



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Faculdade de Medicina Veterinária
Câmpus de Araçatuba

Gabriela Ribeiro de Araújo Rocha

**Efeitos do Plasma Rico em Plaquetas na
cicatrização tecidual em cães: Revisão
Sistemática**

**Araçatuba – São Paulo
2017**

Gabriela Ribeiro de Araújo Rocha

**Efeitos do Plasma Rico em Plaquetas na
cicatrização tecidual em cães: Revisão
Sistemática**

Trabalho Científico, como parte do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, câmpus de Araçatuba, para obtenção do grau de Médico Veterinário.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Suely Regina Mogami Bomfim

**Araçatuba – São Paulo
2017**

ENCAMINHAMENTO

Encaminhamos o presente Trabalho Científico para que a Comissão de Estágios Curriculares tome as providências cabíveis.

Gabriela Ribeiro de Araújo Rocha

Prof.^a Dr.^a Suely Regina Mogami Bomfim
Orientadora

Araçatuba – São Paulo
Junho / 2017

EFEITOS DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS NA CICATRIZAÇÃO TECIDUAL EM CÃES: REVISÃO SISTEMÁTICA

Gabriela Ribeiro de Araújo Rocha

RESUMO

O Plasma Rico em Plaquetas (PRP) consiste em um concentrado de plaquetas, que tem como finalidade a liberação de fatores de crescimento após a ativação plaquetária e, conseqüentemente, a aceleração da resposta cicatricial do tecido lesado. O objetivo da revisão foi avaliar o efeito do PRP frente a lesões ortopédicas, em osso periodontal e epiteliais em cães (*Canis lupus familiaris*). Há na literatura muitos estudos sobre o PRP, contudo poucos se restringem à espécie canina, a qual ganha cada vez mais espaço como animal de companhia. Utilizou-se os seguintes bancos de dados: PubMed, Google Acadêmico e Scielo. Os termos aplicados para a busca dos estudos foram “PRP”, “Platelet-rich plasma”, “Platelet-rich plasma”[tiab] AND (dogs), assim como “plasma rico em plaquetas” e “osso”. Foram examinados os testes de diagnóstico radiográfico, histopatológico e histomorfométrico nos estudos selecionados, além de analisar as informações quanto à concentração e ativação plaquetária do PRP. Dentre os trabalhos utilizados, destacaram-se os de dupla centrifugação no preparado do PRP, sendo que a quantidade de plaquetas do PRP deve ser no mínimo 338% quando comparada a contagem basal. Nos estudos que avaliaram o tecido epitelial observou-se diminuição de edema e aceleração de reepitelização; nos trabalhos referentes ao tecido ósseo o PRP promoveu aumento do trabeculado ósseo, maior densidade ao tecido e regeneração óssea mais evidente. Portanto, conclui-se que o PRP garante melhora na cicatrização, promovendo-a mais rapidamente, se tornando assim, uma alternativa terapêutica de eficiência comprovada.

Palavras-chave: prp, plaquetas, fatores de crescimento, cão, centrifugação

EFFECTS OF RICH PLASMA ON PLATELETS IN TISSUE HEALING IN DOGS: SYSTEMATIC REVIEW

Gabriela Ribeiro de Araújo Rocha

SUMMARY

Plasma Rich in Platelets (PRP) consists of a platelet concentrate, whose purpose is the release of growth factors after platelet activation and, consequently, the acceleration of the cicatricial response of the damaged tissue. The objective of the review was to evaluate the effect of PRP on orthopedic, periodontal bone and epithelial lesions in dogs (*Canis lupus familiaris*). There are many studies on PRP in the literature, however few are restricted to the canine species, which gains more and more space as a pet. The following databases were used: PubMed, Google Scholar and Scielo. The terms applied for the search of the studies were "PRP", "Platelet-rich plasma", "Platelet-rich plasma" [tiab] AND (dogs), as well as "platelet rich plasma" and "bone". Radiographic, histopathological and histomorphometric diagnostic tests were examined in the selected studies, besides analyzing the information regarding the concentration and platelet activation of PRP. Among the works used, the ones with double centrifugation in the PRP preparation were highlighted, and the PRP platelet count should be at least 338% when compared to baseline. In studies evaluating epithelial tissue, edema decreased and accelerated reepithelialization; In the work related to the bone tissue PRP increased bone trabeculation, tissue density and more evident bone regeneration. Therefore, it is concluded that PRP guarantees improvement in healing, promoting it faster, thus becoming a therapeutic alternative of proven efficiency.

Palavras-chave: prp. platelets. growth factors. dog. centrifugation.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação dos trabalhos quanto ao protocolo de preparação do gel e método de acompanhamento da eficácia do PRP.....	14
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMP = Proteína óssea morfogenética

CaCl₂ = Cloreto de Cálcio

EGF = Fator de crescimento epitelial

FC = Fatores de Crescimento

FGF = Fator do crescimento fibroblástico

IGF-II = Fator de crescimento semelhante a insulina 2

MEC = Matriz extracelular

PDGF = Fator de crescimento derivado de plaquetas

PRP = Plasma Rico em Plaquetas

TGFβ = Fator de crescimento transformante β

VEGF = Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	9
MATERIAL E MÉTODOS	13
RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
CONCLUSÃO.....	17
REFERÊNCIAS	17

INTRODUÇÃO

Pesquisas na biologia da cicatrização de tecido ósseo levaram ao desenvolvimento de uma variedade de produtos para auxiliar a estimular fatores biológicos de crescimento e promover a cura. O uso de produtos autólogos e recombinantes é um campo de ortopedia em ascensão, com foco na manipulação de fatores de crescimento (FC) e proteínas secretoras para maximizar a cicatrização tanto de tecidos ósseos e moles (FOSTER et al., 2009).

Entre os tecidos altamente organizados, o osso destaca-se por exibir grande potencial regenerativo, sendo capaz de reparar fraturas e defeitos locais com semelhança estrutural, desde que estejam presentes elementos fundamentais como células osteocompetentes, mediadores biológicos (entre eles os fatores de crescimento), matriz associada a condições locais de vascularização e suporte estrutural (BARBOSA et al., 2008).

Na medicina transfusional, os concentrados de plaquetas foram inicialmente utilizados para o tratamento e prevenção de hemorragia devido à trombocitopenia grave. Além disso, diminui complicações pós-operatórias e, conseqüentemente, a re-exploração dos pacientes. Esta abordagem abre um campo novo e emergente de farmacologia de feridas e um avanço na terapêutica de cirurgia (ANITUA et al., 2006; EHRENFES et al., 2009).

Múltiplos métodos têm sido estudados para a restauração de defeitos ósseos nos campos da cirurgia reconstrutiva, plástica e ortopédica, mas a manipulação de material biocompatível continua a ser um problema clínico difícil em relação aos tecidos moles e duros. O tecido autógeno excisado, incluindo gordura, fáscia, cartilagem e esquirolas ósseas, tem sido frequentemente utilizados. No entanto, cada um destes tratamentos alternativos causa problemas específicos. O material autógeno preferido é limitado no fornecimento, tem a morbidade associada ao local do doador e ocasionalmente não é adequado para a reconstrução proposta devido à fraca qualidade do tecido ou é extremamente difícil na formação do enxerto. Os aloenxertos também estão limitados devido à escassez de doadores de tecidos, conjuntamente, próteses sintéticas estão sujeitas à rejeição, infecção e extrusão (YAMADA et al., 2004). As plaquetas homólogas são também antigênicas devido à sua abundância de membranas celulares. Certamente, anticorpos antiplaquetários poderiam desenvolver reações a partir deste produto (MARX, 2004).

As plaquetas são pequenos corpos não nucleados no sangue periférico que são conhecidos principalmente pelo seu papel na hemostasia. São produzidos por fragmentação do citoplasma de megacariócito, que, por sua vez, origina-se na medula óssea. As plaquetas contêm um número de proteínas, citocinas e outros fatores bioativos que iniciam e regulam os aspectos básicos da cicatrização de feridas. O plasma é a porção líquida do sangue e contém fatores de coagulação e outras proteínas e íons. O plasma rico em plaquetas (PRP) está associado com o aumento da cicatrização e contém um aumento de três a cinco vezes nas concentrações de FC (FOSTER et al., 2009; SCARANTO, 2002). O PRP tem sido um avanço na estimulação e aceleração da cicatrização de ossos e tecidos moles representando uma biotecnologia relativamente nova que faz parte do crescente interesse na engenharia de tecidos e na terapia celular (MARX, 2001). A capacidade das plaquetas de liberarem FC a partir do coágulo torna este último uma fonte natural de FC e citocinas que podem ser utilizadas terapêuticamente para acelerar processos naturais de cicatrização (ANITUA et al., 2004).

O PRP é uma concentração autóloga de plaquetas num pequeno volume de plasma (MARX, 2004), desenvolvido a partir de sangue autólogo e intrinsecamente seguro, estando livre de doenças transmissíveis, como a hepatite. Segundo Marx et al. (1998), a quantidade de plaquetas do PRP deve ser no mínimo de 338%, quando comparada a contagem basal. No PRP, o concentrado de plaquetas proporciona um aumento de FC para a área cirúrgica. Os sete FC conhecidos no PRP são: três isômeros do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), como PDGF $\alpha\alpha$, PDGF $\beta\beta$ e PDGF $\alpha\beta$; fator de crescimento transformante β (TGF β), como TGF- β 1 e TGF- β 2; fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento epitelial (EGF). Estes são FC nativos nas suas razões biologicamente determinadas (MARX, 2001). Como essas plaquetas concentradas são suspensas em um pequeno volume de plasma, o PRP é mais do que apenas um concentrado de plaquetas, contém também três proteínas do sangue, conhecidas por atuarem como moléculas de adesão celular para osteocondução e como matriz para o osso, tecido conjuntivo e migração epitelial (fibrina, fibronectina e vitronectina) (MARX, 2004). O PDGF é quimiotático para macrófagos e fibroblastos que, ao chegarem ao foco da lesão, liberam mais PDGF, além de (TGF β) e fator do crescimento fibroblástico (FGF). Adicionalmente, os macrófagos fagocitam fragmentos celulares e os osteoclastos

reabsorvem células necrosadas e matriz óssea calcificada. Os FC (fator de crescimento semelhante a insulina 2 (IGF-II), proteína óssea morfogenética (BMPs) e TGF β) são estocados na matriz óssea e liberados, iniciando-se a fase de reparo ósseo (PAGLIOSA; ALVES, 2007).

O termo FC se refere a um grupo de polipeptídeos que servem como agentes de sinalização para células funcionando como parte de uma vasta rede de comunicações celulares que influencia funções da proliferação celular, diferenciação e morfogênese de tecidos e órgãos durante a embriogênese, o crescimento pós-natal e a idade adulta. Podendo atuar como mitógenos na medida em que aumentam a proliferação de certos tipos de células, alguns destes fatores são também morfogênicos, na medida em que alteram o fenótipo de suas células-alvo. Os FC agem de uma forma autócrina atingindo a própria célula de secreção e de uma forma parácrina alcançando as células vizinhas. Para alguns fatores de crescimento, um efeito endócrino é assumido devido aos níveis séricos elevados. Muitos destes fatores alteram o fenótipo de suas células-alvo, alguns são depositados na matriz extracelular (MEC) onde são libertados durante a degradação da matriz e atuam como parte de uma rede complexa de sinais com efeitos mútuos durante a remodelação e regeneração do tecido. O efeito dos FC é mediado através de receptores de superfície nas células alvo pela ativação de enzimas e fosforilação intracelular, que por sua vez induzem uma via de sinalização intracelular por agregação de co-fatores e outras proteínas que migram para o núcleo. Juntamente com outros fatores de transcrição ativam um conjunto de genes, que então exercem as alterações específicas na atividade celular ou fenótipo (LIEBERMAN et al., 2002; SCHLIEPHAKE, 2002).

Segundo Anitua et al. (2004), as proteínas recém-liberadas ou expostas estimulam a reparação tecidual e a remodelação vascular. As células específicas são alvo e a quimiotaxia de leucócitos pode ser promovida. Os componentes da MEC (colágenos, glicosaminoglicanos, proteínas adesivas) ligam FC que estabelecem gradientes quimiotáticos para o recrutamento celular, bem como um conjunto de armazenamento que pode ser libertado secundariamente por metaloproteases ativas na matriz. Fatores derivados de plaquetas podem influenciar o crescimento celular, morfogênese e diferenciação.

As plaquetas chegam rapidamente ao local da lesão e liberam múltiplos FC e citocinas que contribuem para a reparação óssea e aumentam a vascularização local. O PRP concentra as plaquetas e os FC liberados por elas, aceleram a formação óssea e melhoram a qualidade do trabeculado (BARBOSA et al., 2008). As plaquetas ativadas proporcionam uma superfície catalítica para a geração de trombina bem como a libertação de micropartículas pró-coagulantes, sendo que os principais objetivos do PRP são aumentar o recrutamento, proliferação e diferenciação de células envolvidas na regeneração de tecidos (ANITUA et al., 2004; FOSTER et al., 2009).

O PRP pode ser utilizado num enxerto ósseo, colocado em camadas à medida que o enxerto é colocado, pulverizado sobre uma superfície de tecido mole, aplicado sobre um enxerto ou utilizado como uma membrana biológica. A coagulação ativa plaquetas, que começam a secretar imediatamente seus fatores de crescimento. Em 10 minutos eles secretam 70% dos seus FC armazenados e perto de 100% na primeira hora. Em seguida, sintetizam quantidades adicionais de FC durante cerca de oito dias até serem esgotados e eliminados (MARX, 2001).

As concentrações de plaquetas e o teor dos FC de PRP dependem provavelmente da técnica utilizada na obtenção do PRP, podendo ser de dupla ou simples centrifugação. Além disso, a condição biológica do paciente pode ser um fator determinante na composição do PRP e seus efeitos biológicos observados (WEIBRICH et al., 2002).

Para a realização do concentrado de plaquetas, o sangue total é retirado do paciente antes da cirurgia e então é centrifugado. As plaquetas são ativadas, liberando proteínas e FC, que ajudam no desenvolvimento do coágulo de fibrina, primeiro passo no processo de cicatrização (GRAGEDA, 2004).

Para realmente concentrar plaquetas a partir de sangue autólogo, deve-se utilizar uma técnica de centrifugação dupla. A primeira centrifugação vai separar as hemácias do sangue a partir do plasma, que contém as plaquetas, os leucócitos, e os fatores de coagulação. Os tubos são centrifugados a 160xg por 20 minutos, à temperatura de 25°C, resultando em três componentes básicos: hemácias (camada inferior do tubo), plaquetas, leucócitos e porção superior da camada de hemácias (camada intermediária do tubo) e plasma (camada superior do tubo). A segunda centrifugação separa finamente plaquetas suspensas e leucócitos juntamente com

uma pequena porção de hemácias do plasma (MARX, 2001; MESSORA et al., 2009). A subcamada sanguínea é removida e a fração rica em plaquetas centrifugada (400 xg/15 minutos) seguida pela remoção da fração de plasma pobre em plaquetas sobrenadante (PPP). Para a ativação das plaquetas, homogeneiza-se o plasma juntamente com as hemácias e leucócitos numa proporção 1/0,15 com 100 U/mL de trombina em cloreto de cálcio (CaCl₂) a 10% (SIMMAN et al., 2008; SONNLEITNER et al., 2000). O PRP autólogo é obtido e em seguida é realizada a contagem de plaquetas numa câmara de Neubauer para verificar a concentração plaquetária (FONTANA et al., 2004).

O presente trabalho teve como objetivo geral realizar uma revisão de literatura sistemática para avaliar o efeito do PRP frente a lesões ortopédicas, em osso periodontal e epitelial em cães (*Canis lupus familiaris*). Os objetivos específicos foram analisar estudos referentes a testes de diagnóstico radiográfico, histopatológico e histomorfométrico; analisar as informações quanto à concentração e ativação plaquetária do PRP.

MATERIAL E MÉTODOS

Refere-se a uma revisão de literatura sistemática elaborada entre março e junho de 2017 que investiga e examina estudos sobre os efeitos do Plasma Rico em Plaquetas na cicatrização tecidual em cães.

Utilizou-se os seguintes bancos de dados: PubMed, Google Acadêmico, Scielo. Os termos utilizados para a busca dos estudos foram “PRP”, “Platelet-rich plasma”, “Platelet-rich plasma”[tiab] AND (dogs), assim como “plasma rico em plaquetas” e “osso”. Como critério de inclusão foi considerado estudos experimentais, publicados na língua portuguesa e inglesa. A estratégia de busca utilizada nesta revisão foi, inicialmente, a seguinte: “Platelet-rich plasma” totalizando 10 trabalhos selecionados, “Plasma Rico em Plaquetas” totalizando seis trabalhos selecionados. No entanto, apenas 6 estudos foram selecionados após a análise de títulos, resumos e, por fim, leitura na íntegra dos trabalhos. Foram excluídos estudos realizados em humanos ou outras espécies animais com exceção da canina, além de publicações datadas há mais de 15 anos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1. Classificação dos trabalhos quanto ao protocolo de preparação do gel e método de acompanhamento da eficácia do PRP.

DADOS DOS TRABALHOS								
Autor	Ano da publicação	Tecido	Dupla Centrifugação	Concentração de plaquetas	Ativação plaquetária	Exame Radiográfico	Histopatológico	Histomorfometria
Kim et al.	2002	Ósseo (ílio)	x	x	*	*	x	x
Yamada et al.	2004	Ósseo (mandíbula)	x	x	x	x	x	x
Viegas et al.	2006	Periodontal (osso)	x	*	x	x	x	x
Barbosa et al.	2008	Ósseo (tíbia)	x	x	x	x	*	*
Jee et al.	2016	Epitelial	x	x	**	*	x	*
Franklin et al.	2017	Ósseo (tíbia)	*	x	x	x	*	*
Farghali et al.	2017	Epitelial	x	*	x	*	x	*

(*) informação não divulgada no estudo

(**) atividade não realizada

(x) atividades realizadas

Todos os trabalhos, com exceção de Franklin et al. (2017), realizaram a dupla centrifugação, sugerindo que este processo seja o mais indicado para otimizar a separação das plaquetas além de alcançar a concentração adequada do PRP, o mínimo de 338% em relação à quantidade basal de plaquetas. Apenas dois estudos, Viegas et al. (2006) e Farghali et al. (2017) não informaram as concentrações plaquetárias e os demais trabalhos (71,42%) apresentaram em sua totalidade concentrações acima de 1.000.000/mm³.

Observou-se melhora na cicatrização em todos os estudos, tanto em tecidos moles quanto em tecidos ósseos. Os tecidos tratados com o PRP obtiveram maior neovascularização, aumento de fibroblastos migratórios, amadurecimento precoce de células osteoprogenitoras e aumento de volume ósseo. Nos exames radiográficos os escores para cicatrização foram numericamente elevados e maior preenchimento da falha óssea. As análises histomorfométricas resultaram em maior maturidade e recobrimento ósseo.

Com base na tabela é possível observar que cinco trabalhos (71,42%) utilizaram substâncias ativadoras de plaquetas, sendo que entre tais substâncias destacam-se a trombina bovina (60%) e o CaCl₂ (80%). Apenas Barbosa et al. (2008) utilizou soluplastin e Jee et al. (2016) não aplicou ativadores plaquetários. O trabalho mais antigo, Kim et al. (2002), foi o único que ocultou informação sobre a ativação plaquetária. Quanto às análises, a maioria dos estudos realizou a avaliação histopatológica (71,42%), exame radiográfico (57,14%) e apenas três trabalhos avaliaram a histomorfometria (42,86%). No estudo de Franklin et al. (2017), 4 cães foram excluídos das análises estatísticas pois não retornaram para acompanhamento.

Nos estudos em que o tecido epitelial foi avaliado, ambos realizaram a análise histopatológica como método de acompanhamento realizando biópsias cutâneas com intervalo de 7 dias entre as coletas. Jee et al. (2016) não utilizou ativadores plaquetários e foi observado que as feridas tratadas com PRP mostraram cicatrização macroscópica e microscópica mais rápida do que o grupo controle. O índice de granulação das feridas tratadas com PRP foi significativamente maior, além de fibras de colágeno mais densas e abundantes que as do grupo controle; contudo não houve diferença significativa na angiogênese entre os grupos tratados com PRP e grupo controle. Farghali et al. (2017) utilizou CaCl₂ para ativação plaquetária, depois incubou o PRP a 37 ° C durante 1 h. Para recuperação, o PRP

ativado foi centrifugado a 3000 ×g durante 20 minutos. Em seguida, o PRP preparado de cada cão foi utilizado subcutâneo nas margens induzidas da ferida na pele. Como resultado o epitélio aumentou em espessura na ferida e as fibras de colágeno foram significativamente bem organizadas, tendo uma orientação paralela e sem separação entre os fios no grupo tratado com PRP.

Kim et al. (2002) ocultou informação quanto à ativação plaquetária. Na sexta e 12ª semanas após a implantação, os animais foram eutanasiados por perfusão com fixador de formalina através do ventrículo esquerdo do coração. Na análise histomorfométrica toda a superfície do implante foi quase completamente cercada por tecido ósseo apenas no grupo tratado com PRP, além de maior maturidade óssea e as trabéculas ósseas apresentaram lamelas concêntricas bem formadas.

Barbosa et al. (2008) informou que o gel confeccionado foi imediatamente aplicado à lesão e utilizado soluplastin em sua ativação. Os membros operados foram radiografados logo depois da cirurgia, após 7, 15 e 30 dias. Na avaliação radiográfica o autoenxerto associado ao PRP determinou maior preenchimento da falha em razão da ação dos FC osteoindutores nas células osteoprogenitoras, diferenciando-as e auxiliando na osteogênese. O uso do PRP promoveu precocidade e uniformidade de radiopacidade.

Para criar o gel de PRP no estudo de Franklin et al. (2017), foram utilizados trombina bovina com solução de CaCl_2 a 10% para criar uma solução de ativação. Os escores radiográficos para cicatrização foram numericamente maiores em todas as semanas (4, 7, 10 semanas) para o grupo de tratamento PRP.

Para avaliar o efeito do PRP no estudo de Yamada et al. (2004) os locais de implantação óssea foram excisados com trépano com diâmetro de 2 mm na segunda, quarta e oitava semanas após a implantação, sendo cada uma avaliada por métodos histológicos e histomorfométricos. A regeneração óssea e a reabsorção do implante foram monitoradas tomando raios-x e realizando avaliação histológica a cada 2 semanas. Assim como Franklin et al. (2017), a ativação foi feita com CaCl_2 e trombina bovina. A adição de PRP não aumentou significativamente a área de superfície óssea cortical ou medular em comparação com o controle. Por outro lado, as cavidades preenchidas com PRP resultaram em nova formação óssea após 2 semanas, com padrão tubular às 8 semanas e vascularização abundante.

No estudo de Viegas et al. (2006) as análises histológicas das amostras em que se juntou o PRP, o tecido conjuntivo que rodeou a porção mais coronal do tecido ósseo neoformado apresentou uma frente celular de grande densidade com a presença de numerosos vasos sanguíneos, células mesenquimatosas indiferenciadas e células do tipo blástico delineando as margens das trabéculas, existindo também nas margens do endóstio, indiciando síntese ativa de osteóide. Nos canais de Havers foi possível observar pequenos capilares, células mesenquimatosas, células blásticas e osteóide não completamente mineralizado. Também se pôde observar tecido ósseo neoformado nas superfícies periosteais do tecido ósseo original, este último mais maduro e delineado por células de tipo blástico em continuidade. Nos exames radiográficos foi possível observar regeneração óssea mais evidente quando aplicado o PRP.

CONCLUSÃO

A partir dos estudos selecionados, pode-se concluir que:

1- A aplicação de PRP autólogo mostrou avanço da cura com aumento significativo da reepitelização de ferida, aumento da formação de granulação, organização de fibras de colágeno e redução da formação de cicatrizes. Comprovando a ação do PRP como potencializador biológico da cicatrização de feridas ;

2- Analisando os estudos em tecidos ósseos em que foi aplicado o PRP terapêuticamente conferiu-se resultados positivos quanto à sua eficácia no processo regenerativo e cicatricial;

3- O uso do PRP é indicado quando associado a procedimentos tanto cirúrgicos quanto ambulatoriais para a aceleração da recuperação do animal frente lesões de tecidos moles, assim como em tecidos ósseos.

REFERÊNCIAS

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

ANITUA, E.; SÁNCHEZ, M.; NURDEN, A. T.; NURDEN, P.; ORIVE, G.; ANDÍA, I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. **Trends in Biotechnology**, v. 24, n. 5, p. 227-234, 2006.

BARBOSA, A. L. T.; DEL CARLO, R. J.; GOMES, H. C.; OLIVEIRA, A. C. D.; 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.

EHRENFEST, D. M. D.; RASMUSSEN, L.; ALBREKTSSON, T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). **Trends in Biotechnology**, v. 27, n. 3, p. 158-167, 2009.

FARGHALI, H. A.; ABDELKADER, N. A.; KHATTAB, M. S.; ABUBAKR, H. O. Evaluation of subcutaneous infiltration of autologous platelet-rich plasma on skin-wound healing in dogs. **Bioscience Reports**, v. 37, n. 2, p. BSR20160503, 2017.

FONTANA, S.; OLMEDO, D. G.; LINARES, J. A.; GUGLIELMOTTI, M. B.; CROSA, M. E. Effect of platelet-rich plasma on the periimplant bone response: an experimental study. **Implant Dentistry**, v. 13, n. 1, p. 73-78, 2004.

FOSTER, T. E.; PUSKAS, B. L.; MANDELBAUM, B. R.; GERHARDT, M. B.; RODEO, S. A. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. **The American Journal of Sports Medicine**, v. 37, n. 11, p. 2259-2272, 2009.

FRANKLIN, S. P.; BURKE, E. E.; HOLMES, S. P. The effect of platelet-rich plasma on osseous healing in dogs undergoing high tibial osteotomy. **PloS One**, v. 12, n. 5, p. e0177597, 2017.

GRAGEDA, E. Platelet-rich plasma and bone graft materials: a review and a standardized research protocol. **Implant Dentistry**, v. 13, n. 4, p. 301-309, 2004.

JEE, C. H.; EOM, N. Y.; JANG, H. M.; JUNG, H. W.; CHOI, E. S.; WON, J. H.; JUNG, D. I. Effect of autologous platelet-rich plasma application on cutaneous wound healing in dogs. **Journal of Veterinary Science**, v. 17, n. 1, p. 79-87, 2016.

KIM, S. G.; KIM, W. K.; PARK, J. C.; KIM, H. J. A comparative study of osseointegration of Avana implants in a demineralized freeze-dried bone alone or with platelet-rich plasma. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 60, n. 9, p. 1018-1025, 2002.

LIEBERMAN, J. R.; DALUISKI, A.; EINHORN, T. A. The role of growth factors in the repair of bone: biology and clinical applications. **Journal of Bone and Joint Surgery American**, v. 84, n. 6, p. 1032-1044, 2002.

MARX, R. E.; CARLSON, E. R.; EICHSTAEDT, 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, Oral Radiology, and Endodontics**, v. 85, n. 6, p. 638-646, 1998.

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

MARX, R. E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 62, n. 4, p.489-496, 2004.

MESSORA, M. R.; NAGATA, M. J. H.; FURLANETO, F. A. C.; DELIBERADOR, T. M.; MELO, L. G. N. D.; 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. **RSBO**, v. 6, n. 3, p. 291-296, 2009.

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.

SCARANTO, M. K. **Plasma rico em plaquetas**. 2002. 24 f. Monografia (Especialização em Periodontia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2002.

SCHLIEPHAKE, H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 31, n. 5, p. 469-484, 2002.

SIMMAN, R.; HOFFMANN, A.; BOHINC, R. J.; PETERSON, W. C.; RUSS, A. J. Role of platelet-rich plasma in acceleration of bone fracture healing. **Annals of Plastic Surgery**, v. 61, n. 3, p. 337-344, 2008.

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. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 15, n. 6, p. 879-882, 2000.

VIEGAS, C. A. A.; DIAS, M. I. R.; AZEVEDO, J. M. T.; FERREIRA, A. J.; SAN ROMÁN, F.; CABRITA, A. M. S. A utilização de Plasma Rico em Plaquetas na regeneração do tecido ósseo alveolar e cortical. Estudos experimentais num modelo de defeito ósseo periodontal em cão Beagle (*Canis familiaris*) e num modelo de defeito ósseo cortical na ovelha (*Ovis aries*). **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 101, n. 559-560, p. 193-213, 2006.

WEIBRICH, G.; KLEIS, W. K.; HAFNER, G.; HITZLER, W. E. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. **Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, v. 30, n. 2, p. 97-102, 2002.

YAMADA, Y.; UEDA, M.; NAIKI, T.; TAKAHASHI, M.; HATA, K. I.; NAGASAKA, T. Autogenous injectable bone for regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: tissue-engineered bone regeneration. **Tissue Engineering**, v. 10, n. 5-6, p. 955-964, 2004.