveram PRP com concentrações plaquetárias superiores a 1.000.000 de
16 plaquetas por μL em quatro dos cinco animais utilizados, fato que não ocorreu no experimento
17 de Silva et al. (2007) onde apenas um animal teve contagem plaquetária superior a 1.000.000
18 por μL , preconizada por Haynesworth et al. (2002). Esta baixa concentração parece ter sido
19 responsável pelo efeito insignificante frente ao grupo controle. Ademais, Silva et al. (2007)
20 utilizaram placas ósseas na osteossíntese e bandagem de Robert Jones no pós-operatório por
21 sete dias, o que provavelmente levou ao apoio tardio do membro se comparado com os animais
22 que receberam a implantação de fixador esquelético externo no estudo de Souza et al. (2011).

23 GUMIERO et al. (2010) em um estudo experimental com 60 ratos Wistar submetidos
24 a radioterapia e posterior confecção de defeito ósseo, observaram uma tendência dos animais

1 tratados com PRP apresentarem um aumento significativo de neoformação óssea entre os dias
2 18 a 84.

3 O reparo de defeitos ósseos críticos e não-críticos foi testado na calvária de coelhos
4 (OLIVEIRA-FILHO et al., 2010) e camundongos (MONTEIRO et al., 2012), obtendo-se
5 resultados distintos.

6 OLIVEIRA-FILHO et al. (2010) utilizaram 21 coelhos onde foram confeccionados
7 quatro defeitos não-críticos em cada animal e aplicados osso autógeno particulado (grupo 1),
8 osso autógeno particulado associado ao PRP (grupo 2), apenas PRP (grupo 4) e coágulo
9 sanguíneo (grupo controle). O uso do PRP isolado ou associado ao osso autógeno particulado
10 (grupos 2 e 3) foi inferior estatisticamente ao uso do osso autógeno particulado no reparo ósseo.

11 MONTEIRO et al. (2012) avaliaram a associação do PRP com células tronco na
12 reparação de defeitos críticos confeccionados em calvária de 24 camundongos adultos,
13 observando processo de angiogênese e reparação óssea significativamente superior no grupo
14 experimental.

15 Provavelmente, o uso de PRP com alta concentração plaquetária no experimento
16 conduzido por OLIVEIRA-FILHO et al. (2010) produziu o resultado paradoxal. A média de
17 plaquetas por μL de plasma foi de 2.414.720 (\pm 105.632), concentração que segundo
18 WEIBRICH et al (2004), produz efeitos inibitórios e citotóxicos indesejáveis devido à alta
19 concentração do TGF- β e osteocalcina, reduzindo a osteoprotegerina que é um fator inibitório
20 da osteoclastogênese.

21 WATANABE et al. (2015) realizaram osteossíntese do terceiro osso metatársico em
22 uma potra com três meses de idade por meio da aplicação de pinos transcorticais, injeção de
23 PRP no foco de fratura e atadura gessada. Dois anos após o procedimento, foi observada
24 reparação óssea completa com espessamento das corticais, e o animal pode disputar seu

1 primeiro páreo. Os autores concluíram que o método adotado foi favorável, pois o animal
2 recuperou a função locomotora.

3 **Uso do PRP na osteoartrose (OA)**

4 A osteoartrose ou doença articular degenerativa ainda é um desafio da ciência. Na
5 medicina veterinária é frequente sua incidência principalmente em cães (CLARK, 1998). Tem
6 caráter progressivo, é minimamente inflamatória e promove alterações neoproliferativas não
7 neoplásicas, o que proporciona disfunção considerável na articulação com sua posterior falência
8 (NELSON; COUTO, 2006). Por envolver todas as estruturas articulares, interfere
9 principalmente na interação entre a cartilagem hialina, o osso subcondral e a membrana sinovial
10 (PENHA et al., 2007).

11 Os benefícios do uso do PRP foram descritos por PENHA et al. (2014) ao relatarem o
12 caso de um cão da raça Cocker de 18Kg, com osteoartrose naturalmente adquirida nos quatro
13 membros. Este animal apresentava claudicação progressiva e histórico de tratamentos
14 frequentes com anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Os autores propuseram quatro
15 infiltrações com 1mL de PRP nas articulações femorotibiopatellares com intervalo de uma
16 semana. Após meses de acompanhamento, o cão apresentou melhora significativa nas
17 articulações tratadas.

18 **Uso do PRP na ruptura do ligamento cruzado cranial (RLCCr)**

19 As lesões ligamentares envolvendo o joelho são causas frequentes de consultas em
20 humanos e animais, e, devido a sua grande incidência em ambas espécies, as rupturas do
21 ligamento cruzado cranial (RLCCr) constituem grande desafio terapêutico (VASSEUR, 2003;
22 FIGUEROA et al., 2013).

23 A instabilidade causada pela RLCCr pode predispor a lesões em outras estruturas
24 articulares como outros ligamentos, cartilagens e meniscos levando ao desenvolvimento de OA
25 (LOHMANDER et al., 2007; ØIESTAD et al., 2009).

1 No Chile, RADICE et al. (2010) observaram uma redução de 48% no tempo de
2 maturação de enxertos de ligamento cruzado cranial (LCCr) mediante avaliação por ressonância
3 magnética em um estudo com 50 pacientes humanos submetidos a cirurgia de reconstrução do
4 ligamento cruzado cranial (LCCr) com ou sem associação com PRP.

5 Uma revisão de literatura publicada recentemente pela Universidade de Harvard
6 concluiu que há evidências de efeito benéfico na maturação de enxertos de ligamento cruzado
7 cranial durante as reconstruções ligamentares em humanos em cerca de 20 à 30% quando se
8 associa o PRP (VAVKEN et al., 2011).

9 SILVA et al. (2012) relataram o uso do PRP intra-articular no pós-operatório de cirurgia
10 de nivelamento do platô tibial (TPLO) para correção de RLCCr. Os autores observaram melhora
11 gradual da locomoção do paciente já aos 15 dias e ausência de claudicação aos 30 e aos 90 dias,
12 tanto na avaliação clínica como na cinética do grau de claudicação, apesar da literatura
13 descrever possibilidade de claudicação por até 6 semanas após a cirurgia.

14 Independente da técnica cirúrgica empregada, a maior complicação das reconstruções
15 do LCCr é a progressão da osteoartrite (AO) (HURLEY et al., 2007). Estudos *in vitro* indicam
16 que o PRP aumenta a produção de ácido hialurônico em sinoviócitos de humanos (ANITUA et
17 al., 2007b). Há ainda relatos de que o TGF- β presente nos grânulos- α possui efeitos anti-
18 inflamatórios e estimula a diferenciação de células tronco mesenquimais em cartilagem (PEI et
19 al., 2009). Portanto, o PRP se mostra como uma alternativa viável para o uso no pós-operatório
20 de animais com RLCCr visando acelerar a maturação dos enxertos biológicos e inibir a
21 progressão da OA.

22 **Uso do PRP nas artrodeses vertebrais**

23 Diversas estratégias vêm sendo empregadas para reduzir as taxas de não união em
24 artrodeses vertebrais como os parafusos ósseos, a fusão dos corpos vertebrais, o uso de proteína
25 óssea morfogenética (BMP) e a limitação dos fatores de risco (CARREON et al., 2005). A

1 literatura até então é muito controversa quanto aos benefícios do PRP como uma alternativa
2 para estes procedimentos.

3 CARREON et al. (2005) observaram não união em 25% dos pacientes humanos
4 submetidos a fusão lombar lateral com enxerto ósseo autólogo de crista tibial associado ao PRP,
5 enquanto 17% dos pacientes do grupo controle apresentaram não união, desaconselhando o uso
6 do PRP nestes procedimentos. Resultados semelhantes foram observados por WEINER e
7 WALKER (2003) em um estudo prospectivo com 59 pacientes humanos. A taxa de fusão óssea
8 do grupo que foi submetido a fusão lombar intertransversa com enxerto esponjoso da crista
9 ilíaca associado ao PRP, foi de 62%, inferior à taxa do grupo controle (apenas fusão lombar
10 intertransversa com enxerto esponjoso da crista ilíaca) com êxito em 91% dos casos.

11 Porém, resultados positivos foram obtidos em um estudo visando analisar o efeito
12 osteoindutor dos FC contidos no PRP quando associados a cerâmicas no processo de fusão na
13 coluna vertebral de ratos. DELGADO et al. (2009) observaram maior atividade osteoblástica e
14 osteoclástica e completa reabsorção da cerâmica em relação à enxertia da mesma, isoladamente.

15 Os trabalhos descritos em humanos até então (WEINER; WALKER, 2003; CARREON
16 et al., 2005) são estudos de caso e não são randomizados. Acredita-se que a quantidade e a
17 qualidade dos enxertos e do PRP utilizados não foram uniformes, o que aliado a variabilidade
18 individual, gerou os resultados desfavoráveis, já que um mesmo FC pode apresentar efeito
19 indutor ou inibidor, dependendo da forma com que é liberado e das condições ambientais em
20 que se encontra.

21 **Uso do PRP na osteomielite**

22 A osteomielite é um processo infeccioso ósseo grave com significativa morbidade e
23 altas taxas de recorrência. A infecção é causada por diversos microorganismos, sendo o
24 *Staphylococcus aureus* o mais encontrado em humanos (BIELECKI et al., 2007; GOGIA et al.,
25 2009). Pode surgir devido a traumas, infecções nosocomiais ou após cirurgias envolvendo

1 implantes, e, apesar dos avanços na medicina, ainda se constitui um desafio, pois há crescente
2 resistência antibiótica (YUAN, et al., 2008). O mesmo autor recomenda a associação de
3 técnicas como desbridamento dos tecidos infectados, antibioticoterapia sistêmica por quatro à
4 seis semanas e recobrimento com tecidos moles visando sinergismo terapêutico.

5 YUAN et al. (2008) aplicaram PRP para tratar um paciente humano de 53 anos de idade
6 com osteomielite crônica bilateral nos fêmures após os tratamentos convencionais serem
7 ineficazes por cerca de quatro anos. Os autores aplicaram PRP através do sinus remanescente
8 nas pernas do paciente e obtiveram bons resultados, observando fechamento dos mesmos.

9 **Uso do PRP nas condropatias**

10 A cartilagem articular apresenta reduzida capacidade de regeneração. Recentemente
11 estabeleceu-se que a morte celular ocorre principalmente por apoptose e pode ser desencadeada
12 em resposta a estímulos mecânicos, agente químicos, citocinas e agentes virais e bacterianos
13 (TEW, 2000).

14 A capacidade do PRP em reduzir a taxa de apoptose da cartilagem articular foi
15 demonstrada no joelho de coelhos em um estudo experimental realizado por REZENDE et al.
16 (2011). Os autores observaram que a injeção intra-articular de PRP foi associada com um
17 número significativamente menor de morte de condrócitos.

18 Os FC contidos no PRP podem contribuir para a regeneração da cartilagem. Conforme
19 KON et al. (2011), o PDGF potencializa a proliferação de condrócitos e a síntese de
20 proteoglicanos, o IGF estimula a síntese de proteoglicanos e atrasa o seu catabolismo.
21 Paralelamente, o TGF- β aumenta a expressão fenotípica dos condrócitos, estimula a
22 diferenciação condrogênica das células tronco mesenquimais e a deposição de matriz
23 extracelular, além de diminuir os efeitos supressivos da interleucina-1 na síntese de
24 proteoglicanos na cartilagem.

1 Após a administração de PRP em equinos com osteoartrite induzida experimentalmente
2 na articulação do carpo, foram descritas diminuição da fibrose na cartilagem, da hiperplasia na
3 membrana sinovial e da hemorragia, resultando em menor grau de claudicação (FRISBIE et al.
4 2007).

5 SANCHEZ et al. (2003) relataram o uso do PRP para tratar avulsão de cartilagem
6 articular em um jogador de futebol, observando diminuição do tempo de recuperação, completa
7 restauração da cartilagem articular e retorno precoce a atividade atlética.

8 MOROZ et al. (2009) testaram a viabilidade do PRP ser utilizado na ortopedia como
9 uma *scaffold* 3D, para utilização em culturas celulares. Suas conclusões sugerem que o PRP
10 pode ser empregado como uma *scaffold* 3D para o crescimento de culturas de condrócitos
11 autólogos, que formarão tecido a ser transplantado para uma área de lesão articular.

12 **Uso do PRP nas tendinites**

13 Uma das principais causas de claudicação e redução de desempenho em equinos atletas
14 são as lesões envolvendo os tendões ou tendinites. Segundo AVELLA et al. (2009), os tendões
15 têm limitado potencial de regeneração por serem pouco vascularizados e relativamente
16 acelulares, portanto, seu reparo é prolongado e há formação de cicatriz, o que reduz as suas
17 propriedades biomecânicas e predispõe a novas lesões.

18 Uma lesão no tendão geralmente requer de seis meses a um ano de repouso e
19 fisioterapia para permitir um reparo adequado. Os tratamentos convencionais para tendinite
20 dispendem grandes custos, e raramente os animais voltam a ter desempenho físico semelhante
21 ao anterior à lesão (MARFE et al., 2012).

22 CARVALHO et al. (2013) demonstraram potencial terapêutico do PRP associado a
23 células tronco mesenquimais aplicado em lesões induzidas no tendão flexor digital superficial
24 de oito equinos mestiços. Avaliações ultrassonográficas demonstraram a não progressão da
25 lesão e no exame histopatológico foi observada melhor organização e menor inflamação

1 tecidual. Trabalho muito semelhante empregando a mesma metodologia foi realizado por
2 MAIA et al. (2009) com seis equinos mestiços. Após a indução das lesões nos membros
3 torácicos, foi aplicado PRP no membro direito e solução de NaCl 0,9% (fisiológica) no
4 esquerdo. Os resultados mostraram que o emprego do PRP promoveu maior redução da área da
5 lesão de tendinite avaliada por meio de exame ultrassonográfico.

6 Em coelhos, foi avaliado o efeito da aplicação tópica do PRP na reparação do tendão do
7 musculo gastrocnêmio, experimentalmente seccionado e suturado em padrão de Kessler
8 modificado com fio de nylon. EURIDES et al. (2015) utilizaram 12 coelhos divididos em dois
9 grupos (seis animais no grupo controle e seis animais no grupo tratamento) e após o
10 procedimento acompanharam por meio de exame histopatológico o reparo tecidual aos 45 e 90
11 dias. Os autores concluíram que o PRP estimula e organiza o processo de reparação tecidual,
12 ocasionando produção precoce de fibras colágenas.

13 **Uso do PRP nas artroplastias**

14 As artroplastias objetivam aliviar a dor e melhorar a qualidade de vida dos pacientes,
15 por meio da promoção do retorno da função articular pela da implantação de próteses (DIOGO
16 et al., 2014). Os implantes ortopédicos substituem parcial ou totalmente funções de parte do
17 corpo (GIORDANI et al, 2007).

18 GUERREIRO et al. (2015) compararam a eficácia quanto a reparação, dor e hemostasia
19 promovida pela aplicação PRP intra-articular durante artroplastia total de joelho em 40
20 pacientes humanos (20 indivíduos no grupo tratados e 20 indivíduos no grupo controle).
21 Entretanto, neste estudo o PRP não se mostrou mais efetivo em relação ao grupo controle quanto
22 ao reparo tecidual e hemostasia, mas houve vantagem na escala verbal quanto a dor.

23 Resultados semelhantes foram encontrados por HORSTMANN et al. (2011) quando
24 compararam a capacidade do PRP em melhorar o reparo tissular, reduzir a dor e promover

1 hemostasia em um estudo prospectivo com 40 pacientes humanos portadores de AO, que foram
2 submetidos a artroplastia total do joelho.

3 Ambos estudos mostraram diferenças favoráveis ao PRP de forma subjetiva, porém,
4 sem significância estatística. É possível que o reduzido número de pacientes pode ter
5 influenciado nos resultados estatísticos. HORSTMANN et al. (2011) utilizaram o PRP na forma
6 de gel e utilizaram drenos intra-articulares, que apesar de terem minimizado a formação de
7 hematomas, pode ter reduzido a população plaquetária. No trabalho de GUERREIRO et al.
8 (2015) apenas 4 das 20 amostras de PRP foram quantificadas as plaquetas, sendo que duas
9 estavam abaixo de 1.000.000 de plaquetas por μL (777.000 e 950.000). Não estão claros os
10 métodos de avaliação quanto à cicatrização propostos, pois os parâmetros avaliados e discutidos
11 referem-se exclusivamente a hemostasia, dor e função (amplitude de movimento).

12 **Propriedades antimicrobianas do PRP**

13 Pouco se sabe sobre o potencial antimicrobiano do PRP. Trowbridge et al. (2005) e
14 Englert et al. (2005) demonstraram além de melhor reparo tecidual, menores taxas de infecção
15 após cirurgias cardíacas quando o PRP foi empregado no fechamento do esterno. Yuan et al.
16 (2008) relataram sucesso no tratamento da osteomielite crônica femoral com o uso tópico do
17 PRP.

18 Várias estirpes bacterianas comumente encontradas em infecções ortopédicas foram
19 testadas quanto a sensibilidade às propriedades antimicrobianas do PRP *in vitro* por Li e Li
20 (2013). Fortes evidências de propriedade antimicrobiana frente a bactérias *Staphylococcus*
21 *aureus* metilina resistentes (MRSA) *Staphylococcus aureus* metilina sensíveis (MSSA),
22 *Streptococcus* do grupo A e *Neisseria gonorrhoeae* foram observadas. Porém, não foi
23 observada atividade contra *Escherichia coli* e *Pseudomonas*.

24 Le et al. (2013), testaram pela primeira vez *in vivo* a atividade antimicrobiana do PRP
25 autólogo para o tratamento de infecções associadas a implantes na coluna vertebral. Os autores

1 observaram boa atividade antimicrobiana do PRP na primeira semana após o seu uso, porém
2 após este período, o PRP sozinho não controlou a infecção, o que indica necessidade de
3 repetição das aplicações ou mesmo que o PRP sozinho não é capaz de controlar infecções
4 associadas a implantes. Ao mesmo tempo entretanto, foi observada melhor regeneração óssea
5 nos animais que receberam o PRP mesmo na presença de infecção.

6 Apesar dos resultados animadores, o PRP não foi capaz de eliminar totalmente as
7 bactérias nas condições experimentais. Portanto, Li e Li (2013) sugerem aumentar a quantidade
8 de PRP ou mesmo associá-lo aos antibióticos locais ou sistêmicos convencionais para prevenir
9 a infecção.

10 **Complicações associadas ao uso do PRP**

11 A natureza autóloga do PRP permite afirmar que ele oferece tolerância biológica, até
12 hoje não existem relatos de infecção após o seu uso, fato que pode estar relacionado as suas
13 propriedades antimicrobianas já descritas por Bielecki et al. (2007) e Lee et al. (2013).

14 Ainda que a reparação tecidual seja a principal ação dos FC, o fator de crescimento do
15 endotélio vascular (VEGF), o fator de crescimento fibroblástico (FGF), o fator de crescimento
16 dos hepatócitos (HGF) e o fator de crescimento insulínico (IGF) tem papel relevante no
17 crescimento de certos tumores devido ao seu alto potencial angiogênico e, em alguns casos, até
18 mesmo oncogênico, capaz de promover a multiplicação de células mutadas ou iniciadas ou
19 inibir a sua apoptose (KATOH et al, 1995; DIGIOVANNI et al., 2000).

20 Há descrição também de que os FC podem ativar progenitores osteogênicos circulantes
21 (células indiferenciadas), que estão relacionados a neoformação óssea extraesquelética,
22 conhecidas por ossificações heterotópicas e também as calcificações de válvulas cardíacas
23 (PIGNOLO; KASSEM, 2011).

24 Estas propriedades negativas dos FC estão restritas a animais de laboratório, não
25 havendo até então descrição de tais efeitos em humanos (CREANEY; HAMILTON, 2008) e

1 animais de companhia. Usualmente, as aplicações são únicas e a degradação dos FC ocorre
2 entre 7 e 10 dias, tempo que de acordo com MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al. (2002) é
3 insuficiente para estimular a carcinogênese.

4 **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

5 O PRP é um biomaterial versátil que vem demonstrando capacidade de estimular o
6 processo de regeneração óssea, cartilaginosa e tendinosa devido a liberação dos seus FC em
7 humanos e animais. Por ser autólogo, oferece tolerância biológica e é de fácil e rápida
8 preparação, porém, a padronização dos procedimentos de preparo é necessária para maior
9 aceitação e emprego terapêutico pelos médicos veterinários no Brasil.

10 Há que se respeitar a concentração osteoindutora mínima de 1.000.000 de plaquetas por
11 μL de plasma, pois valores inferiores não apresentaram resultados satisfatórios. Portanto,
12 independente do protocolo empregado, é fundamental duas centrifugações e a contagem antes
13 e após a preparação do PRP.

14 Diferentes formas de aplicação são efetivas, porém a ativação prévia e a associação com
15 outros biomateriais que garantam suporte (*scaffolds*) para que as plaquetas permaneçam no
16 local até cumprirem sua função é desejável. A adição de ativadores com o gluconato de cálcio
17 a 10% para que ocorra a gelificação do PRP é bastante simples e efetiva.

18 Haja vista o seu potencial antibacteriano, e principalmente por não produzir resistência,
19 o PRP pode ser uma alternativa avançada aos tratamentos convencionais com antibióticos,
20 devido ao seu efeito sinérgico na prevenção de infecções associadas a implantes. Mas há que
21 se atentar para a sua produção em ambiente controlado com material totalmente esterilizado
22 para não veicular microorganismos infecciosos.

23 Os potenciais benefícios do PRP demonstrados suportam o seu uso terapêutico de forma
24 segura, barata e eficaz nas diversas enfermidades ortopédicas atendidas na medicina veterinária.

1 REFERÊNCIAS

- 2 ANITUA, E.; SÁNCHEZ, M.; NURDEN, A.T.; NURDEN, P.; ORIVE, G.; ANDÍA, I.
3 **TRENDS in Biotechnology**, v.24, n.5, p.227-234, 2006.
- 4 ANITUA, E.; SÁNCHEZ, M.; ORIVE, G.; ANDÍA, I. The potential impact of the preparation
5 rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. **Biomaterials**, v.28, p.4551-60,
6 2007a.
- 7 ANITUA, E.; SÁNCHEZ, M.; NURDEN, A.T.; ZALDUENDO, M.M.; DE LA FUENTE, M.;
8 AZOFRA, J.; ANDÍA, I. Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic
9 acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic
10 patients. **Rheumatology**, v.46, n.12, p.1769-72, 2007b.
- 11 AVELLA, C.S.; ELY, E.R.; VERHEYEN, K.L.P.; PRICE, J.S.; WOOD, J.L.N.; SMITH,
12 R.K.W. Ultrasonographic assessment of the superficial digital flexor tendons of National Hunt
13 racehorses in training over two racing seasons. **Equine Veterinary Journal**, v.41, p.449 –454,
14 2009.
- 15 BIELECKI, T.M.; GAZDZIK, T.S.; ARENDT, J.; SZCZEPANSKI, T.; KROL, W.;
16 WIELKOSZYNSKI, T. Antibacterial effect of autologus platelet gel enriched with growth
17 factors and other active substances: an in vitro study. **The Journal Bone & Joint Surgery**,
18 v.89, p.417-20, 2007.
- 19 CARREON, L.Y.; GLASSMANN, S.D.; ANEKSTEIN, Y.; PUNO, R.M. Platelet gel (AGF)
20 fails to increase fusion rates in instrumented posterolateral fusions. **Spine**, v.30, n.9, p.243-46,
21 2005.
- 22 CARRILLO-MORA, P.; GONZÁLEZ-VILLALVA, A.; MACÍAS-HERNANDEZ, S.I.;
23 PINEDA-VILLASEÑOR, C. Plasma rico em plaquetas. Herramienta versátil de la medicina
24 regenerativa? **Cirugía y Cirujanos**, v.81. n.1, p.74-82, 2013.

- 1 CARVALHO, A.M.; BADIAL, P.R.; ÁLVAREZ, L.E.C.; YAMADA, A.L.M.; BORGES,
2 A.S.; DEFFUNE, E.; HUSSNI, C.A.; ALVES, A.L.G. Equine tendonitis therapy using
3 mesenchymal stem cells and platelet concentrates: a randomized controlled trial. **Stem Cell**
4 **Research & Therapy** v.4, n.85, 2013.
- 5 CLARK, D.M. Artropatia degenerativa. In: BICHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Manual**
6 **Saunders: clínica de pequenos animais**. 2^a ed. São Paulo: Roca, 1998. P. 1230-1233.
- 7 CREANEY, L.; HAMILTON, B. Growth factor delivery methods in the management of sports
8 injuries: the state of play. **British Journal of Sports Medicine**, v.42, p. 314-20, 2008.
- 9 DELGADO, R.; BONATELLI, A.P.F.; ALVES, M.T.S. Estudo sobre a associação de cerâmica
10 a plasma rico em plaquetas na coluna vertebral de ratos. **Acta Ortopédica**
11 **Brasileira**, v.17, n.5, p.282-285, 2009.
- 12 DIGIOVANNI, J.; BOL, D.K.; WILKER, E.; BELTRAN, L.; CARBAJAL, S.; MOATS, S.;
13 RAMIREZ, A.; JORCANO, J.; KIGUCHI, K. Constitutive expression of insulin-like growth
14 factor-1 in epidermal basal cells of transgenic mice leads to spontaneous tumor promotion.
15 **Cancer Research**, v.60, p.1561-70, 2000.
- 16 DIOGO, L.M.I.; MINTO, B.W.; BRANDÃO, C.V.S. Artroplastia total não cimentada da
17 articulação coxofemoral em cães. **Veterinária & Zootecnia**, v.21, n.1, p.39-5, 2014.
- 18 ENGLERT, S.J.; ESTEP, T.H.; ELLIS-STOLL, C.C. **Journal of Extra-Corporeal**
19 **Technology**. v.37, n.14, 2005.
- 20 EURIDES, D.; GUIMARÃES, C.P.A.; BELETTI, M.E.; MUNDIM, A.V.; DE SOUZA, L.A.;
21 GONÇALVES, G.F.; EURIDES, G.P. Plasma rico em plaquetas autólogas na cicatrização do
22 tendão do músculo gastrocnêmio de coelhos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and**
23 **Animal Science**, v.52, n.1, p.48-56, 2015.

- 1 FIGUEIROA, D.P.; FIGUEROA, F.B.; AHUMADA, X.P.; CALVO, R.R.; VAISMAN, A.B.
2 Uso del plasma rico en plaquetas en cirugía ligamentosa de rodilla. **Revista Médica de Chile**,
3 v.141, n.10, p.1315-1320, 2013.
- 4 FLORES, J.R.; GALLEGO, M.A.P.; GARCÍA-DENCHE, J.T. Plasma rico en plaquetas:
5 fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. **Revista**
6 **Española de Cirugía Oral y Maxilofacial**, v.34, n.1, p.8-17, 2012.
- 7 FRISBIE, D.D.; KAWACAK, C.E.; WERPY, N.M.; PARK, R.D.; MCILWRAITH, C.W.
8 Clinical, biochemical, and histological effects of intraarticular administration of autologous
9 conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. **American Journal of**
10 **Veterinary Research**, v.68, p.290-6, 2007.
- 11 GARCIA, R.L.L.; COSTA, J.R.S.; PINHEIRO, S.S.; TORRIAN, M.A. Plasma Rico em
12 Plaquetas: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Implantodontia & Prótese sobre**
13 **Implantes**, v.12, n.47-48, p.216-219, 2005.
- 14 GIORDANI, E.J.; FERREIRA, I.; BALANCIN, O. Propriedades mecânicas e de corrosão de
15 dois aços inoxidáveis austeníticos utilizados na fabricação de implantes ortopédicos. **Rem:**
16 **Revista Escola de Minas**, v.60, n.1, p.55-62, 2007.
- 17 GOGIA, J.S.; MEEHAN, J.P.; CESARE, P.E.; JAMALI, A.A. Local antibiotic therapy in
18 osteomyelitis. **Seminars in Plastic Surgery**, v.23, n.2, p.100-107, 2009.
- 19 GUMIEIRO, E.H.; ABRAHÃO, M.; JAHN, R.S.; SEGRETTO, H.; ALVES, M.T.;
20 NANNMARK, U.; GRANSTRÖM, G.; DIB, L.L. Platelet-rich plasma in bone repair of
21 irradiated tibiae of Wistar rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.25, n.3, p.257-63, 2010.
- 22 GUERREIRO, J.P.F.; DANIELI, M.V.; QUEIROZ, A.O.; DEFFUNE, E.; FERREIRA, R.R.
23 Plasma rico em Plaquetas (PRP) aplicado na artroplastia total do joelho. **Revista Brasileira de**
24 **Ortopedia**, v.50, n.2, p.186–194, 2015.

- 1 HAYNESWORTH, S.E.; KADIYALE, S.; LIANG, L.N. Mitogenic stimulation of human
2 mesenchymal stem cells by platelet release suggest a mechanism for enhancement of bone
3 repair by platelet concentrates. In: **48th Meeting of the Orthopedic Research Society**. Boston,
4 MA, 2002.
- 5 HIRSCH, J.G. Comparative bactericidal activities of blood serum and plasma serum. **Journal**
6 **of Experimental Medicine**. v.112, n.15, 1960.
- 7 HORSTMANN, W.G.; SLAPPENDEL, R.; VAN HELLEMONT, G.G.; WYMENGA,
8 A.W.; JACK, N.; EVERTS, P.A.M. Autologous platelet gel in total knee arthroplasty: a
9 prospective randomized study **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, v.19, n.1,
10 p.115-121, 2011.
- 11 HURLEY, C.R.; HAMMER, D.L.; SHOTT, S. Progression of radiographic evidence of
12 osteoarthritis following tibial plateau leveling osteotomy in dogs with cranial cruciate ligament
13 rupture: 295 cases (2001-2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**,
14 v.230, p.1674-1679, 2007.
- 15 JACOBSEN, K.A.; AL-AQL, Z.S.; WAN, C.; FITCH, J.L.; STAPLETON, S.F.; MASON,
16 Z.D.; COLE, R.M.; GILBERT, S.R.; CLEMENS, T.L.; MORGAN, E.F.; EINHORN, T.A.;
17 GERSTENFELD, L.C. Bone formation during distraction osteogenesis is dependent on both
18 VEGFR1 and VEGFR2 signaling. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 23, n.5, p.596-
19 609, 2008.
- 20 KATOH, O.; TAUCHI, H.; KAWAISHI, K.; KIMURA, A.; SATOW, Y. Expression of the
21 vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor gene, KDR, in hematopoietic cells and
22 inhibitory effect of VEGF on apoptotic cell death caused by ionizing radiation. **Cancer**
23 **Research**, v.55, p.5687-92, 1995.

- 1 KAZAKOS, K.; LYRAS, D.N.; VERETTAS, D.; TILKERIDIS, K.; TRYFONIDIS, M. The
2 use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds . **International**
3 **Journal of the Care of the Injured**, v.40, p.801-805, 2009.
- 4 KON E.; FILARDO, G.; DI MARTINO, A.; MARCACCI, M. Platelet-rich plasma (PRP) to
5 treat sports injuries: evidence to support its use. **Knee Surgery, Sports Traumatology,**
6 **Arthroscopy**. v.19, p.516- 27, 2011.
- 7 LI, H.; LI, B. PRP as a New Approach to Prevent Infection: Preparation and In vitro
8 Antimicrobial Properties of PRP. **Journal of Visualized Experiments**, n.74, e50351, 2013.
- 9 LI, H.; HAMZA, T.; TIDWELL, J.E.; CLOVIS, N.; LI, B. Unique Antimicrobial Effects of
10 Platelet-Rich Plasma and Its Efficacy as a Prophylaxis to Prevent Implant-Associated Spinal
11 Infection. **Advanced Healthcare Materials**, v.2, n.9, p.1277–1284, 2013.
- 12 LOHMANDER, L.S.; ENGLUND, P.M.; DAHL, L.L.; ROOS, E.M. The long-term
13 consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. **The American**
14 **Journal Of Sports Medicine**, v.35, p.1756-69, 2007.
- 15 LÓPEZ, R.G.F.; BUENDÍA, M.D.C.L.; GONZÁLEZ, E.R. Plasma rico en factores de
16 crecimiento en cirugía bucal. Presentación de caso clínico. **Revista Odontológica Mexicana**,
17 v.9, n.3, p.141-146, 2005.
- 18 MAIA, L.; SOUZA, M.V.; ALVES, G.E.S.; JÚNIOR, J.I.R.; OLIVEIRA, A.C.; ZANDIM,
19 B.M.; DA SILVA, Y.R.F.S. Plasma rico em plaquetas no tratamento de tendinite induzida em
20 eqüinos: avaliação ultra-sonográfica. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, n.3, p.241-245,
21 2009.
- 22 MARFE, G.; ROTTA, G.; DE MARTINO, L.; TAFANI, M.; FIORITO, F.; DI STEFANO, C.;
23 POLETTINI, M.; RANALLI, M., RUSSO, M.A.; GAMBACURTA, A. A new clinical
24 approach: use of blood-derived stem cells (BDSCs) for superficial digital flexor tendon injuries
25 in horses. **Life Sciences**, v.90, p.825-83, 2012.

- 1 MARSHELL, R.; EINHORN, T. A. Emerging bone healing therapies. **Journal of Orthopaedic**
2 **Trauma**, v.24, n.1, p.S4-S8, 2010.
- 3 MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.M.; SÁNCHEZ, J.C.; LAFUENTE, J.C.G.; TRAPERO, J.C.;
4 GÓMEZ, G.C.E.; LESTÓN, J.M.S. ¿Existen riesgos al utilizar los concentrados de Plasma Rico
5 en Plaquetas (PRP) de uso ambulatorio? **Medicina Oral**, v.7, n.5, p.375-90, 2002.
- 6 MARX, R.E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. **Journal of Oral and**
7 **Maxillofacial Surgery**, v.62, p.489-96, 2004.
- 8 MONTEIRO, B.S.; DEL CARLO, R.J.; ARGÔLO-NETO, N.M.; NARDI, N.B.;
9 CARVALHO, P.H.; BONFÁ, L.P.; CHAGASTELLES, P.C.; MOREIRA, H.N.; VILORIA,
10 M.I.V.; DOS SANTOS, B.S. Association of mesenchymal stem cells with platelet rich plasma
11 on the repair of critical calvarial defects in mice. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.27, n.3, p.201-
12 209, 2012.
- 13 MOROZ, A.; BITTENCOURT, R.A.C.; FELISBINO, S.L.; PEREIRA, H.R.; ROSSI-
14 FERREIRA, R.; DEFFUNE, E. Gel de plaquetas: arcabouço 3D para cultura celular. **Acta**
15 **Ortopédica Brasileira**, v.17, n.2, p.43-45, 2009
- 16 NELSON, R.W.; COUTO, C.G. Disúrbios das articulações. In: _____. **Medicina interna de**
17 **pequenos animais**. 3ª ed., São Paulo: Elsevier, 2006. P. 1045-1058.
- 18 NGUYEN, R.T.; BORG-STEIN, J.; MCINNIS, K. Applications of Platelet-Rich Plasma in
19 Musculoskeletal and Sports Medicine: An evidence-based approach. **The Journal of Injury,**
20 **Function and Rehabilitation**, v.3, p.226-250, 2011.
- 21 ØIESTAD, B.E.; ENGBRETSSEN, L.; STORHEIM, K.; RISBERG, M.A. Knee osteoarthritis
22 after anterior cruciate ligament injury: a systematic review. **The American Journal Of Sports**
23 **Medicine**, v.37, p.1434-43, 2009.
- 24 OLIVEIRA-FILHO, M.A.; NASSIFI, P.A.N.; MALAFAIA, O.; RIBAS FILHO, J.M.; RIBAS,
25 C.A.P.M.; CAMACHO, A.C.; STIEVEN FILHO, E.; GIOVANINI, A.F. Efeitos do plasma

- 1 rico em plaquetas altamente concentrado no reparo ósseo, utilizando defeitos não-críticos na
2 calvária de coelhos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.25, n.1, 2010.
- 3 PALLUA, N.; WOLTER, T.; MARKOWICZ, M. Platelet-rich plasma in burns. **Burns**, v.36,
4 p.4-8, 2010.
- 5 PEI, M.; CHEN, D.; LI, J.; WEI, L. Histone deacetylase 4 promotes TGF- β -induced synovium-
6 derived stem cell chondrogenesis but inhibits chondrogenically differentiated stem cell
7 hypertrophy. **Differentiation**, v.78, p.260-268, 2009.
- 8 PENHA, E. M.; JULIÃO, L. R.; CAVALCANTE, P. B.; BARRETO, L. C.; LARANGEIRA,
9 D. F.; SOARES, M. P. B.; BARROUIN-MELO, S. M. Uso do plasma rico em plaquetas no
10 tratamento da doença articular degenerativa em cão: relato de caso. **Arquivos de Ciências**
11 **Veterinárias e Zootecnia da UNIPAR**, v.17, n.2, p.139-144, 2014.
- 12 PENHA, E.M.; REZENDE, C.M.F.; MELO, E.G.; DORETTO, J.V.; ARAÚJO, F.A.; VIEIRA,
13 N.T. Pós-operatório tardio da substituição do ligamento cruzado cranial no cão. **Arquivo**
14 **Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.5, p.1184-1193, 2007.
- 15 PIGNOLO, R.J.; KASSEM, M. Circulation osteogenic cells: implications for injury, repair and
16 regeneration. **Journal of Bone and Mineral Research**, v.26, p.1685-93, 2011.
- 17 RADICE, F.; YÁNEZ, R.; GUTIÉRREZ, V.; ROSALES, J.; PINEDO, M.; CODA, S.
18 Comparison of Magnetic Resonance Imaging Findings in Anterior Cruciate Ligament Grafts
19 With and Without Autologous Platelet-Derived Growth Factors. **Arthroscopy: The Journal**
20 **of Arthroscopic and Related Surgery**, v.26, n.1, p.50-57, 2010.
- 21 REZENDE, M.U.; BARRETO, R.B.; BASSIT, A.C.F.; TATSUI, N.H.; SADIGURSKI, D.;
22 BOLLIGER NETO, R. Effect of platelet-rich plasma on impact-induced chondrocyte apoptosis.
23 **Acta Ortopédica Brasileira**, v.19, n.2, p.102-5, 2011.

- 1 SÁ, C.A.S. **Fibrina rica em plaquetas e leucócitos e a sua influência na reabilitação em**
2 **implantologia**. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Dentária). 2013. 54f. Faculdade
3 de Ciências da Saúde - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.
- 4 SANCHEZ, M.; AZOFRA, J.; ANITUA, E.; ANDÍA, I.; PADILLA, S.; SANTISTEBAN, J.;
5 MUJICA, I. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report.
6 **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.35, p.1648-52, 2003.
- 7 SILVA, S.B.; FERRIGNO, C.R.A.; STERMAN, F.A.; BACCARIN, D.C.B.; YAZBEK,
8 K.V.B.; MURAMOTO, C.; AMAKU, M. Plasma rico em plaquetas combinado a hidroxiapatita
9 na formação do calo ósseo em fraturas induzidas experimentalmente no rádio de cães. **Ciência**
10 **Rural**, v.37, n.4, p. 1045-1051, 2007.
- 11 SILVA, R.F.; CARMONA, J.U.; REZENDE, C.M.F. Uso de plasma rico em plaquetas intra-
12 articulares como tratamento pós-cirúrgico da ruptura do ligamento cruzado cranial num cão.
13 **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.64, n.4, p.847-852, 2012.
- 14 SILVEIRA, P. R. **Utilização de plasma rico ou pobre em plaquetas, associado ou não à**
15 **enxerto ósseo cortical alógeno, na reparação cirúrgica de falha ulnar em ovinos**. Tese
16 apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Campus de Jaboticabal,
17 como parte das exigências para obtenção do título de Doutor em Cirurgia Veterinária, 83p.,
18 2009.
- 19 SOUZA, T.F.B; FERREIRA, G.T.N.M.; SAKAMOTO, S.S.; ALBUQUERQUE, V.B.;
20 BOMFIM, S.R.M.; ANDRADE, A.L. Aspectos radiográficos e densitométricos de fraturas
21 experimentais do rádio de cães tratadas com plasma rico em plaquetas. **Ars Veterinaria**, v.27,
22 n.1, 001-006, 2011.
- 23 TEW, S.R.; KWAN, A.P.; HANN, A.; THOMSON, B.M.; ARCHER, C.W. The reactions of
24 articular cartilage to experimental wounding: role of apoptosis. **Arthritis & Rheumatology**,
25 v.43, n.1, p.215-25, 2000.

- 1 TROWBRIDGE, C.C.; STAMMERS, A.H.; WOODS, E.; YEN, B.R.; KLAYMAN, M.;
- 2 GILBERT, C. **Journal of Extra-Corporeal Technology**, v.37, n.381, 2005.
- 3 VASSEUR, P.B. Stifle Joint. In: SLATTER, D. **Textbook of Small Animal Surgery**. 2^a ed.
- 4 Philadelphia: Elsevier, 2003. P. 2090-2133.
- 5 VAVKEN, P.; SADOGLI, P.; MURRAY, M.M. The effect of platelet concentrates of graft
- 6 maturation and graft-bone interface healing in anterior cruciate ligament reconstruction in
- 7 human patients: a systematic review of controlled trials. **Arthroscopy**, v.27, n.11, p.1573-83,
- 8 2011.
- 9 VENDRUSCOLO, C.D.; WATANABE, M.J.; MAIA, L.; CARVALHO, A.A.; ALVES,
- 10 A.L.G. Plasma rico em plaquetas: uma nova perspectiva terapêutica para medicina equina.
- 11 **Veterinária & Zootecnia**, v.19, n.1, p.033-043, 2012.
- 12 WATANABE, M.J.; YAMADA, A.L.M.; ALVES, A.L.G.; ALONSO, J.M.; BARBOSA,
- 13 R.G.; MANTOVANI, C.F.; HUSSNI, C.A. Pinos transcorticais e gesso associados à aplicação
- 14 local de plasma rico em plaquetas no tratamento de fratura do III metatarsiano em potro.
- 15 **Ciência Rural**, v.45, n.3, p. 528-32, 2015.
- 16 WANG, X.; QIU, Y.; TRIFFITT, J.; CARR, A.; XIA, Z. SABOKBAR, A. Proliferation and
- 17 Differentiation of Human Tenocytes in Response to Platelet Rich Plasma: An In Vitro and In
- 18 Vivo Study, **Journal Of Orthopaedic Research**, v.30, n.6, p.982-990, 2012.
- 19 WEIBRICH, G.; HANSEN, T.; KLEIS, W.; BUCH, R.; HITZLER, W.E. Effect of platelet
- 20 concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. **Bone**, v.34, p.665-71,
- 21 2004.
- 22 WEINER, B.K.; WALKER, M. Efficacy of autologous growth factors in lumbar intertransverse
- 23 fusions. **Spine**, v.28, n.17, p.1968-70, 2003.
- 24 YUAN, T.; ZHANG, C.; ZENG, B. Treatment of chronic femoral osteomyelitis with platelet-
- 25 rich plasma (PRP): a case report. **Transfusion and Apheresis Science**, v.38, p.167-173, 2008.

- 1 ZHU, Y.; YUAN, M.; MENG, H.Y.; WANG, A.Y.; GUO, Q.Y.; WANG, Y.; PENG, J. Basic
- 2 science and clinical applications of Platelet-Rich Plasma for cartilage defects and osteoarthritis:
- 3 a review. **Osteoarthritis and Cartilage**, v.21, p.1627-1637, 2013.

5 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Apesar das dificuldades em comprovar sua eficácia, o PRP é um biomaterial versátil que demonstra capacidade de estimular o processo de reparo tecidual, favorecendo a regeneração de diversos tecidos devido a liberação dos seus FC em humanos e animais. Tem baixo custo, é de fácil e rápida preparação e por ser autólogo, oferece tolerância biológica, porém, ainda é pouco utilizado como método terapêutico no Brasil.

O PRP pode ser aplicado inativado, na forma líquida (através de injeções) e ativado como gel ou mesmo como uma *scaffold*. A maioria dos protocolos envolvem duas centrifugações e resultados satisfatórios são observados quando se concentra entre 1.000.000 à 1.800.000 de plaquetas por μL de plasma. A associação com outros biomateriais também tem sido frequente, promovendo efeitos sinérgicos.

A análise histológica predomina nos estudos como método de avaliação quantitativa e qualitativa do efeito do PRP nos tecidos. Entretanto, o exame radiográfico, a densitometria óssea e o exame ultrassonográfico também são empregados nestas avaliações.

Haja vista o seu potencial antibacteriano, e principalmente por não produzir resistência, o PRP pode ser uma alternativa avançada aos tratamentos convencionais com antibióticos, devido ao seu efeito sinérgico na prevenção de infecções associadas a implantes. Mas há que se atentar para a sua produção em ambiente controlado com material totalmente esterilizado para não veicular microorganismos infecciosos.

Os potenciais benefícios do PRP demonstrados suportam o seu uso terapêutico de forma segura, barata e eficaz nas diversas situações onde deseja-se favorecer ou acelerar o reparo tecidual em animais e humanos.