

O uso do concentrado de plaquetas na oftalmologia: uma revisão de literatura

The use of platelet rich-plasma in Ophthalmology: a literature review

Marina Viegas Moura Rezende Ribeiro¹, Vinícius Falcão de Melo², Maria Eduarda Fragoso Calado Barbosa³, Marina Umbelino de França Tozzi³, Matheus Soares Baracho Ramos³, Natália Maria Sampaio Ribeiro Soares Gaia³, Victor Machado Guimarães Santos³, Willian de Oliveira Neri³, Fabiano Timbó Barbosa¹, Éurica Adélia Nogueira Ribeiro⁴

RESUMO

Esta revisão tem por objetivo elencar as condições oftalmológicas em que tem sido utilizado o concentrado de plaquetas (CP), assim como as suas propriedades bioquímicas e fisiológicas. O CP possui tanto o potencial anticatabólico, presente no soro autólogo, quanto substâncias com propriedades anabólicas, que em conjunto são responsáveis pelos seus benefícios no tratamento de doenças da superfície ocular. Atualmente há um lapso de ensaios clínicos neste tema, tanto na oftalmologia como em outras áreas médicas, existindo mais estudos e relatos sobre o uso de soro autólogo. Em oftalmologia, o CP tem sido usado no tratamento do olho seco sintomático, úlceras corneanas, queimaduras oculares dentre outras aplicações, sendo uma alternativa eficaz em diversas patologias oculares; portanto, é evidente a importância de mais estudos nesse tema, para comprovar a efetividade do produto.

Descritores: Plasma rico em plaquetas; Fator de crescimento; Síndromes do olho seco; Concentrado de plaquetas; plaquetas; Oftalmopatias

ABSTRACT

The aim of this review is to list the ophthalmological conditions in which platelet concentrate (CP) has been used, as well as its biochemical and physiological properties. The CP has both anticatabolic potential, present in autologous serum, and substances with anabolic properties, which together are responsible for its benefits in the treatment of ocular surface diseases. There is currently a shortage of clinical trials in this area, both in ophthalmology and other medical areas, with more studies and reports on the use of autologous serum. In ophthalmology, CP has been used in the treatment of symptomatic dry eye, corneal ulcers and ocular burns, among other applications, being an effective alternative in several ocular pathologies; therefore, it's evident the importance of more studies in this topic to prove the efficiency of this product.

Keywords: Platelet-rich plasma; Growth factors; Dry eye syndrome; Platelet concentrate; Platelets; Eye diseases

¹ Universidade Tiradentes, Maceió, AL, Brasil.

² Médico, Residente em Oftalmologia Cervi, Maceió, AL, Brasil.

³ Acadêmico de Medicina, Universidade Tiradentes, Maceió, AL, Brasil.

⁴ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 25/06/2017 - Aceito para publicação em 10/10/2017.

INTRODUÇÃO

A busca por melhores tratamentos oftalmológicos alternativos em patologias, principalmente da superfície ocular, vêm crescendo bastante nas últimas décadas, com destaque no uso do concentrado de plaquetas (CP), o qual é definido por Marx (2001) como um volume de plasma que contém uma contagem de plaquetas acima da linha de base do sangue total.⁽¹⁾

Nos últimos anos, seu interesse no uso clínico como biomaterial aumentou na medicina regenerativa, visto sua capacidade de conduzir o reparo dos mais diferentes tecidos. Entre as publicações descritas, encontram-se aplicações clínicas incluindo a cirurgia oral e maxilofacial,^(2,3) periodontal,⁽⁴⁻⁶⁾ cirurgia plástica estética,⁽⁷⁾ cirurgia ortopédica,^(8,9) dermatologia,^(10,11) couro cabeludo⁽¹²⁾ e lesões traumáticas agudas de tecidos musculo esqueléticos.⁽¹³⁾

Na oftalmologia, a especialidade em focos nesse estudo, o uso do CP foi relatado por Rezende et al. em 2007 no tratamento de úlceras neurotróficas,⁽¹⁴⁾ e também em estudos posteriores no tratamento do olho seco sintomático e defeitos epiteliais persistentes,^(15,16) dentre outras aplicações. Este estudo trata-se de uma revisão narrativa que descreve a utilização do concentrado de plaquetas na oftalmologia.

Comparação: soro autólogo x concentrado de plaquetas

O soro autólogo exibe características que são muito semelhante às das lágrimas, como pH, osmolaridade, vitamina A e Imunoglobulina A.⁽¹⁷⁾ Zhou et al evidenciou que a lágrima apresenta diversos componentes, que variam individualmente, como albumina, lactoferrina, lisozimas, aldolase, amilase, fibronectina e substância P.⁽¹⁸⁾

As lágrimas e o soro contêm abundantes fatores de crescimento e componentes antibacterianos em comum, que possibilitam os fatores nutricionais necessários para manter a viabilidade celular no processo de reparação epitelial.⁽¹⁷⁾

O uso do soro autólogo foi descrito pela primeira vez em busca de um colírio lubrificante livre de conservantes prejudiciais,⁽¹⁹⁾ notando-se posteriormente que por causa da presença de fatores de crescimento e vitaminas, que também poderia ter um verdadeiro potencial epiteliotrófico.⁽²⁰⁾ Sendo assim, o soro passou a ser usado como uma nova abordagem terapêutica para distúrbios de superfície ocular, como defeitos epiteliais persistentes ou olho seco severo intratável com a terapia convencional.⁽²¹⁾

O soro autólogo foi descrito não somente como lubrificante na superfície ocular, mas também como fornecedor de diversas substâncias essenciais para a reconstrução dos danos epiteliais, incluindo vitamina A, fator de crescimento epitelial, fibronectina e uma variedade de citocinas. Com esses fatores epiteliotróficos, o soro facilita a proliferação, a migração e a diferenciação do epitélio da superfície ocular.⁽²²⁾ Além disso, é conhecido por suas propriedades anti-catabólicas, inibindo a cascata inflamatória desencadeada pela interleucina-1 (IL-1) quando esta se liga aos seus receptores, o que evita a destruição do tecido.⁽²³⁾

Por isso, esse produto tem sido eficaz no tratamento de defeitos epiteliais persistentes,⁽²⁰⁾ úlceras neurotróficas,⁽²⁴⁾ ceratoconjuntivite límbica superior⁽²⁵⁾ e condições de olho seco, tais como doença de enxerto contra hospedeiro⁽²⁶⁾ ou após cirurgias refrativas, como o LASIK (Laser Assisted in situ Keratomileusis).⁽²⁷⁾

O soro autólogo e o concentrado de plaquetas possuem composições semelhantes, visto que possuem diversos fatores de crescimento e cicatrização presentes no sangue.^(16,28) No entanto, o soro autólogo contém citocinas pró-inflamatórias derivadas de

leucócitos e monócitos, o que pode ser nocivo em pacientes com alterações ou doenças imunológicas.^(21,29) Desta forma, evidencia-se a vantagem do concentrado de plaquetas, que não contém estas imunoglobulinas da inflamação e ainda regular a expressão de vários genes na comunicação e diferenciação celular, melhorando a atividade biológica das células epiteliais da córnea quando comparados com o soro autólogo.⁽³⁰⁾

Além disso, o CP torna-se mais eficaz ao apresentar maiores índices de fatores de crescimento como: EGF (fator de crescimento epitelial), vitamina A, fator de crescimento neural (NGF), fator de crescimento de Insulina tipo I^(16,28) e fator de plaquetas IV.⁽³¹⁾

Ribeiro et al. em 2016, também demonstraram como os fatores imitam propriedades físicoquímicas das lágrimas naturais,⁽³¹⁾ que também foram demonstradas por Quinto et al, em relação a sua importância na estabilidade do epitélio corneano e conjuntival e por possuírem propriedades mecânicas e lubrificantes, mas também efeitos epiteliotróficos e antimicrobianos.⁽¹⁷⁾

Os fatores de crescimento existem em altas concentrações no PRP, como agentes anabólicos, para auxiliar ou aumentar a cicatrização de tecidos danificados, sendo proteínas que desempenham uma função essencial na reparação de tecidos e processos de regeneração.⁽¹³⁾

Métodos de obtenção do concentrado rico em plaquetas

O Concentrado de Plaquetas consiste de uma suspensão de plaquetas em plasma, preparado mediante dupla centrifugação de uma unidade de sangue total, e também por aférese.⁽³²⁾

Os Concentrados de Plaquetas obtidos de sangue total podem ser produzidos a partir de plasma rico em plaquetas ou da camada leucoplaquetária de sangue total, através de métodos diferentes.

O primeiro método consiste na centrifugação do sangue em duas etapas. Na primeira etapa, é feita uma centrifugação leve, em que se obtém o plasma rico em plaquetas (PRP); na segunda etapa, este plasma é novamente centrifugado, desta vez em alta rotação, para a obtenção do concentrado de plaquetas.⁽³³⁾

O segundo método baseia-se na extração do buffy coat, ou camada leucoplaquetária, geralmente com a utilização de extratores automatizados de plasma e com o uso de bolsas top and bottom. O sangue total é submetido à centrifugação, visando à separação da camada leucoplaquetária. O plasma sobrenadante é transferido para uma bolsa-satélite, pela saída superior (top) da bolsa e o concentrado de hemácias é extraído pela saída inferior (bottom) da bolsa. A camada leucoplaquetária permanece na bolsa original.⁽³³⁾

A aférese é um processo pelo qual se remove o sangue total de um doador ou paciente, separando-o em componentes, permitindo que um ou mais componentes sejam retidos enquanto os elementos remanescentes retornam ao doador ou paciente. De acordo com o componente retirado pode ser classificada em plasmáfese, citáfese ou aférese seletiva (quando apenas uma substância presente no plasma é retida e não o plasma como um todo). Pode ser utilizada com finalidade terapêutica ou para obtenção de um hemocomponente com fins transfusionais. Os procedimentos de aférese terapêutica têm como objetivo a remoção de um elemento patogênico presente do sangue, como uma imunoglobulina, proteína plasmática e plaquetas.⁽³⁴⁾

Já a transfusão ou doação autóloga é o procedimento no qual o binômio doador-receptor ocorre em um mesmo indivíduo. Trata-se de uma alternativa para o uso de sangue ou componentes em pacientes submetidos a cirurgias (eletivas ou de urgência), prevenindo-se o uso do sangue homólogo e possíveis consequências

de seu emprego, como transmissão de doenças. Desta categoria, a transfusão autóloga pré-operatória representa a maioria dos casos.⁽³⁵⁾

Como se dá o preparo do colírio de concentrado rico em plaquetas

O paciente faz a doação autóloga que pode ser de sangue total ou aférese.⁽³²⁾ Cada unidade de CP unitários contém aproximadamente $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas em 50-60 ml de plasma, já as unidades por aférese contém pelo menos $3,0 \times 10^{11}$ plaquetas em 200-300ml de plasma e este deve ser armazenado a $22 \pm 2^\circ\text{C}$, sob agitação constante.⁽³³⁾

Para o uso e armazenamento, relata-se que os colírios são transferidos para frascos de 4 ml e os pacientes devem ser instruídos a armazenar na geladeira a -20°C até a necessidade. O colírio em uso deve ser mantido em condições refrigeradas a 4°C e deve ser utilizado por uma semana para manter todas as suas propriedades.⁽¹⁵⁾

Além da forma em colírio, o CP também pode ser usado de forma injetável e como bioadesivos de fibrina ou membrana de fibrina, com propriedade selante.⁽³⁶⁾ A sólida, é preparada com 1 ml de CP e 50 ml de 10% de cloreto de cálcio, após isso sendo incubado a 37°C por 30 minutos. obtendo-se assim, uma concentração de plaquetas de duas a três vezes a concentração no sangue.⁽³⁷⁾

Ademais, Alio em 2015, relatou a existência da membrana de fibrina autóloga, obtida após centrifugação, em que 5 ml de CP foram colocados em uma proveta previamente esterilizada com 500 ml de 10% clorito de cálcio e 1 ml de trombina autóloga preparados previamente. A mistura foi incubada em 37°C por 1h.⁽³⁷⁾

Frente à estudo realizado em coelhos, acredita-se que o tratamento à base de colírio de CP é indicado para casos nos quais se objetiva uma rápida epitelização corneana. Já nas lesões com grande perda estromal, recomenda-se a associação do CP sólido com a membrana amniótica, ou o uso desta, de forma isolada.⁽³⁸⁾

Composição e mecanismo de ação do concentrado rico em plaquetas

As plaquetas são pequenos fragmentos citoplasmáticos anucleados, com 5 a 7 μm de diâmetro e largura inferior a 3 μm , originárias dos megacariócitos da medula óssea. A partir delas é obtido o CP que deve ter ao menos 300.000 plaquetas por microlitro.⁽³⁹⁾ Entretanto, estudos divergem quanto à concentração adequada deste produto. Alguns autores, a exemplo de Anitua et. al, definem o CP como plasma sanguíneo com uma concentração plaquetária de duas a oito vezes superior à concentração normal.⁽⁴⁰⁾

O fator ativador de plaquetas (PAF) presente no CP, tem papel mediador na inflamação e cicatrização corneana após injúrias. Em coelhos ficou evidenciado que este fator ativa o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) induzindo também a angiogênese.⁽¹⁴⁾

No hemoderivado em questão, tem-se uma grande concentração de substâncias e proteínas que participam da cicatrização e são armazenadas em populações distintas de grânulos facilmente distinguíveis por microscopia eletrônica, dentre eles: os grânulos densos, grânulos-alfa e grânulos lisossomais. Os grânulos densos influenciam a migração e a proliferação celular e podem determinar o tônus vascular.⁽⁴⁰⁾ Nesses grânulos foi demonstrada a sinalização purinérgica, em que por meio de nucleotídeos estão ligados aos membros das famílias dos receptores P2Y e P2X.⁽⁴¹⁾

Enquanto o ATP (Adenosina Trifosfato) pode atuar sobre

P2X1 - um subtipo da família de receptores de superfície P2X, presentes na plaqueta - participando da resposta plaquetária ao colágeno sob fluxo, o ADP (Adenosina Difosfato) promove a agregação de plaquetas. O Ca^{2+} é um cofator necessário para a plaquetas agregação e formação de fibrina e também pode modular a proliferação e diferenciação de queratinócitos.⁽⁴²⁾

A serotonina e a histamina são ambos componentes do CP. A serotonina tem receptores em células vasculares e sua liberação leva a vasoconstrição e aumento da permeabilidade capilar; enquanto que na histamina, pode haver ação pró e anti-inflamatórias.⁽⁴⁰⁾

Os grânulos-alfa contidos nas plaquetas são os que mais contribuem para os efeitos terapêuticos do CP, em que é decorrente principalmente de sua degranulação. Estes possuem em seu interior fatores de crescimento (FCs), entre eles: Fator de Crescimento de Transformação β (TGF- β), Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento endotelial derivado de plaquetas (PDEGF), fator plaquetário-4, fator de angiogênese derivado de plaquetas (PDAF), e Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF-1), além de proteínas adesivas como fibrinogênio (Fg), fibronectina (Fn), vitronectina (Vn) e trombospondina-1 (TSP-1), que tem como função o aumento da interação matriz/célula.⁽⁴³⁻⁴⁶⁾

Cada fator de crescimento apresenta época definida de atuação, embora todos sejam liberados conjuntamente pelos grânulos alfa plaquetários. Inicialmente o PDGF atua na angiogênese e na diferenciação celular inicial, enquanto o TGF- β aprimora a diferenciação celular e associadamente, estimula a maturação celular. A maturação é finalizada pelo IGF-1, que programa a consolidação da cicatrização por meio do estímulo de outras células.⁽²⁾

A liberação dos FCs ocorre principalmente na primeira hora, mas continua durante o período de vida da plaqueta (aproximadamente sete dias).^(47,48) Os fatores de crescimento provocam uma cascata de muitas reações responsáveis pela migração, mitose, formação de matriz extracelular e angiogênese das células.⁽⁴⁸⁾

O PDGF é mitogênico para vascularização do tecido muscular liso e fibroblastos, enquanto o fator de transformação do crescimento-alfa (TGF- α) tem uma ação similar, porém com maior fator angiogênico em relação ao EGF, que apresenta indução mitogênica para a maioria dos tecidos epiteliais, fibroblastos e células endoteliais.

O fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) também é mitogênico para células endoteliais, mas não para queratinócitos, músculo liso ou fibroblastos; assim como o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), que age nas células endoteliais, fibroblastos, células ósseas, tecido neural e células hematopoiéticas.

O fator de crescimento neural de alta afinidade (TrkA) e o fator de crescimento de fibroblastos (FGF) são mitogênicos para tecido neural; enquanto que o fator de crescimento queratinócito é mitogênico para células epiteliais, mas não para fibroblastos ou células endoteliais.⁽⁴⁹⁾

Dentre os fatores, apenas os de crescimento tumoral β (TGF- β -1) e (TGF- β -2) atuam inibindo a maioria das células in vitro, incluindo queratinócitos, células endoteliais, linfócitos e macrófagos, além de poderem inibir ou estimular fibroblastos.⁽⁴⁹⁾

Além dos grânulos alfa que secretam esses fatores de crescimento, são observados também os grânulos lisossomais,

que possuem função de secretar hidrolases ácidas, catepsinas D e E, elastase e outras substâncias enzimáticas degradativas. (50)

Uso clínico do concentrado de plaquetas

Olho Seco

Nos últimos anos, o uso do CP no tratamento de síndromes do olho seco foi avaliado em 2 estudos observacionais prospectivos de Alio et al. em 2007 e Lopez-Plandolit em 2011. Alio trabalhou com um total de 34 pacientes que apresentavam síndrome do olho seco moderado ou severo. O CP foi aplicado topicamente de 4 a 6 vezes por dia, durante 1 a 3 meses, resultando em uma significativa melhora ou desaparecimento de todos os sintomas em 82% dos pacientes.⁽¹⁵⁾

Lopez-Plandolit et al também demonstraram que o concentrado pode ser utilizado no tratamento de olho seco severo em pacientes com diferentes etiopatologias como a Síndrome de Sjogren.⁽⁵¹⁾

Ainda em olho seco, Ribeiro et. al (2016) analisou a eficácia do tratamento com CP em 12 pacientes diabéticos. Os resultados demonstraram melhoras em 100% dos pacientes em relação a sintomas como secura, sensação de queimação, coceira, sensação de corpo estranho e vermelhidão e referente ao teste de Schirmer, 41,66% dos pacientes apresentaram melhora, 50% não apresentaram alterações e 8,33% tiveram um valor reduzido após o teste.⁽³¹⁾

As opções de terapia convencional para olho seco incluem suprimentos de lágrimas artificiais, oclusão de ponto lacrimal, lentes de contatos e manejo apropriado da doença adnexal. A terapia mais frequentemente utilizada para tratar distúrbios da superfície ocular são as gotas de lágrimas artificiais. No entanto, nenhuma destas preparações comercializadas incluem componentes essenciais das lágrimas, como fatores de crescimento, vitaminas e imunoglobulinas. Além disso, lágrimas artificiais contêm preservativos, estabilizadores e outros aditivos, que potencialmente induzem reações tóxicas e alérgicas.⁽¹⁷⁾

Pezzota et al. também testaram os efeitos do concentrado de plaquetas em um total de 23 pacientes com patologias oculares de doença do enxerto versus hospedeiro refratário (grade II-IV) sem resposta a tratamentos convencionais. Os resultados mostraram que 74% dos pacientes (17 de 23) estavam classificados como respondentes ao tratamento, mostrando melhora nos sintomas de olho seco. Fotofobia foi o sintoma que mais obteve resolução (82,6% dos pacientes). Manifestações clínicas também foram significativamente melhoradas, mostrando uma melhora no teste de “tear break-up time” e mancha na fluoresceína corneal em 86,9% e 69,6% respectivamente.⁽⁵²⁾

Úlceras de córnea

A córnea é uma estrutura anterior e transparente da túnica fibrosa do bulbo ocular. Devido à sua exposição constante ao meio ambiente, é muito suscetível às lesões, o que justifica o fato de úlcera corneana estar entre as doenças oculares mais comuns.⁽⁵³⁾ O processo cicatricial de reparação ao trauma se inicia imediatamente após a lesão epitelial, com a secundária liberação de citocinas como, interleucinas 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e fatores de crescimento.⁽⁵⁴⁾

Assim, com o objetivo de garantir um melhor prognóstico aos pacientes, o uso do CP nessa patologia foram relatados por Marquez, et al., Geremicca et al. e Panda et al., permitindo a formação de um esqueleto de fibrina que pode ser usado como membrana em úlceras oculares.⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾ No geral, está associado a redução no reparo e tempo de epitelização da córnea e da conjuntiva com melhor claridade corneal e acuidade visual⁽⁵⁵⁾.

Em um estudo (n=38) de 2007, Alio et al. demonstraram que 92% dos pacientes com úlceras corneanas melhoraram significativamente, reduzindo inflamação e dor ocular pós tratamento com CP.⁽⁵⁸⁾ Alio et al., em 2013⁽⁵⁹⁾ também observaram o benefício potencial do concentrado de plaquetas derivado de apenas membrana fibrinóide ou em combinação com outras membranas semelhantes a amniótica⁽⁵⁸⁾ ou Tutopach.⁽⁶⁰⁾ Em todos os estudos foi observado um fechamento estável na perfuração corneana em todos os pacientes tratados com concentrado de plaquetas fibrinóides. Na evolução não foi evidenciada infecção, inflamação ou dor em nenhum dos pacientes nesse tratamento.⁽¹⁶⁾

Rezende et al., em 2007 também relatou um caso de úlcera trófica corneana não responsiva aos tratamentos convencionais e que apresentou melhora clínica significativa após uso de CP.⁽¹⁴⁾

O efeito do concentrado rico em plaquetas foi avaliado por um estudo prospectivo de 18 olhos realizado por Lopez-Plandolit, et al. Resultados mostraram recuperação completa do defeito epitelial em 85% dos casos (17 de 20 olhos).⁽⁶¹⁾ Em outro estudo comparativo, retrospectivo e não aleatório com pacientes com defeitos epiteliais persistentes pós infecção e ceratite, Kim et al (2012) reportaram com sucesso resultados similares.⁽⁶²⁾

Aconselha-se que o plasma rico em fatores de crescimento não deve ser usado para úlceras extensas onde a neovascularização (mecanismo de reparação natural do estroma corneal) já ocorreu, pois posteriormente pode aumentar a formação de novos reservatórios com subsequente opacificação corneana, aumentando a velocidade de perda de visão.⁽⁵²⁾

Outras aplicações

O uso do plasma rico em fatores de crescimento no campo da oftalmologia tem sido estendido com sucesso para outras distúrbios de superfície ocular, incluindo o tratamento da síndrome do olho seco⁽⁶³⁾ e necrose de flap⁽⁶⁴⁾ depois de uma cirurgia LASIK. Um estudo recente observou que a administração de proteínas derivadas de plasma e plaquetas adjacentes à glândula lacrimal que restauraram a função lacrimal de todos os pacientes.⁽⁶⁵⁾ Em adição em outro estudo, foi observada uma melhora significativa do volume lacrimal, com um aumento no tempo de quebra do filme lacrimal e uma redução do tingimento ocular depois do tratamento com o plasma foram observados.⁽¹⁶⁾

No tratamento de queimaduras oculares, o concentrado de plaquetas foi descrito aplicado subconjuntivalmente. Neste estudo foi possível ver que a injeção produziu uma significativa redução estatística no tempo de cicatrização corneana e na cicatrização conjuntival.⁽⁶⁶⁾

Relata-se ainda o tratamento de quatro pacientes com severa disfunção lacrimal secundária à Síndrome de Sjogren, Síndrome de Stevens-Johnson e penfigóide com concentrado de plaquetas, sendo observada uma redução dos resultados de mancha da superfície ocular decorrente de uma melhora na função lacrimal e redução do processo inflamatório secundário a Síndrome de Sjogren.⁽⁶⁵⁾

CONCLUSÃO

Esta revisão demonstra a variedade de aplicações do PRP não só em diversas especialidades médicas, mas sobretudo em várias aplicações na oftalmologia com bons resultados. Suas propriedades bioquímicas e fisiológicas o torna um tratamento

alternativo provavelmente efetivo em doenças, principalmente da superfície ocular.

REFERÊNCIAS

- Marx RE. Platelet-rich plasma (prp): what is prp and what is not PRP?. *Implant Dentistr.* 2001;10(4):225-8.
- Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 85(6):638-46.
- Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14(4):529-35.
- Ouyang XY, Qiao J. Effect of platelet-rich plasma in the treatment of periodontal intrabony defects in humans. *Chin Med J (England).* 2006 ;119(18):1511-21.
- Sammartino G, Tia M, Gentile E, Marenzi G, Claudio PP. Platelet-rich plasma and resorbable membrane for prevention of periodontal defects after deeply impacted lower third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(11): 2369-73.
- Yamamiya K, Okuda K, Kawase T, Hata K, Wolff LF, Yoshie H. Tissue-engineered cultured periosteum used with platelet-rich plasma and hydroxyapatite in treating human osseous defects. *J Periodontol.* 2008;79(5):811-8.
- Cervelli V, Gentile P, Grimaldi M. Regenerative surgery: use of fat grafting combined with platelet-rich plasma for chronic lower-extremity ulcers. *Aesthetic Plast Surg.* 2009; 33(3): 340-5.
- Filardo G, Kon E, Della Villa S, Vincentelli F, Fornasari PM, Marcacci M. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *Int Orthop.* 2009; 34(6):909-15.
- Nin JR, Gasque GM, Azcárate AV, Beola JD, Gonzalez MH. Has platelet-rich plasma any role in anterior cruciate ligament allograft healing? *Arthroscopy.* 2009; 25(11):1206-13.
- Kazakos K, Lyras DN, Verettas D, Tilkeridis K, Tryfonidis M. The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds. *Injury.* 2009; 40(8): 801-5.
- Tark KC, Chung S, Lee SB, Lew DH. Crescent excision for minimizing operative scars in circular skin lesions. *Dermatol Surg.* 2009;35(1):124-6.
- Uebel CO, da Silva JB, Cantarelli D, Martins P. The role of platelet plasma growth factors in male pattern baldness surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 118(6):1458-66; discussion 1467.
- Textor J. Autologous biologic treatment for equine musculoskeletal injuries: platelet-rich plasma and il-1 receptor antagonist protein. *Vet Clin North Am: Equine Pract.* 2011; 27(2/1): 275-98.
- Rezende MS, Silva CA, Antunes VC, Ribeiro LE, Tatsui N, Cvintal T. Uso do concentrado de plaquetas em doença da superfície ocular. *Rev Bras Oftalmol.* 2007; 66(4):257-61.
- Alio JL, Colecha JR, Pastor S, Rodriguez A, Artola A. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res.* 2007; 39(3):124-9.
- Anitua E, Muruzabal F, Tayebba A, Riestra A, Perez VL, Merayo-Illotes J, et al. Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93(8):605-14.
- Quinto GG, Campos M, Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq Bras Oftalmol.* 2008; 71(6):47-54.
- Zhou, Lei; Beuerman, Roger W. Tear analysis in ocular surface diseases. *Progress in retinal and eye research*, v. 31, n. 6, p. 527-550, 2012.
- Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.* 1984; 27(4):459-61.
- Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology.* 1999; 106 (10):1984-9.
- Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88(11):1467-74.
- del Castillo JM, de la Casa JM, Sardiña RC, Fernández RM, Feijoo JG, Gómez AC, et al. Treatment of recurrent corneal erosions using autologous serum. *Cornea.* 2002; 21(8):781-3.
- Vendruscolo CP, Garcia Alves AL, Brossi PM, Arantes Baccarin, RY. Uso do soro autólogo condicionado e do plasma rico em plaquetas na terapia ortopédica de equinos. *Semina: Ciênc Agrárias.* 2014; 35(5/1):2607-24.
- Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Ohashi Y, Kojima T, Ishida R, et al. Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. *Ophthalmology.* 2004; 111 (6):1115-20.
- Goto E, Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Treatment of superior limbic keratoconjunctivitis by application of autologous serum. *Cornea.* 2001; 20 (8):807-10.
- Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, Yamada M, Mashima Y, Watanabe R, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31(7):579-83.
- Noda-Tsuruya T, Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K. Autologous serum eye drops for dry eye after LASIK. *J Refract Surg.* 2006; 22 (1):61-6.
- Wu TE, Chen JC, Hu C, Cheng CK. Easy-to-prepare autologous platelet-rich plasma in the treatment of refractory corneal ulcers. *Taiwan J Ophthalmol.* 2015; 5(3):132-5.
- López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Martínez-Garchitorena J. Use of autologous serum in ophthalmic practice. *Arch Soc Española Oftalmol.* 2007; 82(1):9-20.
- Freire V, Andollo N, Etxebarria J, Durán JA, Morales MC. In vitro effects of three blood derivatives on human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(9):5571-8.
- Ribeiro MV, Barbosa FT, Ribeiro LE, Lacet CM, Lyra JM, Guedes VL, et al. Platelet-rich plasma in diabetic dry eye disease. *Rev Bras Oftalmol.* 2016 ;75(4):308-13.
- Razouk FH, Reiche EM. Characterization, production and indication of the principal blood components. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2004; 26(2):126-34.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Guia para o uso de hemocomponentes. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2010.
- Zago MA. Tratado de hematologia. São Paulo: Editora Atheneu; 2013.
- Verrastro T, Lorenzi T, Silvano, WN. Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. São Paulo: Atheneu; 2005.
- Anitua E, Troya M, Orive G. Plasma rich in growth factors promote gingival tissue regeneration by stimulating fibroblast proliferation and migration and by blocking transforming growth factor- 1-induced myodifferentiation. *J Periodontol.* 2012;83(8):1028-37.
- Alio JL, Rodriguez AE, WróbelDudzi ska D. Eye platelet-rich plasma in the treatment of ocular surface disorders. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(4):325-32.
- Donatti C, Brandão CV, Ranzani JJ, Perches CS, Padovani CR, Pellizzon CH, Sereno MG. Uso do plasma rico em plaquetas no reparo de úlceras de córnea profundas induzidas em coelhos. Avaliação clínica e histomorfométrica. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2013; 65(3):809-18.
- Feldman BF. Schalm's veterinary hematology. 5a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
- Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden A. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004; 91(1): 4-15.
- Burnstock G. Purinergic signalling and vascular cell proliferation and death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(3):364-73.
- Lansdown AB. Calcium: a potential central regulator in wound healing in the skin. *Wound Repair Regen.* 2002;10(5):271-85.

43. Wroblewski AP, Mejia HA, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Oper Tech Orthop*. 2010;20(2):98-105.
44. Kon E, Filardo G, Di Martino A, Marcacci M. Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19(4):516-27.
45. Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, Karas V, Fortier LA. Platelet-Rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy*. 2012; 28(3):429-43.
46. Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, Anitua E, Bachl N, Devilee R, et al. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. *Br J Sports Med*. 2010;44 (15):1072-81.
47. Cole BJ, Seroyer ST, Filardo G, Bajaj S, Fortier LA. Platelet-rich plasma: where are we now and where are we going?. *Sports Health*. 2010; 2(3):203-10.
48. McCarrel T, Fortier L. Temporal growth factor release from platelet-rich plasma, trehalose lyophilized platelets, and bone marrow aspirate and their effect on tendon and ligament gene expression. *J Orthop Res*. 2009; 27(8):1033-42.
49. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing. I. Biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg*. 1993;165(6):728-37.
50. White JG. Platelets are coverocytes, not phagocytes: Uptake of bacteria involves channels of the open canalicular system. *Platelets*. 2005;16(2):121-31.
51. López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Grau AE, Durán JA. et al. Efficacy of plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2011;30(12):1312-7.
52. Pezzotta S, Del Fante C, Scudeller L, Cervio M, Antoniazzi ER, Perrotti C. Autologous platelet lysate for treatment of refractory ocular GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(12):1558-63.
53. Perches CS, Brandão CV, Ranzani JJ, Rocha NM, Sereno MG, Fonzar JF. Matriz metaloproteinases na reparação corneal: revisão de literatura. *Vet Zootec*. 2012; 19(4): 480-9.
54. Vieira Netto M, Ambrósio Jr R, Chalita MR, Krueger RR, Wilson SE. Resposta cicatricial corneana em diferentes modalidades de cirurgia refrativa. *Arq Bras Oftalmol*. 2005; 68(1):140-9.
55. Marquez De Aracena Del Cid R, Montero De Espinosa Escoriaza I. Subconjunctival application of regenerative factor-rich plasma for the treatment of ocular alkali burns. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19(6):909-15.
56. Geremica W, Fonte C, Vecchio S. Blood components for topical use in tissue regeneration: evaluation of corneal lesions treated with platelet lysate and considerations on repair mechanisms. *Blood Transfusion*. 2010; 8(2):107-12.
57. Panda A, Jain M, Vanathi M, Velpandian T, Khokhar S, Dada T. Topical autologous platelet-rich plasma eyedrops for acute corneal chemical injury. *Cornea*. 2012;31 (9):989-93.
58. Alio JL, Abad M, Artola A, Rodriguez-Prats JL, Pastor S, Ruiz-Colecha J. Use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of dormant corneal ulcers. *Ophthalmology*. 2007;114(7):1286-93.
59. Alio JL, Rodriguez AE, Martinez LM, Rio AL. Autologous fibrin membrane combined with solid platelet-rich plasma in the management of perforated corneal ulcers: a pilot study. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131(6):745-51.
60. Alio JL, Rodriguez AE, Martinez LM. Bovine pericardium membrane (tutopatch) combined with solid platelet-rich plasma for the management of perforated corneal ulcers. *Cornea*. 2013; 32(5): 619-24.
61. López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Etxebarria J, Durán JA. Plasma rich in growth factors as a therapeutic agent for persistent corneal epithelial defects. *Cornea*. 2010; 29(8/1):843-8.
62. Kim KM, Shin YT, Kim HK. Effect of autologous platelet rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis. *Jpn Ophthalmol*. 2012; 56(6): 544-50.
63. Alio JL, Pastor S, Ruiz-Colecha J, Rodriguez A, Artola A. Treatment of ocular surface syndrome after LASIK with autologous platelet-rich plasma. *J Refract Surg*. 2007;23(6):617-9.
64. Rocha GA, Acera A, Duran JA. Laser in situ keratomileusis flap necrosis after trigeminal nerve palsy. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125(10): 1423-5.
65. Avila MY. Restoration of human lacrimal function following platelet-rich plasma injection. *Cornea*. 2014; 33(1):18-21.
66. Márquez-de-Aracena R, Montero-de-Espinosa I, Muñoz M, Pereira G. Aplicación subconjuntival de concentrado de plaquetas plasmáticas en el tratamiento de quemaduras oculares. Resultados Preliminares. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007; 82(8): 475-82.

Autor correspondente:

Vinícius Falcão de Melo
 AL101Sul, Condomínio Laguna, Quadra N31, Barra Nova Marechal Deodoro, AL – Brasil
 Tel.: +55 (82) 991944689
 E-mail:viniciusfalcao_@hotmail.com