



EFEITOS DOS FATORES DE CRESCIMENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGF) NO TRATAMENTO DE LESÕES DESPORTIVAS-REVISÃO

Nelson Teixeira Filho¹, Elenice Stroparo²

Resumo

Nos últimos anos, o desenvolvimento de terapias celulares e de engenharia tecidual estimulou pesquisas no tratamento de lesões musculares. Estudos mostram benefícios do plasma rico em plaquetas (PRP) em diversas áreas da medicina, como por exemplo, no tratamento de problemas musculoesquelético e articular, vantajoso para atletas profissionais. O PRP é rico em fatores de crescimento como o PDGF, que atua de forma vital na regeneração tecidual, sendo capazes de promover a divisão e proliferação de fibroblastos e células musculares lisas vasculares, além de desempenharem um papel quimiotático. Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi quantificar e comparar a concentração dos fatores de crescimento derivado de plaquetas e consequentemente de PRP, no aprimoramento do processo de cicatrização cutânea de forma benéfica à rápida recuperação de atletas a suas atividades profissionais. O presente trabalho é uma revisão consolidado através das bases de dados disponíveis. O período da pesquisa bibliográfica foi realizado entre julho de 2017 a novembro de 2017. Concluiu-se que os benefícios do PRP parecem superar os riscos potenciais, devido a seu perfil de segurança excelente e facilidade de preparação, ainda que haja uma necessidade de novos estudos para confirmar as descobertas. Nos próximos anos espera-se que, assim como outras terapias celulares, seu uso deverá ser regulamentado e consagrado.

Palavras-chave: Reparação tecidual. Fatores de crescimento. Plasma rico em plaquetas.

Abstract

In recent years, the development of cellular therapies and tissue engineering have stimulated research in the treatment of muscle injuries. Studies show benefits of platelet-rich plasma (PRP) in several areas of medicine, such as in the treatment of musculoskeletal and joint problems, which is advantageous for professional athletes. PRP is rich in growth factors such as PDGF, which plays a vital role in tissue regeneration and is capable of promoting the division and proliferation of fibroblasts and vascular smooth muscle cells, in addition to playing a chemotactic role. In this sense, the objective of this study was to quantify and compare the concentration of the growth factors derived from platelets and consequently of PRP, in the improvement of the cutaneous healing process in a way beneficial to the rapid recovery of athletes to their professional activities. The present work is a consolidated review through the available databases. The period of the bibliographic research was carried out between July 2017 and November 2017. It was concluded that the benefits of PRP seem to overcome the potential risks due to its excellent safety profile and ease of preparation, although there is a need for new studies to confirm the findings. In the coming years it is expected that, like other cellular therapies, its use should be regulated and consecrated.

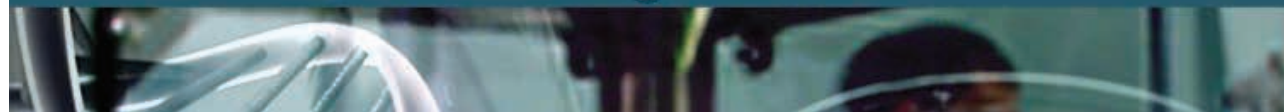
Keywords: Wound healing. Growing factors. Platelet-rich plasma.

1 Introdução

As lesões musculares compõem um dos problemas mais desafiadores da traumatologia esportiva, pois apesar de serem comuns, seu tratamento ainda é controverso e, muitas vezes,

1 Acadêmico do curso de Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba/PR.

2 Farmacêutica, Professora da Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba/PR. Endereço eletrônico para correspondência: Elenice Stroparo, elenicestroparo@yahoo.com.br



ineficiente. Habitualmente, longos períodos de afastamento são necessários para que o atleta retorne plenamente às suas atividades e as sequelas podem fazer parte do resultado final(VIEIRA *et al.*, 2011).

Quando há a ocorrência de lesão, o processo de cicatrização do tecido muscular costuma ter início imediato, porém, pode evoluir de maneira lenta e irregular, devido à formação excessiva de tecido conjuntivo cicatricial. Este tecido cicatricial em excesso inibe a regeneração completa da estrutura muscular preexistente e, por ser mais frágil e anômalo, contribui para a recidiva local da lesão, impedindo a recuperação completa da função muscular (FERNANDES, PEDRINELLI, HERNANDEZ, 2011; VIEIRA *et al.*, 2011).

Recentemente, estudos mostram benefícios do plasma rico em plaquetas em diversas áreas da medicina, como por exemplo, no tratamento de problemas musculoesquelético e articular, vantajoso para atletas profissionais, como jogadores de futebol, que precisam da rápida cicatrização para retornar à atividade(COSTA, SANTOS, 2016; LEONARDI, 2017).

Considera-se que a liberação dos fatores de crescimento pelas plaquetas (PDGF) pode favorecer a reparação das lesões, possivelmente por estimular a neovascularização, que melhora o suprimento sanguíneo e disponibiliza nutrientes necessários à regeneração tecidual. O PDGF foi o primeiro fator de crescimento cuja propriedade quimiotática sobre macrófagos, neutrófilos e fibroblastos foi demonstrada (WERNER, GROSE, 2003).

Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi quantificar e comparar a concentração dos fatores de crescimento derivado de plaquetas e conseqüentemente de Plasma Rico em Plaquetas (PRP), no aprimoramento do processo de cicatrização cutânea de forma benéfica a rápida recuperação de atletas a suas atividades profissionais(SOUZA *et al.*, 2014).

2 Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura a respeito dos Fatores de Crescimento teciduais, consolidado através das bases de dados disponíveis: Scielo, Pubmed e ScienceDirect, sendo utilizados os seguintes termos para a seleção de arquivos: fatores de crescimento, PDGF, gel de plaquetas, regeneração muscular, entre outros. O período da pesquisa bibliográfica foi realizado entre julho de 2017 a novembro de 2017, estando incluso nesta pesquisa apenas artigos publicados nos últimos quinze anos.

3 Discussão

Nos últimos anos, o desenvolvimento de terapias celulares e de engenharia tecidual estimularam pesquisas no tratamento de lesões musculares. Estas terapias têm como propósito incitar um aumento na formação de células musculares na região afetada, e, ao mesmo tempo, diminuir a formação de tecido fibroso. Estando muito relacionada ao índice de recidiva da lesão, a fibrose foi capaz de impedir o retorno do atleta à sua condição pré-lesão, em parte por prevenir a



formação de novas miofibrilas, contribuindo para o declínio da contratilidade muscular e da amplitude de movimento (VIEIRA *et al.*, 2011).

O PRP também contém proteínas como fibrina, fibronectina, vitronectina e trombospondina, que são conhecidas por atuar como moléculas de adesão celular, importantes para a migração de osteoblastos, fibroblastos e células epiteliais. Sugere-se, portanto, que os fatores de crescimento incluídos nos concentrados de plaquetas ativam vários tipos de células envolvidas na cicatrização de tecidos e, assim, promovem a cicatrização do tecido mole e a regeneração de ossos (ALSOUSOU *et al.*, 2009).

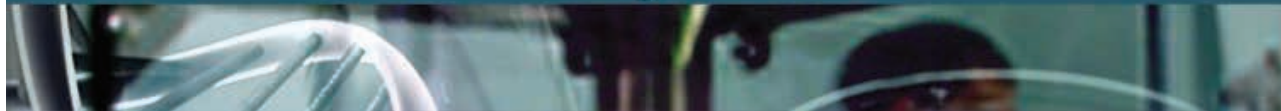
Como fonte autóloga de fatores de crescimento, o plasma rico em plaquetas (PRP) é caracterizado como um volume de plasma com concentração plaquetária de três a oito vezes acima dos níveis fisiológicos. O procedimento do uso do PRP inicia-se com a aplicação das plaquetas no local lesionado, as quais se aderem ao colágeno formando um tampão plaquetário, ativando os fatores de crescimento. Ressalta-se ainda que não apenas estes são ativados, mas também os macrófagos, osteoblastos, fibroblastos e células mesenquimais indiferenciadas, atuando em conjunto na lesão (BORZINI, MAZZUCCO, 2007; YAMADA *et al.*, 2012).

Segundo Moroz *et al.* (2009), os plasmas ricos em plaquetas apresentam fácil reabsorção após a fase de transplantação, pode ser produzido com concentrado de plaquetas do próprio paciente que receberá o transplante, trata-se de um material barato, além de serem ricos em fatores de crescimento. Dentre os fatores mais conhecidos, o PDGF estimula a síntese de matriz extracelular, sendo importante para diferenciação em muitas linhagens celulares, especialmente na cultura de cartilagem.

3.1 Isoformas do PDGF

Hoje, a família de fatores de crescimento de PDGF consiste em cinco diferentes dímeros ligados a dissulfureto constituídos por quatro cadeias polipeptídicas diferentes codificadas por quatro genes diferentes. Essas isoformas, PDGF-AA, -AB, -BB, -CC e -DD, atuam através de duas tirosina cinases receptoras, receptores PDGF α e β . Os PDGFs clássicos, PDGF-A e PDGF-B, são submetidos à ativação intracelular durante o transporte na via exocítica para posterior secreção, enquanto os novos PDGF-C e PDGF-D são secretados como fatores latentes que requerem ativação por proteases extracelulares (FREDRIKSSON, LI, ERIKSSON, 2004).

Demonstrou-se que PDGF-A e PDGF-B, em seres humanos, são expressos na maioria dos tipos de células, como fibroblastos, células musculares lisas vasculares, células endoteliais, neurônios, macrófagos, células B e T e plaquetas. O PDGF-B é expresso em células endoteliais vasculares, neurônios e megacariócitos. O PDGF-A e o PDGF-C são expressos em células epiteliais, músculos e progenitores neuronais. Além disso, em humanos, a expressão de PDGF-C foi observada em células endoteliais vasculares e células musculares lisas. A expressão de PDGF-D é menos caracterizada, mas foi detectada em fibroblastos e células musculares lisas (NOSKOVIČOVÁ *et al.*, 2014).



3.2 Características Bioquímicas do PDGF

Entre os dipolímeros, o PDGF-A, que exibe um peso molecular de 16 kDa, é composto por 211 aminoácidos (aa) e localizado no *link* cromossômico 7p22. O PDGF-B, com um peso molecular de 14 kDa, está localizado no sítio cromossômico 22q13. Estes dois dipolímeros são capazes de formar três dipolímeros homólogos ou heterólogos, denominados PDGF-AA, -BB e -AB. PDGF-AA se liga principalmente com PDGFR- α para controlar a proliferação e a quimiotaxia das células, enquanto o PDGF-AB se liga com PDGFR- $\alpha\alpha$ e PDGFR- $\alpha\beta$ e o PDGF-BB se liga com todas as subunidades (PDGFR- $\alpha\alpha$, - $\alpha\beta$ e - $\beta\beta$); PDGFR-AB e -BB são capazes de promover a síntese de colágeno e adesão celular. O PDGF-C é composto por 345 aa, exibe um peso molecular de 36,7 kDa e consiste em três locais de glicosilação. O PDGF-D consiste em 370 aa, exibe um peso molecular de 40,2 kDa e consiste em apenas um local de glicosilação (YING *et al.*, 2017).

3.3 Atividades Biológicas do PDGF

O PDGF foi originalmente identificado como um constituinte de sangue total que não foi detectado em soro plasmático livre de células e foi posteriormente purificado a partir de plaquetas humanas. Os PDGFs atuam como fatores de crescimento vitais para a regeneração tecidual, sendo capazes de promover a divisão e proliferação de fibroblastos e células musculares lisas vasculares, além de desempenharem um papel quimiotático (MA *et al.*, 2012).

Quando presente no PRP, o PDGF possui as funções de mitogênico para células mesenquimais e osteoblastos, assim como também estimula a quimiotaxia e mitogênese em fibroblastos, células da glia, células musculares lisas, macrófagos e neutrófilos. Além disso, regula a síntese de colágeno e secreção de collagenase (MAIA, 2008).

Muitas vezes as isoformas de PDGF são produzidas por células epiteliais ou endoteliais e atuam de forma paracrina em células mesenquimatosas próximas, como fibroblastos, pericitos e células musculares lisas. Assim, a sinalização via PDGFR α é importante para o desenvolvimento do esqueleto facial, folículos capilares, bem como para o desenvolvimento do pulmão e vilosidades intestinais. A sinalização via PDGFR β é importante para o desenvolvimento de vasos sanguíneos, rins e adipócitos brancos. No adulto, o PDGF estimula a cicatrização de feridas. Também regula a pressão do fluido intestinal nos tecidos e, assim, neutraliza a formação de edema (HELDIN, 2013).

3.4 Preparação do PRP

O plasma rico em plaquetas é derivado do sangue total, contendo cinco vezes mais plaquetas que os níveis fisiológicos. Esse componente pode ser obtido mediante uma ou duas centrifugações entre 200 e 2000g, durante três a cinco minutos. A velocidade de centrifugação mais adequada após a primeira centrifugação de 800rpm por 10 minutos é de 1.600rpm pelo mesmo tempo. A concentração



de plaquetas no PRP depende da contagem inicial no sangue total, ou seja, quanto maior o número inicial de plaquetas, mais rico será o PRP. Dessa forma, a presença de trombocitopenia é um fator limitante para a obtenção de concentração adequada de plaquetas (MAIA, SOUZA, 2009).

Alguns autores explicam que existem diferenças entre os mecanismos de reparação dos tendões associados à concentração de plaquetas no PRP, sendo o sucesso clínico atingido com aumentos de cerca de quatro vezes na sua concentração. Aumentos superiores podem ter um efeito inibitório, enquanto as concentrações inferiores apresentam pouca efetividade terapêutica. Contudo, um estudo recente reportou ausência de efeitos inibitórios com concentrações 50 vezes superiores às fisiológicas, permanecendo desconhecida a concentração ótima de plaquetas (FERRÃO, GUTIERRES, 2013).

Deve-se considerar também que células de diferentes tecidos músculo-esqueléticos respondem de forma diferente conforme os constituintes do PRP utilizado, tendo como exemplo, as preparações com leucócitos e neutrófilos que aumentam os números de citocinas catabólicas, resultando na perda de matriz do tendão. Por outro lado, quando os fatores de crescimento que contêm PDGF e vários tipos de TGF, resultam numa maior rapidez do processo regenerativo bem como no aumento da tensão do enxerto (MONTEIRO, 2014).

3.5 Ativação do PRP

A ativação das plaquetas pode ser realizada por agentes fisiológicos e farmacológicos. Uma vez ativadas, as plaquetas se modificam morfológicamente e desenvolvem pseudópodos, os quais promovem a agregação plaquetária e, posteriormente, a degranulação dos grânulos. Em particular, os alfa-grânulos das plaquetas são ricos em fatores de crescimento com diversas ações biológicas. Entretanto, é importante ressaltar que a ativação das plaquetas deve ser realizada próximo ao momento da aplicação, de forma a assegurar uma adequada concentração dos fatores de crescimento presentes nessas plaquetas (EVERTS *et al.*, 2006).

Esses fatores aceleram a cicatrização de tecidos saudáveis e promovem a reparação de ferimentos. Os fatores são essenciais na regulação dos eventos celulares envolvidos no processo de cicatrização por propiciarem a quimiotaxia para o local da lesão e influenciarem significativamente a deposição da matriz extracelular (MAIA, SOUZA, 2009).

3.6 Aplicações clínicas do PRP

Sánchez *et al.* (2008) avaliaram prospectivamente injeções guiada por ultra-som de PRP em 22 lesões musculares em 20 atletas profissionais de alto nível. Eles relataram a recuperação funcional completa em todos os pacientes em metade do tempo de recuperação esperado e sem a detecção de fibrose. Em outro estudo de caso-controle, os autores avaliaram 12 atletas que se submeteram à reparação aguda do tendão de Aquiles. Seis pacientes foram tratados com PRP,



sendo o restante tratado com controle. O grupo de tratamento experimental, que anteriormente era funcional, apresentaram restauração da amplitude de movimento se comparado ao grupo controle (7 contra 11 semanas) e retomaram mais cedo para praticar jogging (11 contra 18 semanas) e treinamentos (14 contra 21 semanas), bem como nenhuma outra complicação.

Em um estudo *in vitro*, injetou-se PRP percutaneamente em tendão de Aquiles transectado no rato. Isso aumentou a força e rigidez do calo do tendão em cerca de 30% após uma semana (ASPENBERG, VIRCHENKO, 2004).

Estudo realizado em 2005 com aplicação de PDGF diretamente no hematoma da lesão considerou que o número de injeções com fator de crescimento dependeu da gravidade das lesões. Foi relatado que a aplicação do PDGF nas lesões musculares permitiu diminuir a inflamação e reduzir a dor, sendo que a recuperação total das capacidades funcionais foi em metade do tempo previsto. Ainda, não foi relatada fibrose em nenhum dos casos tratados e nem houve novas lesões nos mesmos locais, em nenhum dos atletas, após o retorno às suas atividades desportivas (GRAÇA, MAGALHÃES, 2011).

Soffer *et al.* (2004), investigaram os efeitos do lisado de plaquetas humano, consistindo em plaquetas danificadas com micropartículas de membrana citoplasmática e celular e fatores de crescimento solúveis nas células ósseas da calvária de rato. A exposição a curto prazo ao lisado de plaquetas promoveu as funções proliferativas e quimiotáticas das células ósseas, enquanto que a exposição a longo prazo teve um efeito negativo, resultando em uma diminuição da atividade da fosfatase alcalina e da formação de minerais.

Em uma série controlada em 2009, foi feita uma avaliação prospectiva de 20 homens atletas com tendinose patelar crônica, em que cada recebeu três injeções de PRP no tendão em intervalos de 15 dias. Pacientes foram autorizados a começar a atividade leve após a segunda injeção e foram encorajados a começar a fortalecer atividades após a terceira injeção. Não houve eventos adversos, e todos os participantes tiveram melhorias visuais e fisiológicas no decorrer de 6 meses. 80% dos participantes estavam satisfeitos, e 70% apresentaram recuperação funcional do membro (HALL *et al.*, 2009).

Os materiais biológicos utilizados para auxiliar na hemostasia após a reposição total das articulações foram objeto de pesquisas recentes. Em uma revisão retrospectiva de 98 substituições totais de joelho, 61 tinham PRP aplicado intra-operativamente aos tecidos expostos, sinovial e ao revestimento da ferida no fechamento. Os pacientes que receberam PRP tiveram menos perda de sangue no pós-operatório, menos requisitos de narcóticos orais e intravenosos, maior amplitude de circulação e alta hospitalar do que aqueles que não tiveram PRP aplicado à ferida (GARDNER *et al.*, 2007).

Sabe-se que a estimulação mecânica também potencializa a reparação tendinosa. A carga mecânica e o PRP aceleram a cicatrização, atuando de modo independente. Assim, os fatores de crescimento atuam numa fase inicial, sendo posteriormente necessário o aumento da carga mecânica em exercícios para a recuperação total em atletas (PASTRE *et al.*, 2007).



Atletas portadores de tendinopatias dos membros inferiores refratários ao tratamento tradicional têm o PRP como opção viável. A maioria dos estudos na literatura relatam resultados favoráveis após o tratamento com injeções de PRP, enquanto que apenas alguns artigos têm relatado efeitos adversos ou nenhum benefício adicional significativo do tratamento (FERNANDES, PEDRINELLI, HERNANDEZ, 2011).

Embora os concentrados de plaquetas tenham sido utilizados para promover a cicatrização óssea, os mecanismos subjacentes ao nível celular permanecem mal compreendidos. O efeito do PRP nas células ósseas podem ser devido à ação de um único fator de crescimento, mas aos efeitos sinérgicos de muitos desses fatores derivados das plaquetas. A adição de PDGF ou TGF a culturas celulares não induz a proliferação celular melhorada por si só, tal como a observada na presença de um concentrado de plaquetas (ALSOUSOU *et al.*, 2009).

3.7 Contraindicações relativas e segurança do PRP

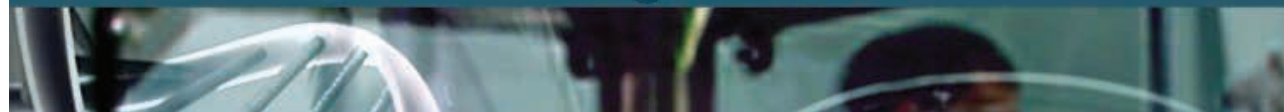
É consensual que o PRP é uma terapia segura, nunca tendo sido descritos efeitos colaterais sistêmicos. Entre os efeitos adversos potenciais incluem-se fibrose, infecção e carcinogênese. A hemorragia, lesão dos tecidos e dor também são complicações frequentes. O estudo da aplicação clínica do PRP nas lesões musculares é ainda muito pouco desenvolvido. Nas lesões tendinosas a literatura é vasta em estudos animais e científicos, sendo questionável a sua extrapolação para os humanos. As lesões mais estudadas neste contexto são as tendinopatias rotulianas, aquilianas e do cotovelo (FERRÃO, GUTIERRES, 2013).

Os resultados clínicos e cinéticos mostram efeitos favoráveis do PRP com relação ao retorno funcional precoce do membro durante o tratamento, mas são necessários estudos continuados para a avaliação de seu efeito em um número maior de casos clínicos (SILVA, CARMONA, REZENDE, 2012).

Uma consideração importante para o uso futuro de PRP é preocupação sobre regulamentos antidoping. Atualmente, o código da Agência Mundial Anti-Doping proíbe o uso de todas as terapias de fator de crescimento no esporte de elite. O IGF-1 não acoplado no PRP, por exemplo, possuem tempo de meia-vida inadequado para exercer efeitos sistêmicos, e suas concentrações são declaradamente subterapêuticas, portanto, susceptíveis de produzir ações anabolizantes sistêmicas (HALL *et al.*, 2009).

Conclusão

Por ser uma terapia relativamente nova, existe ainda um longo caminho pela frente antes de ser considerado o tratamento de escolha para lesões desportivas agudas ou crônicas. Isso ocorre porque a maioria dos estudos publicados e relatos de séries são frequentemente realizados com amostras de pequenas dimensões, o que limita a generalização dos resultados. Certamente, os



benefícios do PRP parecem superar os riscos potenciais, devido a seu excelente perfil de segurança e facilidade de preparação, ainda que haja uma necessidade de novos estudos para confirmar as descobertas. Nos próximos anos espera-se que, assim como outras terapias celulares, seu uso seja regulamentado e consagrado. No momento, o uso clínico deve proceder com cautela porque há pouca ou nenhuma evidência clínica que possa ser considerada de alto nível até este presente artigo.

A necessidade de pesquisa continua para melhor elucidação dos efeitos benéficos do PRP em tratamento de afecções evidencia o papel do Biomédico como pesquisador clínico. Com o grande número de habilitações que possui, envolvendo principalmente a Fisiologia humana, Biologia molecular e Patologia clínica, concluiu-se que a classe pode contribuir de forma significativa caso seja possível, no futuro, sua participação em uma série controlada de aplicação do PRP como tratamento viável, mesclando o conhecimento clínico às práticas fisioterápicas.

Referências

- ALSOUSOUJ, THOMPSON M, HULLEY P, NOBLE A, WILLET T K, The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature, *J Bone Joint Surg*, vol. 91, no. 8, pág. 987-996, 2009.
- ASPENBERG P, VIRCHENKO O, Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats, *Acta Orthop Scand*, vol. 75, no. 1, pág. 93-99, 2004.
- BORTOLOTTI O, GONÇALVES P, NEVES J, COSTA L, MACIEL M, MONTAGNER M, FARIAS A, STRANIERI P, Fator de crescimento derivado das plaquetas, retinol e insulina na regulação da maturação nuclear de oócitos bovinos e suas consequências no desenvolvimento embrionário, *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, vol. 53, no. 2, pág. 1-7, 2001.
- BORZINI P, MAZZUCCO I, Platelet-rich plasma (PRP) and platelet derivatives for topical therapy. What is true from the biologic view point? *ISBT Science Series*, vol. 2, no. 1, pág. 272-81, 2007.
- COSTA P, SANTOS P, Plasma rico em plaquetas: uma revisão sobre seu uso terapêutico, *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, vol. 48, no. 4, pág. 311-319, 2016.
- EVERTS P, KNAPE J, WEIBRICH G, SCHONBERGER J, HOFFMAN J, OVERDEVEST E, BOX H, VAN ZUNDELT A, Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *Journal of ExtraCorporeal Technology*, vol. 38, no. 2, pág. 174-187, 2006.
- NANDEZA, Lesão muscular: fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e apresentação clínica, *Revista Brasileira de Ortopedia*, vol. 46, no. 3, pág. 247-255, 2011.
- FERRÃO A, GUTIERRES M, Aplicação de fatores de crescimento no tratamento de lesões musculotendinosas: Solução ou Ilusão?, 34f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina), Universidade Federal do Porto, 2013.
- FREDRIKSSON L, LI H, ERIKSSON U, The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms, *Cytokine & Growth Factor Reviews*, vol. 15, no. 4, pág. 197-204, 2004.
- GARDNER M, DEMETRAKOPOULOS D, KLEPCHICK P, MOOARP, The efficacy of autologous platelet gel in pain control and blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of the haemoglobin, narcotic requirement and range of motion. *Int Orthop*, vol. 31, no. 3, pág. 309-313, 2007.
- GRAÇA R, MAGALHÃES C, O uso de factores de crescimento no tratamento de lesões desportivas, 32f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina), Universidade Federal do Porto, 2011.
- HALL M, BAND P, MEISLIN R, JAZRAWIL, CARDONED, Platelet-rich plasma: current concepts and application in



ortsmecine, JAmAcadOrthopSurg, vol. 17, no. 10, pág. 602-608, 2009.

HELDIN C, Targeting the PDGF signaling pathway in in the treatment of non-malignant diseases, J Neuroimmune Pharmacol., vol. 11, no. 97, pág. 69-79, 2013.

LEONARDI A, A utilização do plasma rico em plaquetas no tratamento de tendinites de atletas, disponível em: <<http://adrianoleonardi.com.br/a-utilizacao-do-plasma-rico-em-plaquetas-no-tratamento-de-tendinites-de-atletas/>> Acessado em: 18 de outubro de 2017.

MA L, LI Q, HE L, HUA J, ZHOU J, YU H, FENG K, CHEN H, HU H, WANG L, Imatinib atenua a fibrose miocárdica em associação com a inibição da atividade do PDGFR α , Arq. Bras. Cardiol. vol. 99, no. 6, pág. 1082-1091, 2012.

MAIA L, SOUZA M, Componentes ricos em plaquetas na reparação de afecções tendo-ligamentosas e osteo-articulares em animais, Cienc. Rural, vol. 39, no. 4, pág. 1267-1274, 2009.

MAIA L, Plasma rico em plaquetas no tratamento de tendinite em equinos: avaliação clínica, ultra-sonográfica e histopatológica. 78f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) -Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, 2008.

MONTEIRO J, Fatores de crescimento plaquetário na lesão do ligamento cruzado anterior, 46f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina), Universidade Federal do Porto, 2014.

MOROZ A, BITTENCOURT R, FELISBINO S, PEREIRA H, ROSSI-FERREIRA R, DEFFUNE E, Gel de plaquetas: arcabouço 3D para cultura celular, Acta ortop. bras., vol. 17, no. 2, pág. 43-45, 2009.

NOSKOVIČOVÁ N, PETŘEK M, EICKELBERG O, HEINZELMANN K, Platelet-Derived Growth Factor Signaling in the Lung. From Lung Development and Disease to Clinical Studies, American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, vol. 52, no. 3, pág. 263-284, 2014.

PASTRE C, FILHO G, MONTEIRO H, JUNIOR J, PADOVANI C, GARCIA A, Exploração de fatores de risco para lesões no atletismo de alta performance, Rev Bras Med Esporte, vol. 13, no. 3, pág. 200-204, 2007.

SÁNCHEZ M, ANITUA E, AZOFRA J, AGUIRRE J, ANDÍA I, Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: A retrospective cohort study, Clin Exp Rheumatol, vol. 26, no. 5, pág. 910-913, 2008.

SILVA R, CARMONA J, REZENDE C, Uso de plasma rico em plaquetas intra-articulares como tratamento pós-cirúrgico da ruptura do ligamento cruzado cranial num cão, Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., vol. 64, no. 4, pág. 847-852, 2012.

SOFFERE, OUHAYOUN JP, DOSQUET C, MEUNIER A, ANAGNOSTOU F, Effects of platelet lysates on select bone cell functions. Clin Oral Implants Res, vol. 15, no. 4, pág. 581-588, 2004.

SOUZA M, PINTO J, COSTA M, SANTOS E, GARCIA S, OLIVEIRA L, Quantificação de fatores de crescimento na pele de equinos tratada com plasma rico em plaquetas, Pesq. Vet. Bras., vol. 34, no. 6, pág. 599-612, 2014.

VIEIRA D, GUARNIERO R, VAZ C, SANTANA P, Efeito da utilização de um centrifugado de medula óssea no tratamento de lesão muscular: estudo experimental em coelhos, Rev. bras. ortop., vol. 46, no. 6, pág. 718-725, 2011.

WERNER S, GROSE R, Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiol Rev., vol. 83, no. 3, pág. 835-870, 2003.

YAMADA A, CARVALHO A, OLIVEIRA P, FELISBINO S, QUEIROZ D, WATANABE M, HUSSNI C, ALVES A, Plasma rico em plaquetas no tratamento de lesões condrais articulares induzidas experimentalmente em equinos: avaliação clínica, macroscópica, histológica e histoquímica, Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., vol. 64, no. 2, pág. 323-332, 2012.

YING H, CHEN Q, ZHANG W, ZHANG H, MA Y, ZHANG S, FANG J, YU C, PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review), Molecular Medicine Reports, vol. 16, no. 6, pág. 7879-7889, 2017.