

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP) NO TRATAMENTO DE
LESÕES ARTICULARES, LIGAMENTARES E TENDÍNEAS EM EQUINOS**

Eduardo Henrique Soares

PORTO ALEGRE

2020/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP) NO TRATAMENTO DE
LESÕES ARTICULARES, LIGAMENTARES E TENDÍNEAS EM EQUINOS**

Autor: Eduardo Henrique Soares.

Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para a obtenção da graduação em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Henrique Zimmermann Winter.

**PORTO ALEGRE
2020/2**

Eduardo Henrique Soares

PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP) NO TRATAMENTO DE LESÕES
ARTICULARES, LIGAMENTARES E TENDÍNEAS

Aprovado em

APROVADO POR:

Prof. Dr. Gustavo Henrique Zimmermann Winter
Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr. André Gustavo Cabrera Dalto
Membro da Comissão

Prof. Dr. Márcio Poletto Ferreira
Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Gostaria de começar agradecendo a minha família, pai e mãe vocês são exemplo de apoio incondicional, nunca mediram esforços para a educação de seus filhos, amo muito vocês. A minha irmã Bárbara, você é meu maior exemplo de dedicação à ciência. Aos meus avós Joana, Geraldo (*in memorian*), Raimundo (*in memorian*) e Raimunda (*in memorian*) sempre foram fonte de sabedoria. Aos meus tios, tias e primos obrigado por todo o carinho de sempre.

A todas as pessoas que me acolheram na mudança de estado para correr atrás dos meus sonhos, principalmente a família Souza que me acolheu como membro. Aos amigos que fiz nesses anos de universidade, vocês são muito importantes diariamente, aos amigos que deixei no meu estado, vocês nunca me abandonaram, muito obrigado.

Ao médico veterinário Alexandre Monteverde por ter me acolhido como filho e ter se dedicado ao máximo para o meu aprendizado. A equipe da clínica veterinária Guadalupe, vocês foram fundamentais nesta reta final.

A todos meu muito obrigado, amo todos vocês.

RESUMO

O alto índice de lesões do aparelho locomotor dos equinos faz com que ocorra busca constante por novas terapias eficazes no tratamento. Lesões associadas as articulações, ligamentos e tendões são as principais causas de claudicação em equinos. O plasma rico em plaquetas (PRP) é uma terapia autóloga que utiliza os fatores de crescimento liberados pelas plaquetas no tratamento de lesões. Vários sistemas para obtenção de PRP têm sido descritos nos últimos anos para equinos e a utilização no tratamento de lesões articulares, tendíneas e ligamentares tem sido largamente investigada. O PRP tem se mostrado capaz de estimular o aumento dos condrócitos e tenócitos, além de possuir efeito anti-inflamatório diminuindo as citocinas inflamatórias nas articulações, ligamentos e tendões. Os resultados evidenciam ser uma terapia viável com resultados satisfatórios.

Palavras chave: Plasma rico em plaquetas; PRP; terapias autólogas, lesões articulares; lesões tendíneas; lesões ligamentares;

ABSTRACT

The high rate of injuries to the locomotor system of horses means that there is a constant search for new effective therapies for treatment. Injuries associated with joints, ligaments and tendons are the main ones diagnosed in equine orthopedics. Platelet-rich plasma (PRP) is an autologous therapy that uses the growth factors released by platelets to treat injuries. Several systems for obtaining PRP have been described in recent years for horses and their use in the treatment of joint, tendon and ligament injuries has been widely investigated. PRP has been shown to stimulate the increase in chondrocytes and tenocytes, in addition to having an anti-inflammatory effect by decreasing inflammatory cytokines in joints, ligaments and tendons. The results show that it is a viable therapy with satisfactory results.

Keywords: *Platelet-rich plasma; PRP; autologous therapies, joint injuries; tendon injuries; ligament injuries;*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 PLAQUETAS E OUTRAS CÉLULAS SANGUÍNEAS	9
2.1 Células sanguíneas	9
2.2 Estrutura e função plaquetária	9
2.3 Hematopoiese	11
2.4 Substâncias liberadas pelas plaquetas	11
3 PLASMA RICO EM PLAQUETAS	13
3.1 Definição	13
3.2 Preparação	13
3.3 Formas de aplicação	16
4 ARTICULAÇÕES	17
4.1 Definição	17
4.2 Estrutura	17
4.3 Lesões articulares	19
4.4 Diagnóstico	20
4.5 PRP no tratamento de lesões articulares	21
5 TENDÕES E LIGAMENTOS	23
5.1 Definição	23
5.2 Estrutura	23
5.3 Lesões tendíneas e ligamentares	25
5.4 Diagnóstico	26
5.5 PRP no tratamento de lesões tendíneas e ligamentares	26
6 CONCLUSÃO	28
7 REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

Os equinos foram por muito tempo utilizados em batalhas, empregados em trabalhos rurais e no transporte de pessoas, sendo que após a segunda guerra mundial a utilização para essas atividades caiu consideravelmente (EDWARDS, 2016). Os equinos então passaram a participar de atividades de lazer e esportivas, essas atividades exigem elevado nível de performance do aparato locomotor predispondo a ocorrência de lesões (LARSON, 2020). Doenças degenerativas articulares (osteoartrites), tendinites e desmites são as três doenças mais representativas em lesões de equinos (MCILWRAITH, 2020).

O tratamento com medicamentos que apenas tratam os sinais clínico como corticóide e anti inflamatórios não esteroidais, não estimulam recuperação do tecido lesado e não auxiliam na rápida recuperação do animal. Nos últimos anos tem aumentado a busca por terapias capazes debelar o processo inflamatório e ajudar na recuperação do tecido lesado, diminuindo o tempo de recuperação (RIZVANOVA; KOVAC; RUTLAND, 2018). Com isso, a busca por terapias autólogas para o tratamento de lesões articulares, tendíneas e ligamentares tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. Entre as terapias disponíveis destacam-se o plasma rico em plaquetas, soro autólogo condicionado, células troco mesenquimais, células troco mononucleadas, proteína antagonista da interleucina-1, entre outras terapias estão disponíveis (LESHAW, 2020).

O plasma rico em plaquetas tem sido estudado e utilizado na medicina desde a década de 1970, em cirurgia odontológica, tendinopatias, lesões ligamentares e ósseas (FOSTER et al., 2009), tem se mostrado terapia capaz de auxiliar médicos veterinários de equinos no tratamento de doenças articulares, ligamentares e tendíneas. O presente trabalho tem como objetivo a revisão bibliográfica e a realização de compilado com as informações mais relevantes até o momento atual sobre o uso de plasma rico em plaquetas.

2 PLAQUETAS E OUTRAS CÉLULAS SANGUÍNEAS

2.1 Células sanguíneas

O sangue é composto por uma parte líquida correspondente ao plasma e uma parte celular na qual fazem parte células como os eritrócitos, leucócitos e plaquetas (descritas anteriormente). A quantidade total de sangue em um animal adulto corresponde a 10% do peso, estimando essa porcentagem em equinos com 400 quilogramas (kg) possuem 40 litros de sangue. O plasma detém 55% do volume total sanguíneo e 45% restantes são oriundos das células eritrocitárias, leucocitárias e plaquetárias (REECE, 2015).

O plasma, também denominado parte líquida do sangue, possui cerca de 92% de água e 8% de matéria seca. A matéria seca é composta por substâncias orgânicas - glicose, lipídeos, proteínas, glicoproteínas, hormônios, aminoácidos e vitaminas – e por substâncias inorgânicas – minerais dissolvidos em íons positivos e negativos (LIEBICH, 2019).

Os leucócitos (células brancas do sangue) são as células responsáveis pela defesa e podem ser separados em granulócitos e agranulócitos (leucócitos monucleares). Os granulócitos são os neutrófilos, eosinófilos e basófilos que recebem essa denominação por possuírem grânulos específicos no citoplasma. Já os agranulócitos são compostos por monócitos e linfócitos. Algumas células estão envolvidas na resposta imune inata (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos) e outras na resposta imune adaptativa (linfócitos) (OVERMANN, 2018). O tamanho dos leucócitos podem variar de acordo com o tipo, ficando entre 5-25 μm (LIEBICH, 2019).

Os eritrócitos (células vermelhas) tem como função principal carregar oxigênio para os tecidos, sua composição é de 61% água, 32% proteínas (quase em totalidade hemoglobina), 7% de carboidratos e 0,4% lipídios (KANEKO, 2010). A unidade funcional é denominada hemácia, que são células não nucleadas, bicôncavas e arredondadas com média de 5,5 μm de diâmetro por célula nos equinos(LIEBICH, 2019).

2.2 Estrutura e função plaquetária

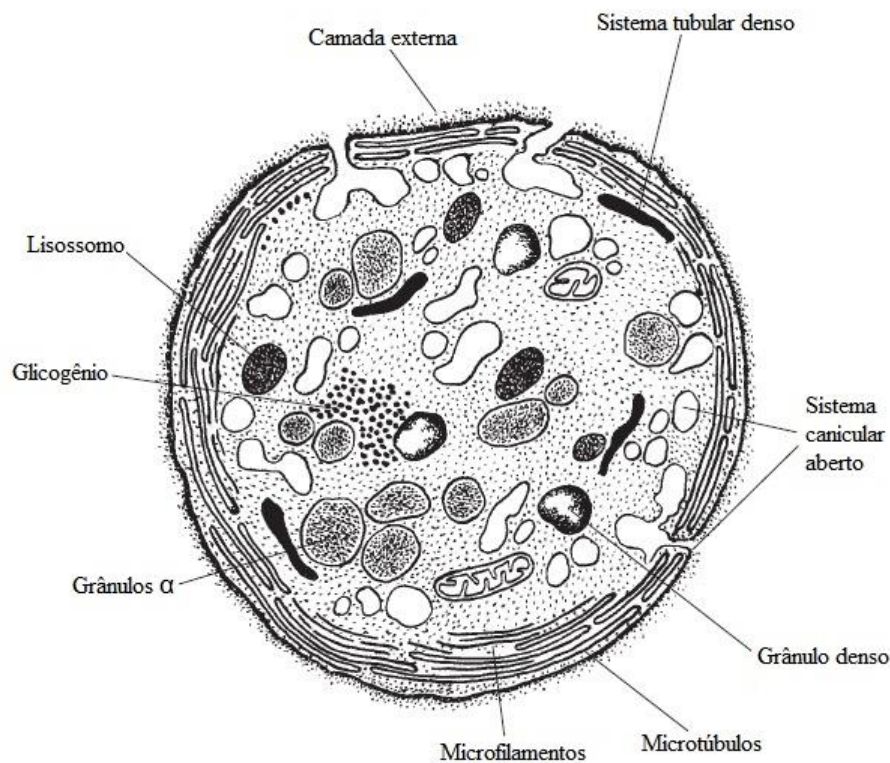
As plaquetas são as menores células sanguíneas, medindo de 2-4 μm nos equinos (LIEBICH, 2019). São células anucleadas e podem apresentar o citoplasma em formatos discoides, ovais ou alongados, contém no interior organelas como as mitocôndrias, microfilamentos, microtúbulos e grânulos (GONSHOR, 2002). Após serem lançadas na circulação sanguínea, as plaquetas tem cerca de 5 a 9 dias de vida antes de serem removidas por macrófagos no baço (GEORGE, 2000). A quantidade média de plaquetas no sangue total

dos equinos pode variar entre as raças, fornecendo ampla variância, que em média deve estar entre 46-350 ($\times 10^3$) plaquetas (GRONDIN; DEWITT, 2010).

Na superfície mais externa das plaquetas são observados alguns microfilamentos e microtúbulos que permitem que elas tenham a capacidade de preservar as estruturas internas e realizar a mudança de formato ao serem ativadas. Essa capacidade é conhecida como sistema contrátil plaquetário. Além de permitir a mudança de formato o sistema contrátil permite a secreção de grânulos pelas plaquetas. Outros sistemas de canais são encontrados nas plaquetas, como o sistema tubular denso, responsável pelo sequestro de cálcio e localização de enzimas produtoras de prostaglandinas e o sistema canicular aberto que permite a secreção de produtos secretórios das plaquetas. (Figura 1) (MESSICK, 2006)

A estrutura interna das plaquetas é composta por dois tipos de grânulos: α (alfa) e densos. O grânulo α contém no interior fatores de coagulação, fatores de crescimento oriundos das plaquetas e outros componentes. Já os grânulos densos são constituídos por substâncias como adenina, histamina, serotonina, catecolaminas e cálcio. Os lisossomos realizam a degradação de partículas.

Figura 1 - Esquema estrutura das plaquetas.



Fonte: Adaptado de *Dellmann's textbook of veterinary histology* ([2006]).

Plaquetas são conhecidas primeiramente pela função na coagulação sanguínea (hemostasia). Quando ocorre lesão tecidual, as plaquetas migram até o local e se agregam,

mudando conformação e formando pré-coágulo, o processo de ativação plaquetário é chamado de tampão plaquetário e este mecanismo é o suficiente para reparar lesões pequenas (DAVIEUX; PILINER, 2018). Caso a lesão tecidual seja maior, se faz necessário a ativação de reações químicas denominadas cascata de coagulação, que utilizará substâncias bioativas emitidas pelas plaquetas e substâncias livres no plasma como trombina e fibrinogênio, necessárias para a formação do coágulo (STEPHENSON, 2020).

Outra função é a influência das substâncias produzidas pelo sistema plaquetário e o papel na aceleração e modulação dos processos de cicatrização de lesões de tecidos moles e ósseos (ANITUA et al., 2004; FOSTER et al., 2009)

2.3 Hematopoiese

A hematopoiese das células sanguíneas em animais adultos normalmente acontece na medula óssea, que corresponde ao espaço encontrado dentro de ossos esponjosos e ossos longos. A medula óssea possui aspecto gelatinoso, e em seu interior estão presentes células tronco pluripotentes com linhagem eritroide, granulocítica-monocítica, linfoide e megacariocítica que são transformadas em eritrócitos, basófilos, neutrófilos, monócitos, linfócitos e plaquetas. Mas para que as células consigam se replicar é necessária a influência de outras células, e para isso a medula óssea possui microambiente próprio com células adiposas, macrófagos, células endoteliais, nervos, osteoclastos, sinusoide, matriz e produtos oriundos das células (matriz extracelular e citocinas) (CAR, 2010).

As células presentes na medula criam um ambiente ideal e ajudam as células hematopoiéticas a se desenvolverem. Quando o animal não consegue produzir células sanguíneas suficientes na medula óssea a produção passa a ser através dos órgãos como fígado e baço, sendo este processo denominado hematopoiese extramedular (SHARKEY; HILL, 2010).

2.4 Substâncias liberadas pelas plaquetas

As plaquetas liberam várias substâncias através de seus grânulos. Os grânulos alfa possuem fatores de crescimento de forma inativada no interior e os mais conhecidos pelo auxílio na cicatrização são o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), fator de crescimento derivados das plaquetas (PDGF), fatores de crescimento semelhante a insulina (IGF I,II), fator de crescimento fibroblástico (PGF), fator de crescimento epidermal (EGF), fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), fator de crescimento endotelial (ECGF), além das proteínas

adesinas e fatores de coagulação (BOSWELL et al., 2012). Já os grânulos densos liberam serotonina, histamina, dopamina, cálcio e adenosina, que atuam de forma conjunta com as citocinas liberadas pelos grânulos alfa na recuperação da lesão (CHEN; YUAN; LI, 2018). As substâncias mais comuns encontradas nos grânulos alfa plaquetários (tabela 1) e grânulos densos (tabela 2) possuem funções específicas (FOSTER et al., 2009).

Tabela 1- Fatores de crescimento mais importantes dos grânulos alfa das plaquetas.

Categoria	Moléculas	Ação
Fatores de crescimento	TGF- β	Promover o crescimento da matriz
	PDGF	Atração química e proliferação celular
	IGF- I, II	Proliferação celular, maturação e síntese da matriz óssea
	PGF	Angiogênese e proliferação fibroblástica
	VEGF	Proliferação celular
	ECGF	Angiogênese Proliferação de células endoteliais e Angiogênese

Fonte: Adaptado de Foster et al. (2009, p. 2260) (fator de crescimento transformador beta, fator de crescimento derivado das plaquetas, fator de crescimento insulínico I e II, fator de crescimento plaquetário, fator de crescimento endotélio vascular e fator de crescimento célula endotelial).

Tabela 2- Moléculas encontradas nos grânulos densos das plaquetas.

Molécula	Ação
Serotonina	Vasoconstrição, aumento da permeabilidade capilar, atração de macrófagos
Histamina	Aumento da permeabilidade capilar, atração e ativação de macrófagos
Dopamina	Regulação do batimento cardíaco e pressão sanguínea, neurotransmissor
Adenosina difosfato (ADP)	Promove agregação plaquetária
Adenosina trifosfato (ATP)	Participa na reposta plaquetária ao colágeno
Ca ⁺⁺	Cofator para agregação plaquetária e formação de fibrina
Catecolaminas	Hormônio simpaticomimético liberado pelas adrenais em resposta ao estresse

Fonte: Adaptado de Foster et al. (2009, p.2262)

3 PLASMA RICO EM PLAQUETAS

3.1 Definição

Plasma rico em plaquetas (PRP) é por definição o líquido formado por pequena fração de plasma contendo plaquetas acima da quantidade normal encontrada no sangue (MARX, 2001). A quantidade de plaquetas nas células sanguíneas se difere entre as várias espécies de mamíferos domesticados e os cavalos apresentam menor quantidade em comparação com as demais (BOUDREAU; EBBE, 1998). A idade do animal, raça e sexo do animal podem influenciar na quantidade de fatores de crescimento e citocinas geradas a partir PRP (GIRALDO et al., 2013).

O PRP tem se demonstrado tratamento capaz de estimular e acelerar a recuperação de lesões em tecidos moles e articulares, utilizando os fatores de crescimento liberados pelas plaquetas ativas (BOSCH et al., 2010; FILARDO et al., 2011; WASELAU et al., 2008; WITTE et al., 2016). A eficácia do plasma rico em plaquetas como auxílio no tratamento de tecidos lesados leva em conta diversas variáveis, incluindo a realização do concentrado das plaquetas, o volume de PRP produzido, a extensão ou o tipo de lesão a ser tratada, quantidade de células de crescimento, ativação das plaquetas no momento adequando e a condição do paciente (PIETRZAK; EPPLEY, 2005).

Algumas variações tem sido estudadas e sugeridas com diferentes composições e são baseados na quantidade de leucócitos ou fibrinas: PRP-P (plasma rico em plaquetas puro), PRP-L (plasma rico em plaquetas e leucócitos), P-PRF (puro plasma rico em fibrina) e L-PRF (plasma rico em fibrina e leucócito) (DOHAN EHRENFEST; RASMUSSEN; ALBREKTSSON, 2009).

3.2 Preparação

Diversos sistemas comerciais e protocolos de sistema manual estão descritos para o uso por veterinários de equinos para obtenção de plasma rico em plaquetas (HESSEL et al., 2014; MCLELLAN; PLEVIN, 2011). Todos os sistemas levam em conta a coleta sanguínea, adjunto de anticoagulante para seleção das células sanguíneas por tamanho, visto que as plaquetas são as menores células sanguíneas existentes (VENDRUSCOLO et al., 2012).

Os anticoagulantes comumente utilizados para preservar as plaquetas possuem como base o citrato. A adição de citrato no sangue promove a formação de complexo citrato-cálcio (molécula não ionizada), esse soluto inibe a formação do coágulo visto que o íon de cálcio é fundamental em algumas etapas da coagulação (MARX, 2001). Para o preparo de PRP os

anticoagulantes mais utilizados são ácido-citrato-dextrose (ACD), citrato-fosfato-dextrose (CPD) e citrato-fosfato-dextrose-adenina (CPDA), as substâncias além do citrato são fundamentais para a viabilidade das células sanguíneas (BOZORGMANESH; SUTTON-BURGES; TABLIN, 2017).

A contaminação bacteriana ao realizar o preparo de plasma rico em plaquetas também deve ser levada em conta, principalmente quando utilizado o método manual de obtenção (ARGÜELLES et al., 2006). Portanto, se faz necessário além de correta antissepsia do animal e do operador, o uso de meios de conter a contaminação bacteriana durante o processamento como, bico de Bunsen ou cabine de fluxo laminar (ÁLVAREZ; GIRALDO; CARMONA, 2010)

Os principais sistemas para obtenção de PRP em equinos são GenesisCS-2®, GPS system®, SmartPREP®, Angel®, E-PET® e a técnica manual (HESSEL et al., 2014; MCLELLAN; PLEVIN, 2011). O preço entre os sistemas se difere consideravelmente quando se compara sistemas comerciais e o sistema manual.

O GenesisCS-2® (VetStem Biopharma, Poway, EUA) consiste em uma seringa de 60 ml, contendo 8 ml de anticoagulante ácido citrato dextrose (ACD), na sequência se preenche 52 ml restantes com sangue do animal. O sangue é então separado em dois tubos de 30 ml cada e centrifugados (15 minutos x 720g), o resultado final é a aspiração via seringa estéril de 3 ml de PRP de cada tudo centrifugado (FONTENOT et al., 2012).

GPS system® (sistema de separação de plaquetas por gravidade, Biomet Merck, Alemanha) consiste em uma seringa de 60 ml contendo 6 ml de anticoagulante ácido citrato dextrose (ACD) e é preenchida com 54 ml de sangue do animal, centrifuga-se o tubo por 12 minutos (3200 rpm). Após a centrifugação o plasma pobre em plaquetas é descartado utilizando uma seringa de 30 ml, o sangue restante é chacoalhado por 30 segundos e o PRP é suspenso no plasma restante, o volume final de PRP é de aproximadamente 6,5 ml (BOSCH et al., 2010, 2011; MARLOVITS et al., 2004).

SmartPREP® (Harvest Technologies, Plymouth, EUA) um sistema que pode trabalhar com diversas concentrações plaquetárias (100%, 50% ou 10%), 60 ml de sangue é coletado com a utilização de ácido citrato dextrose (ACD) como anticoagulante, é transferido para um dispositivo arredondado e exposto a uma centrifugação por 10 min (400 g). Após o plasma irá ter deslocado automaticamente para o compartimento lateral, sendo assim irá expor novamente a centrifugação por 10 minutos novamente (400 g). O resultado final será 20 ml de plasma pobre em plaquetas (PPP) e 10 ml de plasma rico em plaquetas (PRP) (BUTLER et al., 2007; SCHNABEL et al., 2008).

Angel® (Artherex, Naples, EUA) equipamento automatizado utilizado para preparar PRP uma seringa de 60 ml, contendo 6 ml de anticoagulante ácido citrato dextrose (ACD) e o restante preenchido com sangue. O conteúdo é transferido para uma máquina que realiza uma centrifugação de 5 minutos (160 g), o sistema permite a seleção da quantidade de leucócitos desejada. O volume final de PRP em média são 6 ml (HESSEL et al., 2014; KISIDAY et al., 2012).

E-PET® (Equine Platelet Enhancement Therapy), sistema composto por duas bolsas interligadas por um filtro, uma seringa de 60 ml com 5 ml de anticoagulante contendo ácido citrato dextrose e o restante preenchido com sangue do animal é transferido para uma bolsa do kit. O sangue é misturado com 9 ml de uma “solução de captura” (água estéril) e o anticoagulante, a bolsa que contém o sangue deve permanecer em um local mais alto, por gravidade as plaquetas irão passar pelo filtro e posteriormente ficarão livres na segunda bolsa do kit (CONCEIÇÃO et al., 2017).

A técnica manual de obtenção de plasma rico em plaquetas já foi descrita diversas vezes (CARMONA et al., 2007; DEROSI et al., 2009; MILANO et al., 2010; VENDRAMIN et al., 2006; VENDRUSCOLO et al., 2012; YAMADA et al., 2016). Todos os protocolos descritos utilizam tubos à vácuo para coleta sanguínea contendo citrato de sódio a 3,8%, volume de 5 ml por tubo. Após a coleta os tubos são colocados na centrífuga, centrifugados e transferido o plasma, desprezando os eritrócitos e a névoa acima (*buffy coat*). O plasma coletado é colocado em tubo sem anticoagulante e em seguida realiza-se outra centrifugação para obter o PRP. Um comparativo entre o tempo e a força de centrifugação estão inseridos na tabela 3 e a contagem plaquetária basal e pós PRP de cada protocolo estão inseridos na tabela 4.

Tabela 3- Protocolos de centrifugação para PRP manualmente.

Protocolos	Primeira Centrifugação	Segunda Centrifugação
Vendramin et. al 2006	300g - 10 min	660 g - 10 min
Carmona et. al 2007	120 g - 5 min	240 g - 5 min
Derossi et. al 2009	300 g - 10 min	640 g - 10 min
Milano et. al, 2010	2400 rpm - 3 min	3000 rpm - 12 min
Vendruscolo et. al, 2012	90 g - 10 min	180 g - 10 min
Yamada et. al, 2016	300 g - 5 min	700 g - 15 min
	160 g - 10 min	400 g - 10 min
	360 g - 10 min	820 g - 10 min

Fonte: Adaptado de (CARMONA et al., 2007; DEROSI et al., 2009; MILANO et al., 2010; VENDRAMIN et al., 2006; VENDRUSCOLO et al., 2012; YAMADA et al., 2016).

Tabela 4 - Incremento plaquetário final frente aos diferentes métodos descritos para a obtenção de PRP em equinos.

Protocolos	Valor plaquetário basal (plaquetas/ μ l)	Valor plaquetária pós PRP (plaquetas/ μ l)	Incremento plaquetário final
Vendramin et. al 2006	195.000	436.825	2,2 x
Carmona et. al 2007	195.000	322.250	1,65 x
Derossi et. al 2009	\cong 156660	\cong 194.000	1,2x
Milano et. al, 2010	183.000	615.670	3,36x
Vendruscolo et. al, 2012	\cong 156.660	\cong 345.000	2,2x
Yamada et. al, 2016	133.000	1.166.550	8,7x
	212.000	598.111	2,82 x
	235.000	325.000	1,3 x

Fonte: Adaptado de (VENDRUSCOLO et al., 2012; YAMADA et al., 2016).

3.3 Formas de aplicação

O PRP autólogo pode ser aplicado nos equinos de diversas formas, podendo ser utilizado através das vias tópica ou injetados nos músculos, cavidades sinoviais, ligamentos, tendões e em lesões cutâneas para promover a regeneração do local lesado (CARTER et al., 2003).

A aplicação nas articulações pode ser denominada intra articular ou intra sinovial, são utilizadas para diminuir a resposta inflamatória em algum dos componentes articulares (descritos no próximo tópico), sendo que a terapia mais efetiva deve ser capaz de restabelecer o equilíbrio articular (SMANIK; GOODRICH, 2020). Já a aplicação nos tendões e ligamentos acontece diretamente na lesão, sendo denominada aplicação intralesional, o objetivo da aplicação é a diminuição do processo inflamatório promovendo os componentes necessários para regeneração tecidual de qualidade e em menor tempo (STEWART; GOODRICH, 2020), afim de facilitar a aplicação no local exato lesado, pode se utilizar aplicação intralesional guiada por ultrassonografia (REDDING, 2020).

4 ARTICULAÇÕES

4.1 Definição

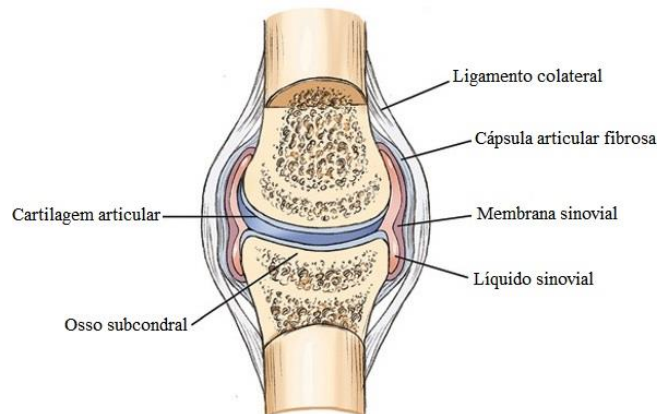
Conexão entre qualquer componente rígido do esqueleto é descrito como articulação (REECE; ROWE, 2018). As articulações podem ser definidas como o espaço na junção entre dois ou mais ossos. As articulações podem ser classificadas em três grupos: sinartroses (articulações fibrosas, sem mobilidade), anfiartrose (articulações cartilaginosas, pouca mobilidade) e diartroses (articulações sinoviais, móveis) (SINGH, 2018).

As articulações são fundamentais para a locomoção, visto que permitem dois ossos se deslocarem no espaço sem que ocorra atrito entre eles, além disso possuem função de amortecimento de impacto (LANOVAZ; CLAYTON; WATSON, 1998; WILLEMEN; JACOBS; SCHAMHARDT, 1999). As articulações sinoviais apresentam mobilidade, isso faz com seja o foco de muitas doenças (WEEREN, 2016). Apresentam base estrutural, e podem ser separadas de acordo com a superfície e os movimentos que realizam, se dividindo em articulações gínglimo (realizam extensão e flexão), planas (deslizamento com poucos movimentos), trocóide (movimento ao redor de um eixo fixo) condilar (movimento entre uma superfície côncava e uma convexa), sela (todos os tipos de movimento, exceto rotação) e esferóide (movimentos em todas as direções) (FAILS; MAGEE, 2018).

4.2 Estrutura

As diartroses ou articulações sinoviais apresentam conformação básica: ligamentos colaterais (intra ou extra sinovial), cápsula articular, cavidade sinovial, membrana sinovial, cartilagem articular, osso subcondral, líquido sinovial, vasos e nervos (DAVIES; PILLINER, 2018).

Figura 2 - Conformação básica de uma articulação sinovial.



Fonte: Adaptado de *Adam's and Stashak's Lameness in horses* ([2020])

A cápsula articular é uma membrana cujas extremidades estão inseridas ao redor da cavidade articular podendo estar trocada com o ligamento colateral, quando esse está em contato com a cavidade sinovial. A cápsula possui duas camadas: fibrosa e sinovial, a camada fibrosa se insere a margem da superfície articular, realiza o fechamento da cavidade sinovial (LIEBICH; FORSTENPOINTNER; KÖNIG, 2020). A membrana sinovial nos equinos se apresenta de forma delicada e suave ou em vilos, histologicamente é conformada por tecido mesenquimal modificado e possui duas subcamadas: íntima (contato com a cavidade sinovial) e sub íntima (lâmina própria, mais profunda). A subcamada íntima é composta de 1-4 camadas de sinoviócitos e a sub íntima de tecido conectivo, podendo ser dos tipos aureolar, fibroso ou adiposo. Além das subcamadas estão presentes os vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos (EURELL; SICKLE, 2006). Dois tipos de sinoviócitos estão presentes na membrana sinovial, o tipo A (macrófagos) e o tipo B (fibroblastos). Os sinoviócitos tipo A (macrófagos) não são fixos, realizam varredura na cavidade articular realizando fagocitose, participam da secreção sinovial, citocinas pro inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF α , PGE₂ fatores de crescimento (ORLOWSKY; KRAUS, 2015). Já os sinoviócitos tipo B estão em contato com o lúmen da membrana sinovial e fazem parte da produção de colágeno tipo II, ácido hialurônico e fibronectina (IWANAGA et al., 2000).

A cartilagem articular está localizada acima do osso subcondral e é predominantemente hialina, mas fibrocartilagem pode ser observada em membrana sinovial, periósteo (zona transicional) e no menisco (fibrocartilagem presente na articulação femorotibiopatelar) (MCILWRAITH, 2020). A cartilagem hialina apresenta matriz celular, composta por condrócitos (células produtoras de cartilagem) e também apresenta matriz extra celular (65-80% da cartilagem articular) com água, colágeno e proteoglicanos, além de outras proteínas não colágenas e glicoproteínas em menor quantidade. A molécula de colágeno é a macromolécula em maior quantidade (60%) da matriz extra celular, 90-95% do colágeno pertence ao tipo II, outros tipos de colágeno como I, IV, V, VI, IX e XI podem estar presentes, estão dispostos em forma de triplo hélice (WEEREN, 2016). Os proteoglicanos consistem em proteínas ligadas a um ou mais glicosaminoglicanos, a cartilagem articular contém vários proteoglicanos normais como: agrecanos, decorina, biglicanos e fibromodulina. O proteoglicano maior e mais abundante é a molécula de agrecano, molécula composta por uma fita central de ácido hialurônico unida a uma proteína com glicosaminoglicanos. A cartilagem articular é considerada avascular e a nutrição em animais adultos acontece por difusão através do líquido sinovial (WEEREN, 2016).

O osso subcondral está localizado acima da epífise óssea e possui função principal é o fornecimento de suporte para toda a cartilagem articular, pode ser definido como osso cortical e a espessura varia entre as articulações, tendo tendência a engrossar com a prática de exercícios (KAWCAK et al., 2000).

O líquido sinovial é fundamental para que ocorra movimento suave dentro das articulações sem que as estruturas se choquem (EURELL; SICKLE, 2006). O líquido é um dialisado do plasma sanguíneo, contendo elevado teor de ácido hialurônico, sintetizado pela membrana sinovial, com a movimentação do animal há a formação de pressão hidrostática entre a membrana sinovial e a cavidade, incentivando a entrada de plasma sanguíneo e a produção de ácido hialurônico pelos sinoviócitos (MESCHER, 2018).

4.3 Lesões articulares

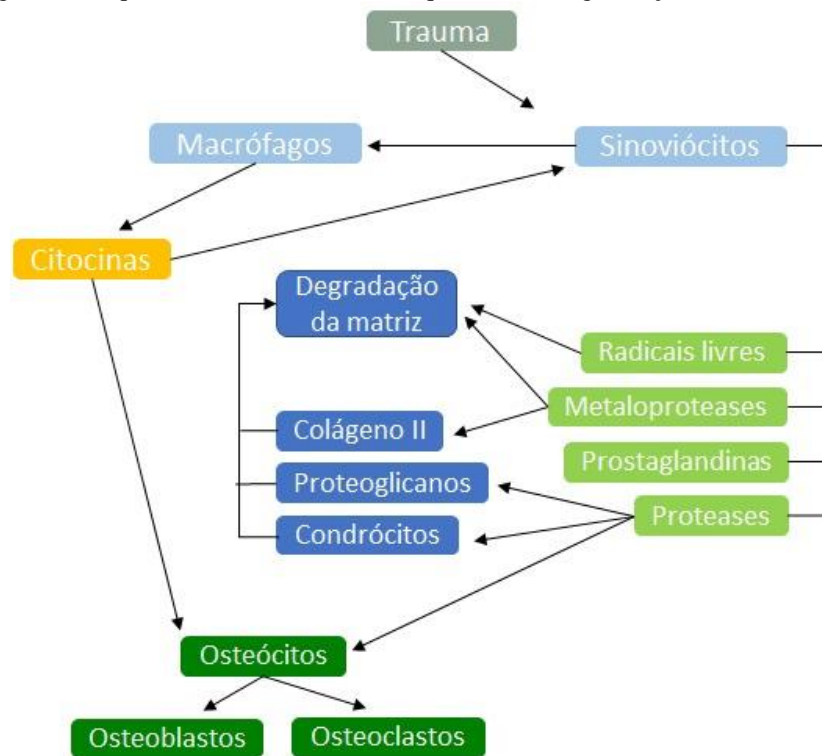
Existem vários estímulos nos equinos que podem levar a doença articular, como trauma, problemas de aprumos, idade do animal, infecções, fraturas, desmíte, sinovites, capsulites e entre outras (SOUZA, 2016). Todos os estímulos irão cursar com processo degenerativo articular, também chamado osteoartrite (OA), definida como o grupo de doenças que podem ter diversas etiologias, mas que apresentam resultados biológicos, morfológicos e clínicos semelhantes, o processo que envolve toda a articulação e que leva a degeneração da cartilagem articular (BRANDT; DIEPPE; RADIN, 2008). Osteoartrite pode ser considerado um processo espontâneo nos cavalos, devido ao seu aparato locomotor, peso, atividade praticada e entre outros (MCILWRAITH; FRISBIE; KAWCAK, 2012).

Após a perda da homeostase articular, os macrófagos presentes na articulação iniciam a liberação de citocinas (IL-1, TGF α , IL-6), que irão estimular os sinoviócitos a produzirem mais macrófagos (tipo A) e líquido sinovial, levando a efusão articular. As citocinas ao receberem estímulo agem sobre 3 estruturas: sinoviócitos, condrócitos e osteócitos. A ação sobre os sinoviócitos estimula a produção de enzimas de degradação como proteases e metaloproteinases. Já quando agem nos condrócitos dificultam a produção de matriz cartilaginosa. A atividade sobre os osteócitos estimula tanto a formação quanto a lise óssea (figura 1) (MCILWRAITH, 2020).

As proteases geram sinais inflamatórios, causando dor no local lesado. Além disso, tem ação direta sobre os condrócitos e os proteoglicanos (principalmente molécula de agregano), alterando a síntese da cartilagem. Elas também agem sobre os osteócitos fazendo a liberação de osteoclastos e osteoblastos, realizando formação óssea desorganizada juntamente com as citocinas (MCILWRAITH, 2020).

As principais metaloproteases são as collagenases e estromelinas. As collagenases agem sobre o colágeno tipo II presente na cartilagem articular causando instabilidade. Já as estromelinas ao se tornarem ativas degradam a matriz da cartilagem diretamente (MCILWRAITH, 2020). Os radicais livres agem degradando a matriz da cartilagem articular, desta forma em ação conjunta com os demais agentes leva ao processo de degeneração articular (MCILWRAITH, 2020).

Figura 3 - Esquema resumido dos fatores que levam a degeneração articular.



Fonte: Próprio autor.

4.4 Diagnóstico

A clínica de lesões articulares é variável, podendo apresentar efusão sinovial, edema de tecidos moles, resposta a flexão articular e claudicação. O diagnóstico complementar mais comum utilizado na rotina do médico veterinário de equinos para lesões articulares é a radiologia acompanhada da clínica do animal. No exame radiográfico podem ser observados cistos, lise, osteófitos, fragmento osteocondral (BARRETT; ACUTT, 2020). Outros diagnósticos por imagem podem e devem ser utilizados quando possível para a observação de lesões articulares como ressonância magnética e tomografia computadorizada (SCHRAMME; SEGARD-WEISSE, 2020; SPRIET, 2020).

4.5 PRP no tratamento de lesões articulares

O estímulo dos condrócitos equinos com fatores de crescimento *in vitro* mostrou aumentar consideravelmente o número de novos condrócitos, após a estimulação com TGF β 1 (FORTIER; et al., 1997). O primeiro estudo *in vivo*, de estímulo dos condrócitos foi realizado por Carmona et al., (2007), que realizaram 3 aplicações de plasma rico em plaquetas em 4 equinos apresentando sinais radiográficos de osteoartrite. Os mesmos foram acompanhados por 1 ano após aplicação, curiosamente, os parâmetros sinoviais retornaram aos valores normais e os efeitos analgésicos que atenuam a inflamação foram observados. Entretanto a desvantagem do estudo é que o número de pacientes foi baixo.

Kon et al., (2010), aplicaram PRP em 91 pacientes humanos, em 115 articulações femorotibiopatelares (joelho) com diversos graus de osteoartrite, os pacientes foram acompanhados durante 1 ano, os resultados mostraram que o PRP possui capacidade de redução da inflamação, conseqüentemente a degeneração articular e estimulam a articulação principalmente em osteoartrite na fase inicial. Sun et al., (2010) provocaram lesões articulares em coelhos e avaliaram o efeito dos fatores de crescimento oriundos das plaquetas, e mostraram que o PRP tem capacidade de estimular a matriz extracelular e os condrócitos na recuperação da cartilagem articular.

Fortier et al., (2011), mostraram que TGF- β , principal fator de crescimento relacionado com o plasma rico em plaquetas na cartilagem estimula a síntese de matriz extracelular e diminui a atividade da IL-1 e das metaloproteinases, no líquido sinovial aumenta a proliferação e fibrose além da quimiotaxia dos leucócitos inflamatórios e atua nas células pericursora aumenta a produção de matriz extra celular diminui a expressão de colágeno tipo I.

Yamada et al., (2012), aplicaram plasma rico em plaquetas em lesões de cartilagem induzidas em equinos, provocou lesão na cartilagem da tróclea medial do fêmur dos dois membros pélvicos de 4 animais, após 30 dias as oito articulações receberam tratamento, 2 animais receberam PRP intra articular e 2 animais receberam solução fisiológica, o acompanhamento aconteceu até o dia 150 após aplicação. Os resultados mostram que os animais tratados apresentaram melhor aspecto histopatológico e histoquímico quando comparado com o grupo controle, tornando essa terapia promissora.

Os efeitos antimicrobianos do PRP já foram relatados na medicina (YEAMAN; BAYER, 1999). Aktan et al. (2013), mostraram que as plaquetas tem a capacidade de inibir o crescimento de E. Coli quando ativadas com trombina bovina ou sem ativação. Gilberte et al., 2020 avaliaram o efeito do PRP em líquidos sinoviais contaminados com *Staphylococcus*

aureus, os resultados mostram que PRP teve efeito maior que amicacina (antibiótico) na redução das colônias bacterianas.

Yamada et al., (2016), sugeriu a utilização de PRP como estrutura formando arcabouço para aplicação de células tronco mesenquimais e a sobrevivência da mesma em tecido com lesões de cartilagem, o PRP foi aplicado na lesão cartilaginosa e possibilitou que as células tronco mesenquimais se desenvolvessem internamente desempenhando todo o seu papel com fatores de crescimento.

Smith et al., (2019), utilizaram 10 animais, 5 apresentavam evidências radiográficas de osteoartrite e 5 não apresentavam evidências radiográficas e sem anormalidades clínicas, esses foram chamados de grupo controle. Os animais foram infiltrados com plasma rico em plaquetas e o líquido sinovial e a clínica dos animais foram acompanhadas por 56 dias após a aplicação, a escolha do protocolo de PRP levou em conta estudos anteriores. Os resultados apontaram aumento de TGF- β e PDGF-BB, concluindo que a preparação na qual se sabe a composição e se atesta qualidade pode ser utilizada em equinos.

5 TENDÕES E LIGAMENTOS

5.1 Definição

Tendões e ligamentos são tecidos moles conectivos que fazem parte do sistema esquelético, a distinção entre os dois é basicamente funcional, suas composições levam as mesmas microestruturas adaptadas para funções diferentes (RUMIAN; WALLACE;; BIRCH, 2007). Enquanto tendões realizam a união entre músculos e ossos, ligamentos unem ossos com outros ossos, em termos biomecânicos os tendões participam dos movimentos e sustentação articular e os ligamentos realizam a sustentação dos ossos e articulações (DAVIES; PILLINER, 2018). Os tendões permitem a transferência passiva de forças geradas pelos músculos para seu ponto de inserção ósseo, provocando o movimento, já os ligamentos permitem as movimentações das articulações sem que os ossos saiam do lugar (SMITH, 2003).

Visto que os tendões e ligamentos nos equinos estão concentrados em maior parte nas extremidades distais dos membros, essas estruturas recebem alta carga de peso e por isso possuem capacidade elástica para armazenamento e transferência de energia para músculos e ossos, minimizando a força requerida para novo movimento e absorvendo impacto (ALEXANDER, 1991; SMITH, 2003).

5.2 Estrutura

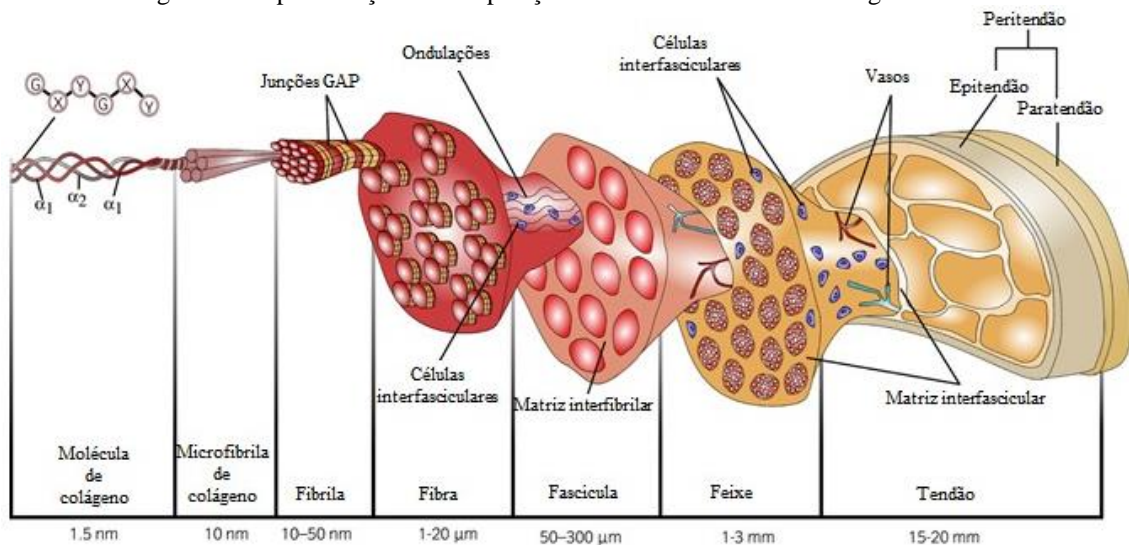
Tendões e ligamentos são classificados histologicamente como tecido regular denso, o que faz com que as fibras estejam dispostas na mesma direção paralelamente (MESCHER, 2018). Ambos apresentam composição semelhante: água (50-60% nos tendões e 60-70% nos ligamentos) e sólidos (colágeno, 70-80% da parte sólida dos tendões e mais de 80% nos ligamentos, proteoglicanos, elastina, glicoproteínas e outras proteínas formam o restante das partículas presentes), a composição pode variar de acordo com a função e localidade (MIENALTOWSKI; BIRK, 2014).

Os tenócitos são as células produtoras de colágeno, eles estão espalhados em meio as fibras de colágeno na matriz extracelular e podem apresentar três tipos (tipo I, II e III) de acordo com a morfologia nuclear e a localização nos equinos (STANLEY et al., 2008). Os tenócitos tipo I apresentam núcleos finos e fusiformes, sendo comumente encontrados em equinos senis, os tipo II exibem núcleo oblongo ou arredondado, presentes em maior número nos equinos jovens e ligamentos, e já os tipo III exibem núcleo arredondado com nucléolo visível e estão dispostos em áreas que recebem muita carga como áreas de inserção (SMITH, 2003). Os tenócitos são interligados através de junções comunicante (GAP), as mesmas realizam a troca

de pequenas substâncias formando os canais conhecidos como conexinas, com isso permitem trabalho em conjunto de todos os tenócitos de um tendão ou ligamento de acordo com a necessidade (STANLEY et al., 2007).

Os tendões e ligamentos são organizados hierarquicamente, as fibras de colágeno são agrupadas em subunidades (Figura 4) de forma crescente adicionado ao tecido conjuntivo, vasos e nervos, e a junção de todas dará origem ao tendão ou ligamento (EURELL; SICKLE, 2006).

Figura 4 - Representação da composição das estruturas tendíneas e ligamentares.



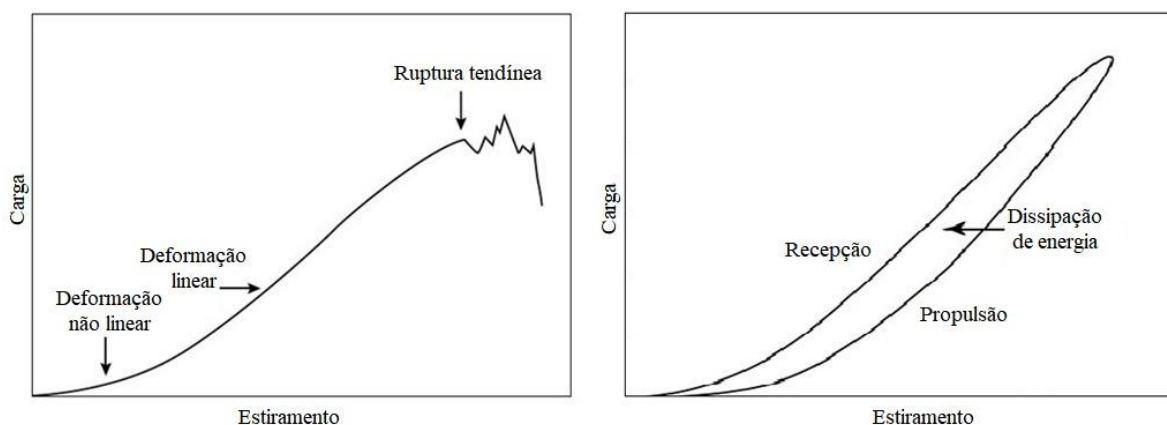
Fonte: Adaptado de O'Brien et. al [(2021)].

Os tipos de colágeno encontrados em tendões e ligamentos são de forma predominante os de tipo I (mais de 95% em animais jovens), o tipo II são encontrados em pequena quantidade em locais de inserção e o tipo III encontrado no endotendão e no tecido cicatricial, aumentando conforme a idade do animal (GOODRICH, 2020). As fibras de colágeno são formadas a partir de três moléculas de pró colágeno dando origem a uma tripla hélice helicoidal (BIRCH et al., 2014). Quando observado ao nível microscópico as fibras de colágeno apresentam aspecto ondulado (*crimp*) (Figura 2), que permitem a viscoelasticidade, e podem ocorrer variações de acordo com o tipo, região e idade nos tendões e ligamentos (ZUSKOV et al., 2020).

Os tendões e ligamentos tem a biomecânica representada em muitos estudos através da curva de pressão e estiramento (GOODSHIP; BIRCH; WILSON, 1994; JANSEN; SAVELBERG, 1994). As curvas apresentadas na figura 3 mostram quatro fases a medida que a tensão aumenta: fase 1 o colágeno desenrola as fibras tripla hélice (ondulações) realizando deformação não linear; fase 2, também chamada de deformação linear, os tendões se esticam mas mantém a conformação através do estiramento da elastina presente, causando micro danos;

fase 3 momento de estiramento máximo da fibra, podendo ter rompimento parcial; fase 4 rompimento da fibra (Figura 5) (BIRCH et al., 2014). A fase que compreende entre a recepção do membro e a propulsão do membro é denominada histerese, nesse momento ocorre aumento do estiramento da fibra tendínea e ligamentar a medida que a carga aumenta. Quando ocorre em sequência/repetidamente pode gerar perda de calor e ocasionar tendinite (SALAVATI; SMITH; DUDHIA, 2014).

Figura 5 - Curva de pressão-estiramento e histerese tendínea e ligamentar em equinos durante momentos de estresse.



Fonte: Adaptado Goodship et. al [(1994)]

5.3 Lesões tendíneas e ligamentares

Três tipos de lesões tendíneas e ligamentares podem acontecer: lesões por tensão excessiva (mais comum), por ruptura e lesão percutânea (laceração) (GOODRICH, 2020). O local mais comum de lesões tendíneas e ligamentares acontece no aspecto palmar e plantar dos membros torácicos e pélvicos, por essas regiões estarem mais expostas e receberem muito impacto (SMITH, 2008).

A lesão por excesso de tensão leva a uma sobrecarga e conseqüentemente a degeneração que pode ser por excesso de tensão repetida levando a micro danos, hipertermia (histerese) e déficit vascular, essas mudanças mínimas aumentam a chance de lesão (O'BRIEN; MARR; THORPE, 2021). De acordo com idade do animal, de forma progressiva, ocorre diminuição nas ondulações (*crimps*) de colágeno, diminuição das junções comunicantes (GAP) entre os tenócitos e os genes reguladores da matriz, todas essas mudanças fazem com que o animal com mais idade tenha maior chance de ser acometido por lesões (O'BRIEN; MARR; THORPE, 2021; RIBITSCH et al., 2020).

Micro danos levam ao processo inflamatório com alta expressão de enzimas e citocinas degradantes de matriz como interleucina-1 (IL-1 α e β), fatores de necrose tumoral α , metaloproteinases (MMPs), desintegrina e metaloproteinases com trombospodina modificada (ADAMTS), que são capazes de atuar mesmo quando o processo inflamatório já está controlado (DEL BUONO et al., 2013; GAIDA et al., 2016). Após o reparo e o controle da fase inflamatória (semanas após o início da lesão), os fibroblastos começam a depositar colágeno tipo III fazendo a recuperação da função de forma parcial e possibilitando a migração de células para o local lesado formando maior adesão tecidual (DAKIN et al., 2011).

Depois de meses à anos a última fase denominada remodelação pode acontecer: a transformação do colágeno tipo III (menos elástico) em colágeno tipo I (cicatricial) (NICHOLS; BEST; LOISELLE, 2019). O novo tecido cicatricial apresenta diferenças do tecido original encontrado antes da lesão, ele possui propriedades inferiores, como menor elasticidade e com isso animais já lesionados tem maiores chances de sofrer nova lesão (TANG et al., 2014).

5.4 Diagnóstico

O diagnóstico padrão de lesões tendíneas e ligamentares é a clínica aliada a um diagnóstico complementar, comumente a ultrassonografia (GOODRICH, 2020). Os ligamentos em situação normal aparecem como estruturas ecogênicas com as margens bem definidas. Mudanças de tamanho, forma, arquitetura, alinhamento e aumento de efusões em regiões que apresentam bainhas e bursas tendíneas podem ser compatíveis com lesões (REDDING, 2020).

Outras formas de diagnóstico como radiografia contrastada, ressonância magnética, tomografia e cintilografia podem ser utilizadas para claudicações que não apresentam evidências tendíneas e ligamentares nítidas no ultrassom (BARRETT; ACUTT, 2020; SCHRAMME; SEGARD-WEISSE, 2020; SELBERG; ACUTT; VALDÉS-MARTÍNEZ, 2020; SPRIET, 2020).

5.5 PRP no tratamento de lesões tendíneas e ligamentares

Os fatores de crescimento presentes nas plaquetas TGF- β , PDGF, FGF, VEGF, IGF-1 e EGF se mostraram capazes de estimular a mitogênese de tenócitos e consequentemente sintetização de matriz como colágeno I e III *in vitro* (KLEIN et al., 2002; MOLLOY; WANG; MURRELL, 2003). Os fatores de crescimento agem sinergicamente acelerando a infiltração de neutrófilos e macrófagos, angiogênese, fibroplasia, deposição de matriz e reepitelização (WERNER; GROSE, 2003). Outros estudos *in vitro* mostram capacidade em aumentar a

expressão de genes reguladores da produção de matriz celular dos tendões e ligamentos sem o aumento de mediadores inflamatórios, mostrando capacidade anti-inflamatória aliada ao anabolismo celular (SCHNABEL et al., 2007, 2008).

Arguelles et al., (2009) avaliaram o tempo de recuperação de cavalos atletas lesionados com diversos tipos de lesões, tendinite aguda de TFDS, desmíte crônica da porção proximal e do corpo do ligamento suspensor do boleto (LS) e todos os cavalos voltaram a atividade antes da metade do tempo previsto de recuperação. Waselau et al., (2008), determinaram o tempo de retorno de 9 cavalos atletas da raça Standardbred de corrida, modalidade trote, apresentando desmíte de ligamento suspensório do boleto na porção média. Após uma aplicação de PRP intralesional guiado por ultrassonografia e protocolo de atividade padronizado para todos durante 180 dias, os cavalos voltaram a correr com a média de 12 semanas pós infiltração.

A realização de estudos com grupo controle é imprescindível, nesse sentido, Bosch et al., (2010), realizaram lesões cirúrgicas idênticas no tendão flexor superficial de 6 equinos hípidos em ambos os membros, após 7 dias aplicou PRP intralesional guiado por ultrassonografia em um membro e placebo no membro contralateral. Após 24 semanas os animais foram eutanasiados e os tecidos analisados. A quantidade de células importantes na formação de tecido cicatricial foi mais elevada no grupo que recebeu PRP. Outro estudo parecido demonstrou que o plasma rico em plaquetas reduz a área de tendinite induzida quando se compara com o lado contralateral (MAIA et al., 2009).

A utilização de plasma rico em plaquetas com quantidade elevada de plaquetas e baixa quantidade de leucócitos (células brancas) tem demonstrado menor capacidade pró inflamatória e menor capacidade de aumentar células formadoras e reguladoras de colágeno nos tendões e ligamentos, quando comparado com PRP que apresenta médio número das plaquetas e presença de leucócitos (BOSWELL et al., 2014; MCCARREL; MINAS; FORTIER, 2012).

Geburek et al., (2016), comparou 20 animais, todos apresentavam lesões no TFDS, 10 animais foram tratados com PRP intralesional guiado por ultrassonografia e 10 animais foram utilizados como grupo controle. Após 12 meses 80% dos animais tratados com PRP retornaram ao alto nível de performance, contra 50% dos animais participantes do grupo controle. Após 24 meses 60% dos tratados com PRP retornaram a performance contra 50% do grupo controle, mostrando a eficácia das terapias intralesionais com plasma rico em plaquetas.

Terapias conjuntas ao plasma rico em plaquetas como protocolos de reabilitação de exercícios e *shockwave* extracorporeal podem auxiliar em aumento dos fatores de crescimento pelas plaquetas (SEABAUGH; THORESEN; GIGUÈRE, 2017).

6 CONCLUSÃO

Os estudos dos últimos anos mostram aumento na busca por terapias autólogas no tratamento de lesões de tecido mole e ósseo. O plasma rico em plaquetas tem se mostrado terapia capaz de fornecer fatores de crescimento importantes no incentivo ao aumento de células com capacidade fibroblástica como condrócitos e tenócitos.

Existem muitos protocolos de obtenção de PRP atualmente, a escolha do protocolo ideal de acordo com a doença e a região lesada deve ser realizada. O PRP é terapia promissora, pois além de se mostrar eficiente nos estudos, possui valor de obtenção muito menor quando comparada com outras terapias autólogas.

A utilização de PRP intralesional para doenças tendíneas e ligamentares já faz parte da rotina do médico veterinário de equinos. A utilização de PRP em lesões articulares se mostra promissora, e comparativamente, a utilização desta com a utilização em processo degenerativo em humanos estão sendo promissora, entretando ainda são necessários estudos com número amostral de pacientes elevado em equinos para que seu uso seja efetivado. Os estudos até o momento demonstram eficácia na reparação de danos de cartilagem articular.

7 REFERÊNCIAS

AKTAN, Í.; DUNKEL, B.; CUNNINGHAM, F. M. Equine platelets inhibit *E. coli* growth and can be activated by bacterial lipopolysaccharide and lipoteichoic acid although superoxide anion production does not occur and platelet activation is not associated with enhanced production by neutrophils. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 152, n. 3–4, p. 209–217, 2013.

ALEXANDER, R. M. Energy-saving mechanisms in walking and running. **The Journal of experimental biology**, v. 160, p. 55–69, 1991.

ÁLVAREZ, M. E.; GIRALDO, C. E.; CARMONA, J. U. Monitoring bacterial contamination in equine platelet concentrates obtained by the tube method in a clean laboratory environment under three different technical conditions. **Equine Veterinary Journal**, v. 42, n. 1, p. 63–67, 2010.

ANITUA, E. et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 91, n. 1, p. 4–15, 2004.

ARGÜELLES, D. et al. Evaluation of single and double centrifugation tube methods for concentrating equine platelets. **Research in Veterinary Science**, v. 81, n. 2, p. 237–245, 2006.

BARRETT, M.; ACUTT, E. Radiography. In: BAXTER, G. M. (Ed.). . **Adams and Stashak's lameness in horses**. 7. ed. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2020. p. 189–300.

BIRCH, H. L. et al. Tendon and ligament physiology. In: HINCHCLIFF, K. W.; KANEPS, A. J.; GEOR, R. J. (Eds.). . **Equine Sports Medicine and Surgery**. 2. ed. St Louis, USA: Elsevier Ltd., 2014. p. 167–188.

BOSCH, G. et al. Effects of platelet-rich plasma on the quality of repair of mechanically induced core lesions in equine superficial digital flexor tendons: A placebo-controlled experimental study. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 28, n. 2, p. 211–217, 2010.

BOSCH, G. et al. The effect of platelet-rich plasma on the neovascularization of surgically created equine superficial digital flexor tendon lesions. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 21, n. 4, p. 554–561, 2011.

BOSWELL, S. G. et al. Platelet-rich plasma: A milieu of bioactive factors. **Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery**, v. 28, n. 3, p. 429–439, 2012.

BOSWELL, S. G. et al. Increasing platelet concentrations in leukocyte-reduced platelet-rich plasma decrease collagen gene synthesis in tendons. **American Journal of Sports Medicine**, v. 42, n. 1, p. 42–49, 2014.

BOUDREAUX, M. K.; EBBE, S. Comparison of platelet number, mean platelet volume and platelet mass in five mammalian species. **Comparative Haematology International**, v. 8, n. 1, p. 16–20, 1998.

BOZORGMANESH, R.; SUTTON-BURGESS, J. W.; TABLIN, F. Comparison of equine platelet function and survival in whole blood collected in acid-citrate-dextrose solution or citrate-phosphate-dextrose-adenine solution. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 46, n. 2, p. 262–268, 2017.

BRANDT, K. D.; DIEPPE, P.; RADIN, E. L. Etiopathogenesis of Osteoarthritis. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 34, n. 3, p. 531–559, 2008.

BUTLER, R. J. et al. The Effect of a Subject-Specific Amount of Lateral Wedge on Knee. **Journal of Orthopaedic Research September**, v. 25, n. June, p. 1121–1127, 2007.

CAR, B. D. The Hematopoietic System. In: WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. (Eds.). . **Schalm's Veterinary Hematology**. 6. ed. Iowa, USA: Blackwell Publishing Ltd, 2010. p. 27–35.

CARMONA, J. U. et al. Autologous Platelet Concentrates as a Treatment of Horses with Osteoarthritis: A Preliminary Pilot Clinical Study. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 27, n. 4, p. 167–170, 2007.

CARMONA, J. U.; PRADES, M.; ARGUELLES, D. Autologous platelet concentrates as a treatment for soft tissue musculoskeletal lesions in horses. **Archivos de Medicina Veterinaria**, v. 41, n. 1, p. 77–82, 2009.

CARTER, C. A. et al. Platelet-rich plasma gel promotes differentiation and regeneration during equine wound healing. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 74, n. 3, p. 244–255, 2003.

CHEN, Y.; YUAN, Y.; LI, W. Sorting machineries: How platelet-dense granules differ from α -granules. **Bioscience Reports**, v. 38, n. 5, 2018.

CONCEIÇÃO, M. L. et al. Plasma rico em plaquetas: Estudo comparativo entre a dupla centrifugação e o filtro E-PET (Equine Platelet Enhancement Therapy). **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 37, n. 3, p. 215–220, 2017.

DAKIN, S. G. et al. The relationship between in vivo limb and in vitro tendon mechanics after injury: A potential novel clinical tool for monitoring tendon repair. **Equine Veterinary Journal**, v. 43, n. 4, p. 418–423, 2011.

DAVIES, Z.; PILLINER, S. Equine Support and Movement. In: DAVIEX, Z.; PILLINER, S. (Eds.). . **Equine Science**. 3. ed. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2018. p. 59–102.

DAVIEX, Z.; PILINER, S. The circulatory system. In: DAVIES, Z. (Ed.). . **Equine Science**. 3. ed. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2018. p. 169–198.

DE SOUZA, M. V. BRAZILIAN ARCHIVES OF BIOLOGY AND TECHNOLOGY Osteoarthritis in horses-Part 1: relationship between clinical and radiographic examination for the diagnosis. v. 59, n. December, p. 1–9, 2016.

DEL BUONO, A. et al. Metalloproteases and tendinopathy. **Muscles, Ligaments and Tendons Journal**, v. 3, n. 1, p. 51–57, 2013.

DEROSSO, R. et al. Effects of platelet-rich plasma gel on skin healing in surgical wound in horses. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 24, n. 4, p. 276–281, 2009.

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

EDWARDS, E. H. **The Horse Eccyclopedia**. 1. ed. London, UK: DK Publishing, 2016.

EURELL, J. A.; SICKLE, D. C. VAN. Connective and Supportive Tissues. In: EURELL, J. A.; FRAPPIER, B. L. (Eds.). . **Dellmann's Textbook of Veterinary Histology**. 6. ed. Iowa, USA: Blackwell Publishing Ltd, 2006. p. 31–60.

FAILS, A. D.; MAGEE, C. Joints. In: FAILS, A. D.; MAGEE, C. (Eds.). . **Anatomy and physiology of farm animals**. 8. ed. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2018. p. 101–120.

FILARDO, G. et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, v. 19, n. 4, p. 528–535, 2011.

FONTENOT, R. L. et al. Simple tube centrifugation for processing platelet-rich plasma in the horse. **Canadian Veterinary Journal**, v. 53, n. 12, p. 1266–1272, 2012.

FORTIER, L. A. et al. Altered biological activity of equine chondrocytes cultured in a three-dimensional fibrin matrix and supplemented with transforming growth factor beta-1. **Am J Vet Res**, v. 58, n. 1, p. 66–70, 1997.

FORTIER, L. A. et al. The role of growth factors in cartilage repair. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 469, n. 10, p. 2706–2715, 2011.

FOSTER, T. E. et al. Platelet-rich plasma: From basic science to clinical applications. **American Journal of Sports Medicine**, v. 37, n. 11, p. 2259–2272, 2009.

GAIDA, J. E. et al. A pilot study on biomarkers for tendinopathy: Lower levels of serum TNF- α and other cytokines in females but not males with Achilles tendinopathy. **BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation**, v. 8, n. 1, p. 1–10, 2016.

GEBUREK, F. et al. Effect of intralesional platelet-rich plasma (PRP) treatment on clinical and ultrasonographic parameters in equine naturally occurring superficial digital flexor tendinopathies - a randomized prospective controlled clinical trial. **BMC Veterinary Research**, v. 12, n. 1, p. 1–16, 2016.

GEORGE, J. N. Platelets. v. 355, p. 1531–1539, 2000.

GILBERTIE, J. M. et al. Platelet-rich plasma lysate displays antibiofilm properties and restores antimicrobial activity against synovial fluid biofilms in vitro. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 38, n. 6, p. 1365–1374, 2020.

GIRALDO, C. E. et al. Effects of the breed, sex and age on cellular content and growth factor release from equine pure-platelet rich plasma and pure-platelet rich gel. **BMC Veterinary Research**, v. 9, 2013.

GONSHOR, A. Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: background and process. **The International journal of periodontics & restorative dentistry**, v. 22, n. 6, p. 547–557, 2002.

GOODRICH, L. R. Tendon and ligament injuries and disease. In: BAXTER, G. M. (Ed.). **Adams and Stashak's lameness in horses**. 7. ed. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2020. p. 849–859.

GOODSHIP, A. E.; BIRCH, H. L.; WILSON, A. M. The pathobiology and repair of tendon and ligament injury. In: **The Veterinary clinics of North America. Equine practice**. [s.l: s.n.]. v. 10p. 323–349.

GRONDIN, T. M.; DEWITT, S. F. Normal Hematology of the Horse and Donkey. In: WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. (Eds.). **Schalm's veterinary hematology**. 6. ed. Iowa, USA: Blackwell Publishing Ltd, 2010. p. 821–828.

HESSEL, L. N. et al. Equine autologous platelet concentrates : A comparative study between different available systems. **Equine Veterinary Journal**, p. 1–7, 2014.

IWANAGA, T. et al. **Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint** **Archives of Histology and Cytology**, 2000.

JANSEN, M. O.; SAVELBERG, H. H. C. M. Stress and strain of equine tendons of the forelimb at failure. **Equine Veterinary Journal**, v. 26, n. 17 S, p. 57–60, 1994.

KANEKO, C. S. O. G. A. A. J. E. S. ;J. J. Erythrocyte Structure and Function. In: WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. (Eds.). **Schalm's Veterinary Hematology**. 6. ed. Iowa, USA: Blackwell Publishing Ltd, 2010. p. 123–130.

KAWCAK, C. E. et al. Clinical effects of exercise on subchondral bone of carpal and metacarpophalangeal joints in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61, n.

10, p. 1252–1258, 2000.

KISIDAY, J. D. et al. Effects of Platelet-Rich Plasma Composition on Anabolic and Catabolic Activities in Equine Cartilage and Meniscal Explants. **Cartilage**, v. 3, n. 3, p. 245–254, 2012.

KLEIN, M. B. et al. Flexor tendon healing in vitro: Effects of TGF- β on tendon cell collagen production. **Journal of Hand Surgery**, v. 27, n. 4, p. 615–620, 2002.

KON, E. et al. Platelet-rich plasma: Intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, v. 18, n. 4, p. 472–479, 2010.

LANOVAZ, J. L.; CLAYTON, H. M.; WATSON, L. G. In Vitro attenuation of impact shock in equine digits. **Health (San Francisco)**, v. 26, p. 96–102, 1998.

LARSON, E. **Sidelined: 4 Common Injuries in Western Performance Horses**. Disponível em: <<https://thehorse.com/177244/sidelined-4-common-injuries-in-western-performance-horses/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

LESHAW, M. **Regenerative Therapy Options for Horses With Osteoarthritis**. Disponível em: <<https://thehorse.com/189071/regenerative-therapy-options-for-horses-with-osteoarthritis>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

LIEBICH, H.-G. Blood and haemopoiesis (sanguis et haemocytogenesis). In: KUPLIEC, C. (Ed.). **Veterinary Histology of Domestic Mammals and Birds**. 5. ed. Sheffield, UK: 5M Publishing Ltd, 2019. p. 134–145.

LIEBICH, H.-G.; FORSTENPOINTNER, G.; KÖNIG, H. E. Introduction and general anatomy. In: KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H.-G. (Eds.). **Veterinary Anatomy of Domestic Animals**. 7. ed. Stuttgart, Germany: Thieme, 2020. p. 21–69.

MAIA, L. et al. Plasma rico em plaquetas no tratamento de tendinite induzida em eqüinos: Avaliação ultra-sonográfica. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 3, p. 241–245, 2009.

MARLOVITS, S. et al. A new simplified technique for producing platelet-rich plasma: A short technical note. **European Spine Journal**, v. 13, n. SUPPL. 1, p. 102–106, 2004.

MARX, R. E. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP ? What is PRP ? What is PRP in Relation to Recombinant Growth Factors ? **Implant Dentistry**, v. 10, n. 4, p. 225–228, 2001.

MCCARREL, T. M.; MINAS, T.; FORTIER, L. A. Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy. **Journal of Bone and Joint Surgery - Series A**, v. 94, n. 19, p. e143(1), 2012.

MCILWRAITH, C. W. Joint Injuries and Disease and Osteoarthritis. In: BAXTER, G. M. (Ed.). . **Adams and Stashak's lameness in horses**. 7. ed. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2020. p. 801–819.

MCILWRAITH, C. W.; FRISBIE, D. D.; KAWCAK, C. E. The horse as a model of naturally occurring osteoarthritis. **Bone & Joint Research**, v. 1, n. 11, p. 297–309, 2012.

MCLELLAN, J.; PLEVIN, S. Does it matter which platelet-rich plasma we use? **Equine Veterinary Education**, v. 23, n. 2, p. 101–104, 2011.

MESCHER, A. L. Bones. In: MESCHER, A. L. (Ed.). . **Junqueira's Basic Histology**. 15. ed. Indiana, USA: McGraw-Hill Education, 2018a. p. 138–160.

MESCHER, A. L. Types of Connective Tissue. In: MESCHER, A. L. (Ed.). . **Junqueira's Basic Histology**. 15. ed. USA: McGraw-Hill Education, 2018b. p. 96–121.

MESSICK, J. Blood and bone marrow. In: JO ANN, EURELL; BRIAN L., F. (Ed.). . **Dellmann's Textbook of Veterinary Histology**. 6. ed. Iowa, USA: Blackwell Publishing Ltd, 2006. p. 61–78.

MIENALTOWSKI, M. J.; BIRK, D. E. Structure, physiology, and biochemistry of collagens. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 802, p. 5–29, 2014.

MILANO, G. et al. The effect of platelet rich plasma combined with microfractures on the treatment of chondral defects: An experimental study in a sheep model. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 18, n. 7, p. 971–980, 2010.

MOLLOY, T.; WANG, Y.; MURRELL, G. A. C. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. **Sports Medicine**, v. 33, n. 5, p. 381–394, 2003.

NICHOLS, A. E. C.; BEST, K. T.; LOISELLE, A. E. The cellular basis of fibrotic tendon healing: challenges and opportunities. **Translational Research**, v. 209, p. 156–168, 2019.

O'BRIEN, C.; MARR, N.; THORPE, C. Microdamage in the equine superficial digital flexor tendon. **Equine Veterinary Journal**, v. 53, n. 3, p. 417–430, 2021.

ORLOWSKY, E. W.; KRAUS, V. B. The role of innate immunity in osteoarthritis: When our first line of defense goes on the offensive. **Journal of Rheumatology**, v. 42, n. 3, p. 363–371, 2015.

OVERMANN, J. Leukocytes. In: PUSTERLA, N.; HIGGINS, J. (Eds.). . **Interpretation of Equine Laboratory Diagnostics**. 1. ed. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2018. p. 119–128.

PIETRZAK, W. S.; EPPLEY, B. L. Platelet rich plasma: Biology and new technology. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 16, n. 6, p. 1043–1054, 2005.

REDDING, W. R. Ultrasound. In: BAXTER, G. M. (Ed.). . **Adams and Stashak's lameness in horses**. 7. ed. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2020. p. 301–341.

REECE, W. O. The Composition and Functions of Blood. In: REECE, W. O. et al. (Eds.). . **Dukes' physiology of domestic animals**. 13. ed. Iowa, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2015. p. 114–135.

REECE, W. O.; ROWE, E. W. Bones, Joints and Synovial Fluid. In: REECE, W. O.; ROWE, E. W. (Eds.). . **Functional Anatomy and Physiology of Domestic Animals**. 5. ed. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2018. p. 171–197.

RIBITSCH, I. et al. Age-related changes of tendon fibril micro-morphology and gene expression. **Journal of Anatomy**, v. 236, n. 4, p. 688–700, 2020.

RIZVANOV, A. A.; KOVAC, M.; RUTLAND, C. S. Advancing modern equine medicine using gene therapy. **Equine Veterinary Education**, v. 30, n. 10, p. 516–517, 2018.

RUMIAN, A. P. ; WALLACE, A. L.; BIRCH, H. L. . Tendons and Ligaments Are Anatomically Distinct But Overlap in Molecular and Morphological Features—A Comparative Study in an Ovine Model. **Journal of Orthopaedic Research September**, v. 25, n. June, p. 1121–1127, 2007.

SALAVATI, M.; SMITH, R. K.; DUDHIA, J. Hyperthermia induced stress proteins in equine superficial digital flexor tendon. **British Journal of Sports Medicine**, v. 48, n. 2, p. 59, 2014.

SCHNABEL, L. V. et al. Platelet Rich Plasma (PRP) Enhances Anabolic Gene Expression Patterns in Flexor Digitorum Superficialis Tendons. **Journal of Orthopaedic Research September**, v. 25, n. June, p. 230–240, 2007.

SCHNABEL, L. V. et al. Effects of platelet rich plasma and acellular bone marrow on gene expression patterns and DNA content of equine suspensory ligament explant cultures. **Equine Veterinary Journal**, v. 40, n. 3, p. 260–265, 2008.

SCHRAMME, M.; SEGARD-WEISSE, E. Magnetic Resonance Imaging. In: BAXTER, G. M. (Ed.). . **Adams and Stashak's lameness in horses**. 7. ed. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2020. p. 387–430.

SEABAUGH, K. A.; THORESEN, M.; GIGUÈRE, S. Extracorporeal shockwave therapy increases growth factor release from equine platelet-rich plasma in vitro. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 4, n. DEC, p. 1–6, 2017.

SELBERG, K.; ACUTT, E.; VALDÉS-MARTÍNEZ, A. Nuclear medicine/Scintigraphy. In: BAXTER, G. M. (Ed.). . **Adams and Stashak's lameness in horses**. 7. ed. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2020. p. 342–375.

SHARKEY, L. C.; HILL, S. A. Structure of Bone Marrow. In: SATALOFF, R. T.; JOHNS, M. M.; KOST, K. M. (Eds.). . **Schalm's Veterinary Hematology**. 6. ed. Iowa, USA: Blackwell Publishing Ltd, 2010. p. 8–13.

SINGH, B. Some Basic Facts and Concepts. In: SINGH, B. (Ed.). . **Dyce, Sack and Wensing's Textbook of Veterinary Anatomy**. 5. ed. St Louis, USA: Elsevier Inc., 2018. p. 25–69.

SMANIK, L. E.; GOODRICH, L. R. Intrasynovial. In: BAXTER, G. M. (Ed.). . **Adams and Stashak's lameness in horses**. 7. ed. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2020. p. 886–895.

SMIT, Y. et al. Clinical findings, synovial fluid cytology and growth factor concentrations after intra-articular use of a platelet-rich product in horses with osteoarthritis. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 90, n. 2019, p. 1–9, 2019.

SMITH, R. Tendon and Ligament Injury. **Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners 2008**, v. 54, p. 475–501, 2008.

SMITH, R. K. W. Pathophysiology of Tendon Injury. In: DYSON, S. J.; ROSS, M. W. (Eds.). . **Diagnosis and Management of Lameness in the Horse**. 1. ed. St Louis, USA: Elsevier Science, 2003. p. 616–628.

SPRIET, M. Computed Tomography. In: BAXTER, G. M. (Ed.). . **Adams and Stashak's lameness in horses**. 7. ed. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2020. p. 376–386.

STANLEY, R. L. et al. Gap junction protein expression and cellularity: Comparison of immature and adult equine digital tendons. **Journal of Anatomy**, v. 211, n. 3, p. 325–334, 2007.

STANLEY, R. L. et al. Effects of exercise on tenocyte cellularity and tenocyte nuclear morphology in immature and mature equine digital tendons. **Equine Veterinary Journal**, v. 40, n. 2, p. 141–146, 2008.

STEPHENSON, R. B. Overview of Cardiovascular Function. In: KLEIN, B. G. (Ed.). . **Cunningham's Textbook of VETERINARY PHYSIOLOGY**. 6. ed. St Louis, USA: Elsevier Inc., 2020. p. 173–185.

STEWART, S. K. T.; GOODRICH, L. R. Intralesional. In: BAXTER, G. M. (Ed.). . **Adams and Stashak's lameness in horses**. 7. ed. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2020. p. 896–899.

SUN, Y. et al. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. **International Orthopaedics**, v. 34, n. 4, p. 589–597, 2010.

TANG, Q. M. et al. Fetal and adult fibroblasts display intrinsic differences in tendon tissue engineering and regeneration. **Scientific Reports**, v. 4, p. 1–12, 2014.

TEXTOR, J. A.; TABLIN, F. Intra-articular use of a platelet-rich product in normal horses: Clinical signs and cytologic responses. **Veterinary Surgery**, v. 42, n. 5, p. 499–510, 2013.

VENDRAMIN, F. S. et al. Platelet-rich plasma and growth factors: processing technique and application in plastic surgery. **Revista Colégio Brasileiro de Cirúrgia**, v. 33, p. 24–28, 2006.

VENDRUSCOLO, C. P. et al. 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.

WASELAU, M. et al. Intralesional injection of platelet-rich plasma followed by controlled exercise for treatment of midbody suspensory ligament desmitis in Standardbred racehorses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 232, n. 10, p. 1515–1520, 2008.

WEEREN, P. R. VAN. General Anatomy and Physiology of Joints. In: MCILWRAITH, C. W. et al. (Eds.). **Joint Disease in the horse**. 2. ed. St Louis, USA: Elsevier Inc., 2016. p. 1–24.

WERNER, S.; GROSE, R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. **Physiol Rev**, v. 83, p. 835–870, 2003.

WILLEMEN, M. A.; JACOBS, M. W.; SCHAMHARDT, H. C. In vitro transmission and attenuation of impact vibrations in the distal forelimb. **Equine veterinary journal. Supplement**, v. 30, p. 245–248, 1999.

WITTE, S. et al. Comparison of treatment outcomes for superficial digital flexor tendonitis in National Hunt racehorses. **Veterinary Journal**, v. 216, p. 157–163, 2016.

YAMADA, A. L. M. et al. Plasma rico em plaquetas no tratamento de lesões condrais articulares induzidas experimentalmente em equinos: Avaliação clínica, macroscópica, histológica e histoquímica. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 64, n. 2, p. 318–322, 2012.

YAMADA, A. L. M. et al. Arcabouço de PRP-gel associado a células tronco mesenquimais: Uso em lesões condrais em modelo experimental equino. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, n. 6, p. 461–467, 2016.

YEAMAN, M. R.; BAYER, A. S. Antimicrobial peptides from platelets. **Drug Resistance Updates**, v. 2, n. 2, p. 116–126, 1999.

ZUSKOV, A. et al. Tendon Biomechanics and Crimp Properties Following Fatigue Loading Are Influenced by Tendon Type and Age in Mice. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 38, n. 1, p. 36–42, 2020.