

## **POSSIBILIDADE DA UTILIZAÇÃO DE PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP) AUTÓLOGO PARA TRATAMENTO DE FERIDAS CUTÂNEAS CRÔNICAS.**

### **POSSIBILITY OF USE OF PLATELET-RICH PLASMA (PRP) AUTOLOGOUS TREATMENT OF CUTANEOUS CHRONIC WOUNDS.**

<sup>1</sup>SILVA, A.L.G.; <sup>1</sup>NASCIMENTO, G.M.L.; <sup>2</sup>OLIVEIRA, M.R.; <sup>3</sup>GATTI, L.L.

<sup>1</sup>Departamento de Farmácia - Faculdades Integradas de Ourinhos / FEMM

<sup>2</sup>Graduada em Ciências Biológicas - Faculdades Integradas de Ourinhos / FEMM

<sup>3</sup>Professor Doutor do Departamento de Farmácia - Faculdades Integradas de Ourinhos / FEMM

#### **RESUMO**

Obtido através de procedimentos relativamente simples, o plasma rico em plaqueta (PRP) é usado em diversas especialidades médicas, principalmente odontologia e ortopedia, além da dermatologia, medicina estética e cirurgia plástica, tendo seus benefícios relatados através de diversos estudos, principalmente devido ao fato de que as plaquetas liberam mediadores químicos denominados citocinas ou fatores de crescimento plaquetários, que estimulam a produção de colágeno e outros produtos, aumentando assim a capacidade de regeneração tecidual e cicatrização cutânea. Por ser autólogo, o gel de PRP minimiza a chance de haver reações alérgicas, aumenta o tempo de efeito do preenchimento e diminui as chances de haver rejeição, mas, apesar de tantos prováveis benefícios e grande potencial, ainda é pouco utilizado como tratamento real. Através da comparação de protocolos para extração, foi possível refletir sobre o método mais adequado a obtenção de PRP autólogo a baixo custo, destinado à utilização no tratamento de ulceração dérmicas crônicas. A adoção deste tipo de procedimento pode acelerar exponencialmente a reparação tecidual, minimizando principalmente o risco de infecções e o custo do tratamento além de grande importância sobre impacto psíquico, social e econômico do paciente.

Palavras-chave: Plasma rico em plaqueta, fatores de crescimento, autólogo, reparação tecidual.

#### **ABSTRACT**

Obtained through relatively simple procedures, the platelet-rich plasma (PRP) is used in various medical specialties, especially orthopedics and dentistry, and dermatology, aesthetic medicine and plastic surgery, with its benefits reported by several studies, mainly due to the fact that the platelets release chemical mediators known as cytokines or platelet derived growth factor which stimulates production of collagen and other products, thus increasing the capacity of tissue regeneration and skin healing. Because is autologous PRP gel minimizes the chance of allergic reactions, increases the effect of filling time and reduces the chances of rejection, but, although many likely benefits and potential, is still underutilized as a royal treatment. Through the comparison of protocols for the extraction, it was possible to reflect on the most appropriate method of obtaining autologous PRP at low cost for use in the treatment of chronic dermal ulcers. The adoption of such a procedure can dramatically accelerate tissue repair, especially minimizing the risk of infections and the cost of treatment beyond major impact on the psychological, social and economic development of the patient.

Keywords: Platelet-rich plasma, growth factors, autologous, tissue repair.

#### **INTRODUÇÃO**

Conforme Pontual e Magini (2003), o uso de Plasma Rico em Plaquetas (PRP) está relacionado aos seus importantes fatores de crescimento que quando captados por outras células, possuem a capacidade de aumentar a divisão celular

equacional e a síntese de colágeno, além de angariar outras células para o local da injúria induzindo a diferenciação celular. Os fatores conhecidos de reconstrução natural das plaquetas em lugares lesionados levam a crer que um maior concentrado deste material teria a capacidade de reduzir o tempo de recuperação ou cicatrização.

No entanto, apesar da eficácia do PRP em estimular a diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas *in vitro*, alguns estudos que avaliaram sua utilização isolada ou em combinação com outros métodos *in vivo* têm resultados controversos, sendo atribuído em grande parte, a técnicas inadequadas de obtenção de PRP. (LIMA, 2006).

De acordo com Vendramin et al. (2006), outro fator que inibia a utilização do PRP era o alto custo para sua obtenção, mas isso vem se tornando financeiramente viável através da criação de novos protocolos para se obter pequenas quantidades de PRP e trombina autólogas, utilizando-se centrífugas comuns e reduzindo muito os custos na preparação do produto.

Por outro lado, segundo Pagliosa e Alves (2007), a utilização de PRP homólogo, não constitui uma vantagem em determinados tratamentos, já que não melhora os índices de regeneração tissular, sendo, por isso, contra-indicado por alguns autores. Portanto, torna-se fundamental o conhecimento da obtenção e dos preparos corretos do PRP e em qual finalidade pretende-se utilizá-lo, para avaliar sua eficácia como tratamento.

A exemplo de outros trabalhos publicados referentes a PRP e seus fatores plaquetários, sobretudo nas áreas da traumatologia (D'Élia, 2009), odontologia (Pontual e Magini, 2003), maxilofacial (Garcia et al., 2005), na cirurgia plástica (Vendramin et al., 2006) estética (Uebel, 2006) e até mesmo na medicina veterinária (Maia, 2008), acreditou-se na possível viabilidade de sua utilização para a futura criação de um protocolo como uma nova contribuição para o tratamento de feridas epidérmicas crônicas, principalmente em idosos.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Através de pesquisa realizada em bancos de dados eletrônico, na literatura e em artigos de diversos autores publicados no meio científico, realizou-se uma breve releitura sobre o funcionamento das plaquetas dentro da cascata de coagulação, além das diversas utilizações medicinais do plasma rico em plaqueta para

tratamentos variados, onde tendo esta base será possível a elaboração de uma breve explanação de cada um destes tratamentos abordados, visando a extrapolação destes dados para uma possível pesquisa empírica sobre a viabilidade da utilização de PRP autólogo em feridas dermatológicas crônicas.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Após a releitura de estudos em diversas linhas de pesquisa e diferentes formas de utilização do PRP, podem-se evidenciar algumas características fundamentais para o funcionamento efetivo como forma de tratamento de feridas ulcerativas, conforme será discorrido a seguir.

### **1 - Plaquetas e suas principais características e funções**

De acordo com Castro et al. (2006), as plaquetas possuem uma estrutura discóide complexa, sendo divididas em zona periférica onde se apresenta a região das membranas interna e externa, rica em glicoproteínas que servem como alvos de adesão ou com receptores que desencadeiam a agregação plaquetária. Nesta região encontra-se em conexão com a superfície o sistema canicular aberto, neste sistema ocorre a liberação de diversas moléculas após a ativação das plaquetas. Localiza-se também os fosfolipídios de membrana, que são importantes para a coagulação, visto que proporcionam a superfície sobre a qual agem ser ativados alguns de seus fatores. Esses fosfolipídios servem também como substrato para produção de ácido araquidônico e conseqüentemente de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), potente agonista da agregação plaquetária e da vasoconstrição.

Em Pontual e Magini (2003), descreve-se que a Zona sol-gel encontra-se abaixo da zona periférica e é composta citoesqueleto, que sustenta para a discóide da plaqueta; o sistema contrátil, que, sob ativação, permite a mudança da forma discóide, o prolongamento de pseudópodos, a contração interna e a liberação dos constituintes granulares (figura 1). Os grânulos plaquetários contêm entre 30% e 50% do conteúdo de proteína total da plaqueta.

Segundo Sampson et al. (2006), a zona de organelas consiste basicamente de: grânulos alfa, que contêm proteínas adesivas, fator de von Willebrand (FvW), trombospondina, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator IV plaquetário, fatores da coagulação e inibidor do ativador plasminogênio; grânulos densos, que contêm trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP), serotonina,

cálcio; e componentes celulares, tais como lisossomos e mitocôndria, que além de conter ATP e ADP também participam dos processos metabólicos da plaqueta e armazenam enzimas e outras moléculas críticas para a função plaquetária. O Sistema membranar inclui o sistema tubular denso, onde se encontra concentrado o cálcio, importante para desencadear os eventos contráteis, e os sistemas enzimáticos envolvidos na produção de síntese de prostaglandinas.



Figura 1. Microscopia eletrônica de uma agregação de plaquetas, onde pode ser visualizada a formação de seus pseudópodos. Fonte: Santos, 2007.

De acordo com Pagliosa e Alves (2007), no processo inflamatório as plaquetas chegam rapidamente no local da ferida e liberam múltiplos FGs e citocinas, incluindo: fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF/ $\beta$ 1 e  $\beta$ 2), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), fator de crescimento celular endotelial derivado das plaquetas (PDEGF), interleucina-1 (IL-1), e fator ativador de plaquetas-4 (PAF-4). O plasma rico em plaquetas (PRP) é uma fonte autógena de fatores de crescimento que favorecem a reparação celular e a vascularização local, característica vital para o sucesso do tratamento, pois além de plaquetas, contém também fibrina, cininas e prostaglandinas. As plaquetas liberam o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), que é quimiotático para macrófagos e fibroblastos que, ao chegarem ao foco da lesão, liberam mais PDGF, além de fator

de crescimento transformador beta (TGF $\beta$ ) e fator do crescimento fibroblástico (FGF).

Adicionalmente, os macrófagos fagocitam fragmentos celulares. Os FCs estocados – IGF-II, BMPs TGF $\beta$  – são liberados, iniciando-se a fase de reparo. Na fase de reparo, ocorrem angiogênese e liberação dos FCs pelas células endoteliais. Células mesenquimais indiferenciadas (CMI), fibroblastos e macrófagos iniciam a formação do tecido. A proliferação, diferenciação, modulação e coordenação de células ocorrem através da interação de vários fatores de crescimento, coordenando a mitose celular e a síntese proteica. A mitose celular ocorre por indução de células mesenquimais indiferenciadas, presentes na medula óssea e na circulação sanguínea. (MONTEIRO et al., 2010).

### **1.1) Fatores de crescimento plaquetários (FCP ou FC)**

Em Silva et al. (2006), é descrito que os fatores de crescimento, também denominados citocinas, são membros de um grande grupo de polipeptídios secretados por várias moléculas reguladoras do nosso organismo. Atuam como mediadores na maturação celular e como responsáveis pelos processos de reparação de danos teciduais. Têm uma ação importante de angiogênese, aumentando o processo microcirculatório local e ativando vários grupos celulares na integração e vitalidade dos tecidos. São inúmeros os FCPs contidos no plasma sanguíneo, mas três são os que atuam basicamente na reparação celular: o Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), o Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF beta-1) e o Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF).

Pontual e Magini (2003) reforçam tal afirmação, onde estas moléculas protéicas em contato com seus respectivos receptores nucleares, estimulam a angiogênese e a reorganização nos tecidos e, como antiinflamatórios, induzem a cicatrização e o crescimento de novas estruturas orgânicas. Estes três fatores serão comentados a seguir:

- Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) : peptídio plaquetário que tem como ação mitogênica sobre as células do tecido conjuntivo e dos fibroblastos. É um importante regulador na proliferação e quimiotaxia de células mesenquimais. Proteína composta por dois genes distintos em duas correntes 28 e 31 KDA e liberado após a agregação plaquetária, estimula de imediato a migração de fibroblastos para a reparação de feridas e perdas de substância tecidual. Também é

secretado por macrófagos e estimula a síntese de colágeno. No FC é um dos fatores de crescimento mais ativos. Dentre outras ações, estimula a reepitelização da pele quando na presença de lesões e perdas de substância tecidual. (PONTUAL e MAGINI, 2003).

- Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF): Tem ação na permeabilidade vascular aumentando a angiogênese e, com isto, incrementando o aporte sanguíneo necessário para o processo de reparação tecidual. Atrai os fibroblastos para o sistema de produção de tecido conjuntivo e participa também na cascata da produção de fibrinogênio em fibrina cuja malha suporta o crescimento de células endoteliais e fibroblastos (figura 2 e figura 3). (UEBEL, 2006).

- Transforming Growth Factor Beta (TGF beta): Este fator é liberado por macrófagos e fibroblastos, mas é nas plaquetas plasmáticas que se encontra sua maior concentração. Exerce ação reparadora e antiinflamatória de lesões e tecidos. Pertence a uma grande família, existindo nas três formas de isômeros: beta 1, beta 2 e beta 3. O TGF-beta 1 é o mais importante, sendo responsável pela maturação celular, migração fibroblástica e síntese de matriz extra-celular. Todos os três isômeros induzem a formação de tecido colágeno e estão presentes em grande quantidade em cicatrizes hipertróficas e queloidianas. Em doenças fibrocísticas, como escleroderma e doença pulmonar fibrocística, encontra-se o TGF-beta 1 em níveis mais elevados. No FC, o TGF-beta atua diferentemente – estimula o crescimento de células mesenquimais encontradas na papila dérmica, mas inibe a proliferação de células epiteliais e endoteliais quando em níveis elevados. Existe um leve antagonismo entre o TGF-beta e o PDGF: em certas concentrações, a ação inibitória de TGF-beta é maior do que a ação proliferativa do PDGF. (VILELLA, 2007).

## **2 - Plasma rico em plaquetas (PRP)**

Em Skare et al. (2006), fica claro que o concentrado de plaquetas é uma das mais ricas fontes de fatores de crescimento essenciais, causando redução do sangramento, da inflamação, da escarificação, do tempo de cicatrização, assim acelerando o fechamento das úlceras.

A concentração de plaquetas no PRP para fins terapêuticos deve ser significativamente maior que a plasmática para proporcionar a liberação adequada de FCs no local do enxerto. A concentração ideal de plaquetas no PRP deve ser em

média de  $1.000.000\mu\text{l}^{-1}$ , em uma alíquota padrão de 6ml (tabela 1). Adicionalmente, o PRP pode ser obtido e aplicado ao foco de tratamento por técnicas relativamente simples e pouco onerosas (PAGLIOSA e ALVES, 2007).

Já em Uebel (2006), fica salientado também sua utilização em processos de cicatrização de úlceras de compressão e de grandes áreas descoladas, na reparação e hemostasia de tecidos, nas osteossínteses e na recomposição de enxertos ósseos utilizados em traumatologia e odontologia, na cirurgia plástica estética, em áreas descoladas da face e cruentas do contorno corporal, na área da cirurgia maxilofacial e traumatologia.

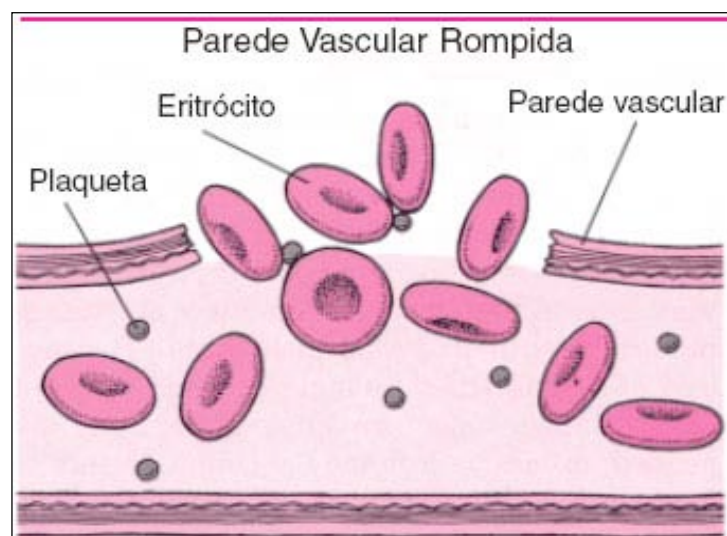


Figura 2. Lesão vascular, com extravasamento de eritrócitos e plaquetas para o tecido, liberando fatores que desencadearão a cascata de coagulação. Fonte: Pontual e Magini, 2003.

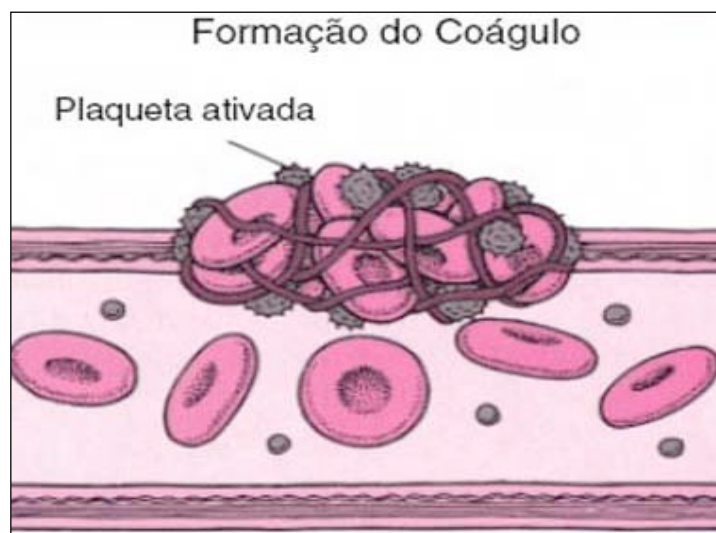


Figura 3. Representação de coágulo através da formação de malha de fibrina para reparação da parede vascular mediante uma injúria do epitélio. Fonte: Pontual e Magini, 2003.



O PRP é fonte autóloga de fatores de crescimento. E possui entre 1.000.000 e 1.500.000 plaquetas por microlitros. Os fatores de crescimento estimulam principalmente a reepitelização, a angiogênese, a mitose celular, a síntese de colágeno, a quimiotaxia dos neutrófilos, macrófagos e fibroblastos, que por sua vez proporcionam um aumento na síntese de colágenos e a produção de linfócitos com a produção de interleucina. (ALMEIDA et al., 2008).

Tabela 1: Análise e quantificação dos FCPs utilizando testes de ELISA com limite de detecção de 7,8 pg/ml, através de PRP obtido com anticoagulante EDTA-K3.

N <sup>o</sup>	Plaquetas n <sup>o</sup>		PDGF g/ml		VEGF pg/ml		TGF pg/ml	
	Plasma Normal	Plasma PRP	Plasma Normal	Plasma PRP	Plasma Normal	Plasma PRP	Plasma Normal	Plasma PRP
1	233.000	1.109.000	5.770,3	8.040,5	223,7	516,1	1.803	1.967
2	198.000	1.393.000	6.905,4	14.603,4	596,8	1.777,8	1.180	2.574
3	246.000	1.174.000	6.432,4	15.448,3	516,1	2642	1.623	2.754
4	178.000	1.340.000	8.040,5	16.775,9	564,5	2.765,4	1.409	2.295
5	216.000	1.246.000	13.275,9	21.844,8	3.209,9	5679	1.443	2.885
6	182.000	1.154.000	6.148,6	11.344,8	1.137,3	2.888,9	1.606	2.115
7	260.000	1.231.000	7.662,1	16.413,8	811,3	3.308,6	1.525	2.311

FCP – Fatores de crescimento plaquetários; PDGF – *platelet-derived growth factor*; VEGF – *vascular endothelial growth factor*; TGF – *transforming growth factor*; PRP – plasma rico em plaquetas; EDTA-K3 - etilenodiaminotetracético – tripotássico; pg/ml – picograma/mililitro.

Fonte: Pagliosa e Alves, 2007.

### 3 - Metodologia de obtenção e utilização do plasma rico em plaquetas

O plasma rico em plaquetas é obtido através de centrifugação do sangue. O resultado é uma concentração acentuada de plaquetas em um reduzido volume plasmático (figura 4). O PRP contém sete FCs e três proteínas – fibrina, fibronectina e vitronectina – que atuam como moléculas de adesão celular nos processos de migração epitelial e de formação do tecido conjuntivo (OLIVA, 2008).

A obtenção do gel de PRP e fatores de crescimento pode ser feita de forma mais econômica e em locais sem muitos recursos tecnológicos, mas que disponham de uma centrífuga e materiais usualmente presentes em ambientes hospitalares como seringas, agulhas e tubos de coleta de sangue. O treinamento de pessoal é a condição específica para ser possível a aplicação rotineira do método e, passado este momento inicial de aprendizado e ajuste, a expectativa é de melhoria nos resultados obtidos e, possivelmente, aplicabilidade em outras situações. (VENDRAMIN et al. 2006).



Segundo Tostes et al. (2006), o PRP deve ser sempre autólogo devido ao risco de rejeição ou à impossibilidade de secreção de fatores de crescimento ativo. O sangue a ser utilizado deve ser colhido de maneira asséptica em tubos contendo, preferencialmente, citrato como anticoagulante. A manipulação do sangue durante a centrifugação deve ser realizada de forma cuidadosa e em rotação adequada para assegurar a separação das células plaquetárias de outras e para evitar ruptura ou danos à sua membrana.

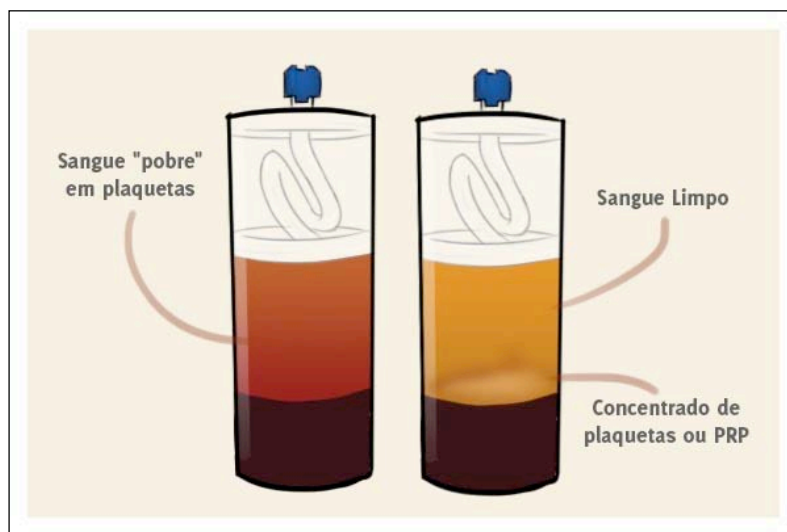


Figura 4: Representação de amostras de sangue pré e pós-centrifugação. Fonte: Tostes et al., 2008.

A centrifugação repetida em duas etapas pode ser utilizada com resultados igualmente positivos. O sangue colhido é centrifugado a 160g por 20 minutos, e o plasma sobrenadante resultante, juntamente com 6mm da fração vermelha, é centrifugado a 400g por 15 minutos. Após a segunda centrifugação, o sobrenadante de coloração amarela é descartado, e o material resultante é utilizado para o enxerto (PAGLIOSA e ALVES, 2007)

Já em Vendramin et al. (2006), a metodologia proposta para análise e quantificação de PRP por amostra pode gerar significativa redução de custos. Através da centrifugação de amostras de sangue, variando-se a força ( $g$ ) e o tempo ( $T$ ) de centrifugação, o produto final é submetido à dosagem de plaquetas. Em determinados valores de  $g$  e  $T$ , os resultados podem apresentar maiores concentrações de plaquetas, obtendo-se aumento de até 400% em relação ao sangue testado. Em cada coleta utiliza-se dois tubos Falcon, cada um com 10ml de sangue, que foram submetidos à primeira centrifugação, promovendo a separação dos eritrócitos que, por terem um peso específico maior, depositam-se na parte

inferior do tubo. Na parte superior fica o plasma com as plaquetas e, entre estas duas camadas, existe uma outra fina e esbranquiçada, denominada de zona de névoa, que contém as células brancas, principalmente leucócitos, e as plaquetas maiores.

Com uma pipeta milimetrada, é colhido 50 microlitros da porção superior do plasma de cada um dos tubos, totalizando 1,0 ml, colocando este em outro tubo Falcon (Tubo A), para obtenção da trombina autóloga. Neste 1ml de plasma é adicionado 0,3ml de gluconato de cálcio a 10% e o tubo colocado em banho-maria por 15 minutos. Durante este tempo, é pipetado o restante do plasma e a zona de névoa que foram acondicionados em outro tubo Falcon (Tubo B). Os tubos A (após o banho-maria) e B são submetidos à nova centrifugação, que resulta na separação de um líquido rico em trombina no tubo A e na sedimentação das plaquetas (e alguns eritrócitos) no fundo do tubo B. Após a retirada da porção superior do plasma no tubo B, que era o plasma pobre em plaquetas (PPP), até a redução de 50% do volume total do plasma neste tubo. O tubo B é agitado para dispersar as plaquetas no plasma restante, obtendo-se assim o PRP. A qualidade do PRP obtido pode ser realizada por contagem de plaquetas através de microscópio. (VENDRAMIN et al. 2006).

Anteriormente à incorporação do PRP na área de implante, é necessária a adição de um fator coagulante. O gel de PRP é obtido através da adição de trombina autóloga e gluconato de cálcio ao PRP. Estes ativam o sistema de coagulação, resultando na gelação do PRP, o que facilita sua aplicação em diversas cirurgias e também ativam as plaquetas. Inicialmente o PRP era obtido através de máquinas de plasmaferese e utilizava-se a trombina bovina para sua ativação, o que aumentava consideravelmente a obtenção do PRP.(VENDRAMIN et AL. 2006).

#### **4 - Aplicação médica do Plasma Rico em Plaquetas**

Em Almeida et al. (2008) foi observado um caso clínico as vantagens da utilização de fatores de crescimento em ritidoplastia com descolamento de retalho proporcionou resultados pós operatórios satisfatórios, com bom retorno às atividades diárias, menos edema, poucas equimoses e livre de intercorrências importantes.

D'élia (2009), relata sucesso na utilização de PRP para consolidação das osteotomias de enxerto autólogo, assim como a diminuição para a ocorrência da fixação.

Garcia (2005) ressalva que apesar dos ótimos resultados obtidos com a utilização de PRP, ainda faz-se necessário mais estudos científicos de possíveis desencadeamentos químicos realizados pelas citocinas aplicada em grande quantidade, além do acompanhamento a longo prazo de casos clínicos diversos.

Para Maia (2008), no tratamento da tendinite induzida no tendão do músculo flexor digital superficial (TFDS) em estudos com eqüinos ficou comprovado que houve significativa melhora com a aplicação de PRP vista por ultrassonografia.

## CONCLUSÃO

Considerando as leituras realizadas, levando em consideração as diversas utilizações do PRP, suas formas de obtenção e principalmente as formas de obtenção do PRP autólogo, pode-se considerar a realização de um estudo mais aprofundado, juntamente com uma equipe multidisciplinar, para a obtenção do PRP autólogo e a utilização sobre feridas crônicas.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A.R.H.; MENEZES, J.A.; ARAÚJO, G.K.M., MAFRA, A.V.C. Utilização de plasma rico em plaquetas, plasma pobre em plaquetas e enxerto de gordura em ritidoplastias: análise de casos clínicos. São Paulo: **Revista da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica**. Vol. 23, nº 02. p.82-88, 2008.
- CASTRO, H.C.; FERREIRA, B.L.A.; NAGASHIMA, T.; SCHUELER, A.; RUEFF, C.; CAMISASCA, D.; MOREIRA, G.; SCOVINO, G.; BORGES, L.; LEAL, M.; FILGUEIRA, M.; PASCHOAL, P.; BERNARDO, V.; BOURGUINHON, S.; RODRIGUES, C.R.; SANTOS, D.O. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. Rio de Janeiro: **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, vol. 42, nº 5. p. 321-332, 2006.
- D'ÉLIA, C.O. Comparação do plasma rico em plaqueta associado com aspirado de medula óssea ao enxerto autólogo de íliaco na consolidação das osteotomias da tíbia proximal: estudo prospectivo randomizado. Dissertação (Mestrado em Ciências) São Paulo: **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, 64 f., 2009.
- GARCIA, R.L.L.; COSTA, J.R.S.; PINHEIRO, S.S.; TORRIANI, M.A. Plasma rico em plaquetas: uma revisão de literatura. Porto Alegre: **Revista Brasileira de Implantodontia & Prótese sobre Implantes**, nº 12. p. 216-219, 2005.
- LIMA, F.L.M. Efeito do plasma rico em plaquetas no processo de feridas dérmicas padronizadas, em ratos. Tese (Doutorado em Ciências Odontológicas). São Paulo: **Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo**, 84 f., 2006.
- MAIA, L. Plasma Rico em plaqueta no tratamento de tendinite em equinos: avaliação clínica, ultrassonografia e histopatologia. Disertação (Mestrado em Medicina Veterinária) Viçosa: **Universidade Federal de Viçosa**. 88 f., 2008.
- MONTEIRO, B.S.; DEL CARLO, R.J.; ARGÔLO NETO, N.M.; BONFÁ, L.P.;

VARGAS VILORIA, M.V.; NEVES, C.D.; CARVALHO, P.H.; BRITO, A.F.S. Contribuição do plasma rico em plaquetas na reparação óssea de defeitos críticos criados em crânios de camundongos. Santa Maria: **Ciência Rural**, vol.40, nº7, p. 1590-1596, 2010.

OLIVA, M.A. Exposição a fatores de crescimento e proteínas típicos a plasma rico de plaquetas inibe a formação de nódulos de mineralização de culturas de células crescidas sobre titânio. Dissertação (Mestrado em Odontologia). Ribeirão Preto: **Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo**. 76 f., 2008.

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. Santa Maria: **Ciência Rural**, vol. 37 – nº 4, p. 1202-1205, 2007.

PONTUAL, M.A.B.; MAGINI, R.S. **Plasma Rico em Plaquetas e Fatores de Crescimento**. São Paulo: Santos, 308 p. 2003.

SAMPSON, S.; GERHARDT, M.; MANDELBAUM, B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. Bethesda: **Current Reviews in Musculoskeletal Medicine**. Nº 01, p. 165-174, 2006.

SANTOS, L.A.U. Efeito da utilização do plasma rico em plaqueta na osteointegração dos enxertos ósseos homólogos criopreservados: estudo histomorfométrico em coelho. Disertação (Mestrado em Ciências). São Paulo: **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, 168 f., 2007.

SILVA, J.B.; GEHLEN, D.; ROMAN, J.A.; MENTA, C.; ATKINSON, E.A.; MACHADO, D.C.; VIEZZER, C.; BARBOSA, G.L.; BAES, C.V.W.; SILVA, V.D.; DA COSTA, J.C. Efeitos das células troncos adultas de medula óssea e do plasma rico em plaqueta na regeneração e recuperação funcional nervosa em um modelo de defeito agudo em nervo periférico em rato. São Paulo: **Acta Ortopédica Brasileira**. vol 14, nº 5, p. 273-275, 2006.

SKARE, T.L.; RIBAS, C.A.P.M.; MALAFAIA, O.; RIBAS FILHO, J.M.; NASSIF, P.A.N.N.; NASCIMENTO, M.M.; PACHNICKI, J.P.A. Contagem de plaquetas e caracterização clínica de úlceras de perna anticardiolipinas positivas. Rio de Janeiro: **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. Vol. 36 - nº 5, p. 420-424, 2009.

TOSTES, M.A.V.; TOSTES JUNIOR, S.; PEREIRA, G.A.; SOARES, S.; SOUZA, H.M. Influência da coleta, da produção e da estocagem na qualidade dos concentrados de plaquetas. Rio de Janeiro: **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**. Vol. 30, nº 5, p. 367-373, 2008.

UEBEL, C.O. Ação do plasma rico em plaquetas e seus fatores de crescimento na cirurgia dos microimplantes. Tese (Doutorado em Medicina) Porto Alegre: **Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul**, 88 f., 2006.

VENDRAMIN, F.S.; FRANCO, D.; NOGUEIRA, C.M.; PEREIRA, M.S.; FRANCO, T.R. Plasma rico em plaquetas e fatores de crescimento: técnica de preparo e utilização em cirurgia plástica. Rio de Janeiro: **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. Vol. 33 - nº 1, p. 24-28, 2006.

VILELLA, D.L. Terapia tópica de úlceras crônicas de perna com plasma rico em plaquetas PRP: revisão sistemática da literatura. Dissertação (Mestrado em

Enfermagem). São Paulo: **Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo**, 154 f., 2007.