



**CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFTC
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
UNIDADE DE ENSINO: VITÓRIA DA CONQUISTA**

**ERIK MANDONNET OLIVEIRA
JOÃO PEDRO AMORIM DA SILVA**

**O USO DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS E PLASMA RICO EM
PLAQUETAS EM TRATAMENTOS ORTOPÉDICOS DE ANIMAIS DE
COMPANHIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**VITÓRIA DA CONQUISTA
2023**



**CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFTC
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
UNIDADE DE ENSINO: VITÓRIA DA CONQUISTA**

**ERIK MANDONNET OLIVEIRA
JOÃO PEDRO AMORIM DA SILVA**

**O USO DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS E PLASMA RICO EM
PLAQUETAS EM TRATAMENTOS ORTOPÉDICOS DE ANIMAIS DE
COMPANHIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitário
UniFTC: Unidade Vitória da Conquista,
como requisito obrigatório para
obtenção do título de Bacharel em
Medicina Veterinária.

Professor (a): Jessica Meira Mendes.

VITÓRIA DA CONQUISTA

2023

O USO DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS E PLASMA RICO EM PLAQUETAS EM TRATAMENTOS ORTOPÉDICOS DE ANIMAIS DE COMPANHIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Erik Mandonnet Oliveira ¹

João Pedro Amorim da Silva ¹

Jessica Meira Mendes ²

RESUMO

As células-tronco mesenquimais (MSCs) são amplamente utilizadas na medicina veterinária regenerativa, principalmente em afecções ortopédicas, assim como o plasma rico em plaquetas (PRP). Esses recursos tendem a diminuir respostas inflamatórias e acelerar o processo de recuperação do paciente, podendo sofrer efeito de potencialização caso sejam utilizadas em conjunto. O presente estudo teve como objetivo averiguar a eficácia do uso de células-tronco mesenquimais e do plasma rico em plaquetas em tratamentos ortopédicos de animais de companhia. Para isso, foi feito uma revisão sistemática da literatura. As pesquisas ocorreram nas bases de dados da BVS e PubMed, utilizando os descritores: Stem Cells, Platelet-Rich Plasma, e Veterinary Medicine, de artigos publicados entre os anos de 2015 e 2023 na língua inglesa. Foram adotados como critérios de inclusão e exclusão artigos que utilizassem células-tronco mesenquimais e plasma rico em plaquetas em tratamentos de afecções ortopédicas em animais companhia, e artigos que não fossem apresentados na íntegra. Após a escolha das publicações, foram selecionados 21 estudos. Após a leitura completa, 8 estudos foram selecionados e analisados para a revisão sistemática. Observou-se através da leitura dos estudos que o uso das duas terapias garante um tratamento seguro e eficaz em afecções ortopédicas, podendo diminuir o tempo do tratamento, sendo que quando utilizadas em conjunto podem potencializar os seus efeitos benéficos.

Palavras-chave: Stem Cells. Platelet-Rich Plasma. Veterinary Medicine.

¹ Discentes do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário UniFTC de Vitória da Conquista (UniFTC/VIC), e-mail: erikmandonnet2@gmail.com, amorimjp1@outlook.com.

² Professora Orientadora do Centro Universitário UniFTC de Vitória da Conquista (UniFTC/VIC) Mestre em Ciências da Saúde (UESB), e-mail: jmmendes.vic@ftc.edu.br.

THE USE OF MESENCHYMAL STEM CELLS AND PLATELET-RICH PLASMA IN ORTHOPEDIC TREATMENT OF COMPANION ANIMALS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Mesenchymal stem cells (MSCs) are widely used in regenerative veterinary medicine, especially in orthopedic diseases, as well as platelet-rich plasma (PRP). These resources tend to reduce inflammatory responses and accelerate the patient's recovery process, and may have a potentiating effect if used together. The present study aimed to investigate the efficacy of the use of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma in orthopedic treatments for pets. For this, a systematic review of the literature was performed. The searches occurred in the BVS and PubMed databases, using the descriptors: Stem Cells, Platelet-Rich Plasma, and Veterinary Medicine, of articles published between the years 2015 to 2023 in the English language. We adopted as inclusion and exclusion criteria articles that used mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma in treatments of orthopedic conditions in companion animals, and articles that were not presented in full. After the choice of publications, 21 studies were selected. After the complete reading, 8 studies were selected and analyzed for the systematic review. It was observed through the reading of the studies that the use of the two therapies guarantees a safe and effective treatment in orthopedic affections, being able to reduce the treatment time, and that when used together they can potentiate their beneficial effects.

Keywords: Stem Cells. Platelet-Rich Plasma. Veterinary Medicine.

1 INTRODUÇÃO

Animais de companhia são propensos a lesões ortopédicas comumente associadas a complicações locomotoras e sensoriais graves, que podem evoluir para um estado de claudicação e perda da função do membro irreversível. As terapias com células-tronco propõem como uma alternativa para o tratamento de lesões ortopédicas por meio da diferenciação de células progenitoras em condrócitos e aos seus efeitos parácrinos, interrompendo os ataques imunológicos, controle da secreção de citocinas e a secreção de fatores neurotróficos que estimulam o processo de regeneração (MELOTTI et al., 2022; OKAMOTO et al., 2021).

A terapia com células-tronco mesenquimais (MSC) é uma técnica baseada na coleta de células progenitoras, que está sendo amplamente utilizada em várias

condições ortopédicas. Células progenitoras multipotentes e MSCs são dois tipos de células-tronco adultas usadas para regeneração tecidual e seus efeitos tróficos (Okamoto et al., 2021). Encontradas em várias fontes, incluindo medula óssea (BM-MSCs) e tecido adiposo (AT-MSCs), MSCs e células progenitoras têm o potencial de se diferenciar em várias linhagens celulares, incluindo tecido ósseo, cartilagens e tecido conjuntivo, como os ligamentos (OKAMOTO et al., 2021; ROMERO et al., 2017; CANAPP et al., 2016).

Já o plasma rico em plaquetas (PRP) fornece fatores de crescimento para aumentar e promover o enxerto de MSC, proporcionando um efeito sinérgico. Os fatores de crescimento melhoram a proliferação celular, promovem uma fase anabólica das células e estimulam a diferenciação das MSCs em fibroblastos (Canapp et al., 2016; Melotti et al., 2022). Além disso, o PRP fornece um suporte para as MSCs para facilitar a diferenciação e a sobrevivência celular durante o parto (Mohammad et al., 2015). Um estudo recente mostrou que várias injeções intra-articulares de PRP isoladamente indicaram evidências de reparo e remodelação do ligamento cruzado cranial (CCL) em cães (CANAPP et al., 2016).

É visto que as MSCs e o PRP podem contribuir para estabelecer um ambiente anti-inflamatório e pró-angiogênico, e pode estimular o tecido lesado a fim de restaurar sua integridade funcional (Angelone et al., 2017). Diante disso surge o questionamento: quais os benefícios a respeito do uso de células-tronco mesenquimais e do plasma rico em plaquetas em tratamentos ortopédicos de animais de companhia?

Neste sentido este estudo tem como objetivo através da revisão de literatura averiguar a eficácia do uso de células-tronco mesenquimais e do plasma rico em plaquetas em tratamentos ortopédicos de animais de companhia, a fim de conduzir os profissionais para a utilização de técnicas mais efetivas no tratamento de afecções ortopédicas em animais de companhia. E contribuir para a ciência, pois abrange os novos recursos utilizados e sua eficácia.

2 METODOLOGIA

De acordo com Conforto et al., 2011, a revisão bibliográfica tem caráter exploratório, sendo considerada como o primeiro passo para a pesquisa científica. Ainda segundo o autor, na revisão bibliográfica é preciso definir os tópicos chave, como título, autor, conteúdo, fontes de dados, tipos de pesquisa. A revisão bibliográfica é desenvolvida com base em materiais já elaborados, sendo livros, artigos e teses (Gil, 2007; Brizola e Fantin, 2007; Donato e Donato, 2019). A revisão de literatura sistemática consiste em um método sistêmico, explícito e reproduzível que permite avaliar e sintetizar os estudos realizados na área da saúde (GALVÃO e RICARTE, 2019).

Foi realizado uma revisão sistemática da literatura, onde foram analisados artigos sobre a temática do uso de células-tronco mesenquimais e plasma rico em plaquetas em tratamentos ortopédicos em animais de companhia.

Para a busca dos artigos foram utilizados os seguintes descritores : Stem Cells, Platelet-Rich Plasma e Veterinary Medicine, verificados no MeSH. Foram utilizados como critério de inclusão artigos que utilizassem em conjunto ou isolado a terapia de células-tronco mesenquimais e plasma rico em plaquetas, publicados na língua inglesa, entre o período de 2015 e 2023, e que utilizassem preferencialmente cães, gatos e equinos. Os critérios de exclusão foram artigos que não se tratavam de tratamentos ortopédicos, que não utilizassem animais de companhia, e que não fossem apresentados no íntegra.

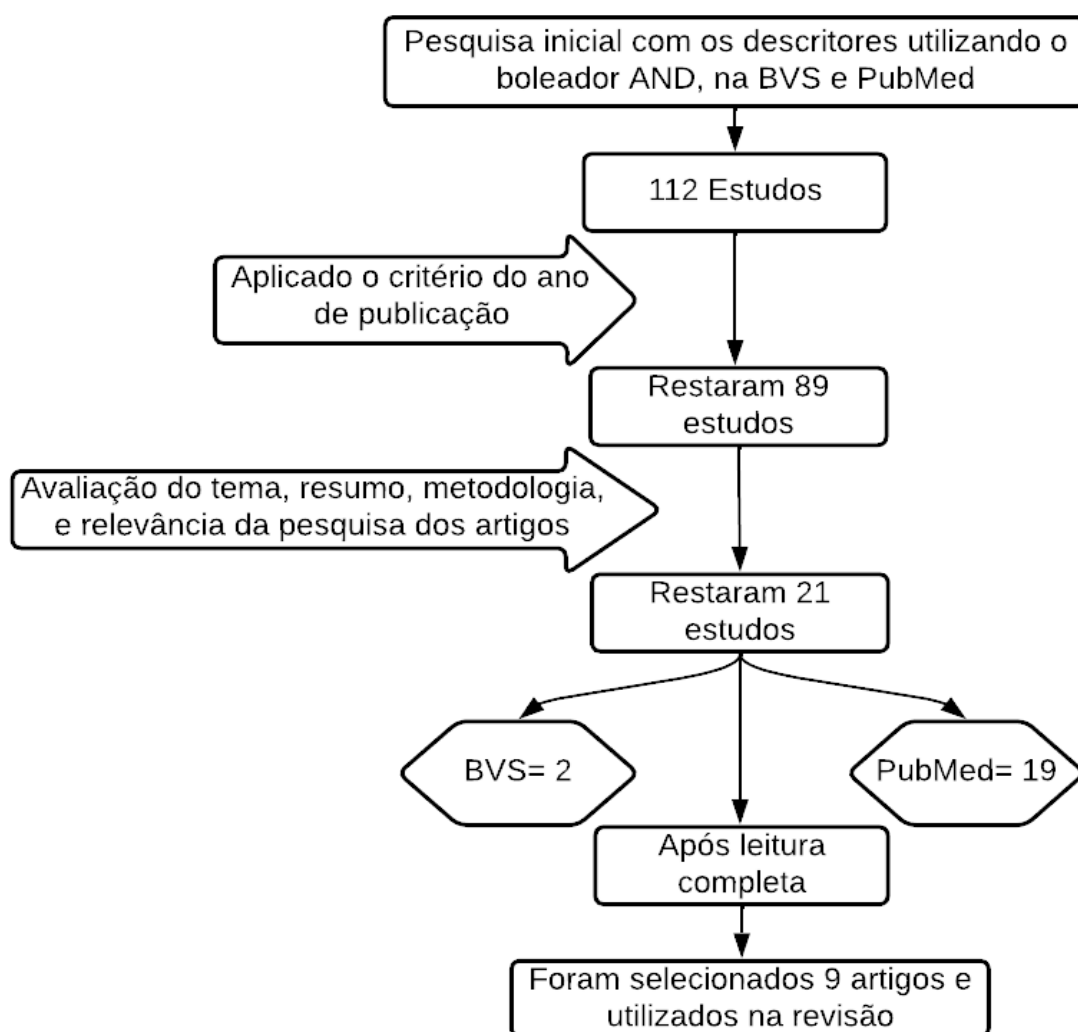
As pesquisas foram realizadas em bases de dados como a PubMed, e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), entre o período de 05 a 10 de maio de 2023. Com a realização da combinação dos três descritores, utilizando os operadores booleanos AND, OR, e NOT.

Sendo assim os artigos foram analisados e selecionados por dois autores, avaliados na seguinte ordem: tema, resumo, metodologia adotada, e relevância da pesquisa. Após a primeira seleção as publicações selecionadas foram avaliadas em texto completo para analisar a qualidade metodológica dos estudos estabelecendo os critérios de inclusão de exclusão, conforme sugere SAMPAIO et al., 2006.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a realização da pesquisa por meio da associação dos descritores Stem Cells AND Platelet-Rich Plasma AND Veterinary Medicine, obteve os seguintes resultados ilustrados na Figura 1.

Figura 1- Fluxograma do processo de dados obtidos para a revisão.



Após a análise dos artigos, foram escolhidas 9 publicações entre os anos de 2015 e 2022 condizentes com os critérios de inclusão e exclusão. O Quadro 1 apresenta os artigos analisados separando por autor(es)/ano, tipos de estudo, objetivos, principais resultados, e conclusão.

Quadro 1 – Distribuição da produção científica acerca do uso de células-tronco mesenquimais e plasma rico em plaquetas para o tratamento de afecções ortopédicas em animais de companhia.

Autor(es) /Ano	Tipo de Estudo	Objetivos	Principais Resultados	Conclusão
Yun et al., 2016.	Ensaio clínico não randomizado, controlado, comparativo horizontal.	O objetivo do estudo foi investigar os efeitos do plasma rico em plaquetas (PRP) e das células-tronco mesenquimais (MSC) derivadas de tecido adiposo no tratamento da osteoartrite (OA).	Os resultados demonstraram que os tratamentos com PRP e MSC apresentaram efeitos positivos nos testes de força, claudicação, compressão focal, alterações inflamatórias, e na composição de matriz extracelular.	Conclui-se que a combinação de PRP e MSC tem um efeito benéfico como regulador inflamatório na osteoartrite que apresenta degeneração articular irreversível.
Angelone et al., 2017.	Estudo clínico, não randomizado, analítico, horizontal.	Avaliar o papel das MSCs derivadas de tecido adiposo e do PRP na terapia de casos clínicos espontâneos da laminite equina.	O uso de PRP associado com as MSCs trouxeram resultados positivos, após a venografia foi possível observar evolução constante dos vasos sanguíneos no período de 90 dias, além disso também foram observadas melhoras no aspecto do casco apresentando taxas significativas de crescimento.	O trabalho sugere que a medicina regenerativa pode ser mais explorada no tratamento da laminite crônica, quando terapias convencionais não são adequadas, porém esclarece que o número baixo de casos incluídos neste estudo impossibilita de generalizar os resultados e estabelecer uma causa/efeito

				da terapia MSCs/PRP.
Okamoto-Okubo et al., 2021.	Estudo clínico prospectivo, analítico, comparativo, randomizado, horizontal e duplo-cego.	Comparar os efeitos da administração intra-articular de doses repetidas de células-tronco alogênicas derivadas de tecido adiposo (ADSC) ou plasma rico em plaquetas pobre em leucócitos (PRP) em termos de eficácia do tratamento durante 60 dias em pacientes com doença degenerativa bilateral da articulação do quadril (DHJD).	Os cães tratados com ADSC não apresentaram melhoras significativas no período de 30 dias, porém após 60 dias de tratamento demonstrou eficácia significativa, diferentemente do PRP que apresentou bons resultados após 30 dias, e melhores após 60 dias, porém inferiores aos resultados das ADSC.	Pode-se concluir que as duas terapias foram eficazes e seguras para reduzir o comportamento de dor crônica em animais com OA bilateral de quadril durante o período de 60 dias, no entanto uma tendência de maior melhoria foi fornecida pelas ADSC. Estudos adicionais, controlados e de longos prazos são necessários para apoiar esses resultados.
Canapp., et al. 2016.	Estudo retrospectivo, não randomizado, analítico.	Descrever os efeitos da terapia combinada de células progenitoras derivadas de tecido adiposo e plasma rico em plaquetas (ADCP-PRP) para o tratamento de tendinopatia supraespinhal (ST) unilateral em 55 cães.	Os pacientes apresentaram melhora significativa ao ultrassom diagnóstico, 82% dos casos se compararam ao membro contralateral após 45 e 90 dias de tratamento. Na análise de marcha 88% dos animais não apresentavam diferenças quando comparado ao membro contralateral ao	Em conclusão, as ADCP em combinação com PRP podem fornecer um efeito biológico adequado levando à cicatrização do tendão e melhora da função.

			praticar exercícios após 90 dias de tratamento.	
Romero et al., 2017.	Estudo randomizado, analítico, comparativo, horizontal, duplo-cego.	Avaliar separadamente a eficácia de células-tronco mesenquimais derivadas de medula óssea (BM-MSCs), células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo (AT-MSCs), e plasma rico em plaquetas autólogo (PRP) para o tratamento de lesões induzidas no tendão flexor digital superficial (SDFT) de equinos.	Foi observado melhora clínica significativa, sem qualquer claudicação. O tratamento com BM-MSCs obteve resultados significativos mais rápidos nas pontuações ultrassonográficas. Nos equinos tratados com BM-MSCs e PRP foram observados altos níveis de colágeno, diferente do grupo controle e do grupo tratado com AT-MSCs.	O tratamento com BM-MSCs e PRP produziram resultados melhores em comparação com as células AT. Embora todos os tratamentos tenham mostrado resultados benéficos em comparação ao grupo controle, os dados do artigo sugerem que as BM-MSCs podem proporcionar uma melhor cicatrização do tendão.
Beerts C et al., 2017.	Estudo randomizado, controlado, analítico, comparativo.	Avaliar o uso combinado de MSCs derivadas de tecido adiposo induzidas e PRP em um grande grupo de cavalos com lesões tendíneas ligamentares.	Em $\pm$ duas semanas 88,2% dos equinos com lesões do ligamento suspensor (SL) obtiveram 60% de melhora com aplicações de MSCs e PRP. No grupo de equinos com lesões no tendão flexor digital superficial (SDFT) 98,2% receberam pontuações positivas em relação a melhora clínica. Os	Este estudo relata um uso seguro e promissor de MSCs alogênicas induzidas em PRP alogênico para o tratamento de lesões SL e SDFT em 104 equinos, após dois anos de tratamento.

			resultados mantiveram positivos após 24 meses de tratamento.	
Melotti et al., 2022.	Relato de Caso.	Descrever a aplicação repetida de MSCs derivadas de tecido adiposo autólogo e PRP autólogo para o tratamento de uma tendinite do tendão flexor digital superficial (SDFT) crônica desenvolvida a partir de uma lesão anterior em um cavalo de salto.	Na avaliação clínica o animal demonstrou diminuição do edema e da dor após o tratamento. Além disso, foi possível o retorno à atividade esportiva após um ano, sem histórico de claudicação. Ao exame ultrassonográfico o paciente apresentou melhora em relação a ecogenicidade, e ao alinhamento das fibras. Também foram relatados baixos níveis de citocinas inflamatórias após o início do tratamento.	A terapia demonstrou ser segura e eficaz, pois apoiou uma progressão positiva da lesão crônica, não foram observadas reações adversas. Após o tratamento, o animal pôde voltar à competição.
Canapp et al., 2016.	Estudo retrospectivo, não randomizado, analítico.	Avaliar o uso de concentrado autólogo de aspirado de medula óssea (BMAC) ou células progenitoras derivadas de tecido adiposo (ADPC) com combinação de plasma rico em plaquetas (PRP) em tratamento de lesões parciais precoces do	Foi observado melhora após 90 dias de tratamento na avaliação de marcha em comparação ao membro contralateral. Em 9 de 13 cães avaliados com artroscopia, foi encontrado um CCL intacto com neovascularização e padrões normais de fibra, os 3 cães restantes tinham uma ruptura >50%	Sugere-se o uso da combinação autóloga de BMAC-PRP ou ADPC-PRP como uma opção alternativa de tratamento. No entanto mais estudos são necessários para determinar se eles são reprodutíveis em um estudo

		ligamento cruzado cranial (CCL) em 36 cães.	e foram encaminhados para tratamento cirúrgico.	randomizado, cego e controlado bem populado.
Mohammad et al., 2015.	Estudo experimental, randomizado, controlado, comparativo.	Avaliar a possibilidade de aumentar a taxa de distração e diminuir a fase de consolidação usando células-tronco mesenquimais derivadas de medula óssea (BM-MSCs) como fonte exógena de células progenitoras osteogênicas, e o transplante de plasma rico em plaquetas (PRP) para a osteogênese de distração (DO), ou se essas células poderiam influenciar diferentes aspectos da DO.	A neoformação óssea periosteal teve um melhor resultado no grupo tratamento em comparação ao grupo controle. Na tomografia o grupo tratado com MSCs e PRP obtiveram parâmetros de cicatrização significativamente maiores que no grupo controle. Após a avaliação histomorfométrica o grupo controle apresentou formação média óssea com média de 46,3% comparada ao grupo controle 39,1%.	O transplante de BM-MSCs afeta positivamente a consolidação óssea precoce em DO. O uso de MSCs em conjunto com o PRP pôde permitir um período de consolidação mais curto e, portanto, permitir uma remoção mais precoce de implantes.

Yun et al. (2016), em sua pesquisa não randomizada tinham como objetivo examinar o efeito do PRP e das MSCs na alteração morfológica e regeneração da cartilagem articular em cães afetados com osteoartrites induzidas. Foram realizados tratamentos com as duas terapias isoladas e em conjunto, comparando-as com o tratamento convencional. O uso de MSCs isoladas obteve resultados semelhantes à aplicação do PRP isolado. Porém o grupo tratado com MSCs e PRP em conjunto obteve melhoras significativas, se comparando com membro contralateral não afetado, mostrando que a combinação de MSCs e PRP tem um efeito benéfico e sinérgico na osteoartrite.

A terapia associada de MSCs e PRP também foi utilizada por Angelone et al. (2017), que avaliaram os seus benefícios no tratamento da laminite equina. Em seu

estudo o uso das MSCs associado ao PRP obtiveram um melhor benefício comparada a terapia convencional. Por resultar em uma melhor vascularização e controle da inflamação reduzindo o tempo de recuperação.

No estudo de Okamoto et al. (2021) foram utilizadas as ADSCs comparando-as com o PRP no tratamento da DHJD em cães. O uso das ADSCs e PRP foram capazes de reduzir o comportamento da dor crônica nos animais. Porém apesar das duas terapias apresentarem resultados satisfatórios no tratamento da DHJD, as ADSCs obtiveram um melhor desempenho a longo prazo.

Similarmente, Canapp et al. (2016) em seu estudo também utilizou MSCs, derivadas de tecido adiposo, porém associadas ao PRP no tratamento de ST em cães. Demonstraram que após o tratamento os animais obtiveram melhora significativa na claudicação do membro afetado, especialmente aqueles que não responderam ao tratamento conservador e à terapia de reabilitação.

Romero et al. (2017) comparou em seu estudo o uso de BM-MSCs, AT-MSCs, PRP, e a utilização somente do Ringer com Lactato em lesões no SDFT de equinos. Os resultados apresentados foram mais favoráveis para as BM-MSCs, apesar de todos os tratamentos terem mostrado um efeito benéfico em comparação ao grupo controle, as AT-MSCs obtiveram o menor resultado dentre os tratamentos, indicando que as BM-MSCs fornecem uma regeneração mais rápida ao tendão lesionado.

Do mesmo modo, Beerts et al. (2017) em seu estudo utilizou MSCs em conjunto ao PRP no tratamento de lesões no SDFT, porém comparando ao resultado do mesmo tratamento de lesões no SL, em equinos. A terapia foi satisfatória nos dois grupos, pois potencializou a cicatrização e proliferação de células-tronco mesenquimais nos locais das lesões. No entanto a longo prazo uma porcentagem maior dos animais do grupo SL obtiveram recidivas comparado ao grupo SDFT.

A mesma lesão no SDFT foi abordada por Meloti et al. (2022) em um cavalo de salto, utilizando as AD-MSCs associadas ao PRP para o tratamento da lesão. Os resultados foram benéficos, pois as injeções repetidas de AD-MSCs e PRP foram responsáveis pela diminuição dos marcadores inflamatórios e reestruturação do tendão, levando a diminuição dos sintomas clínicos, o que demonstra ser uma terapia segura e eficaz.

Canapp et al. (2016) avaliou o uso de aspirado de medula óssea (BMAC) associado ao PRP, e ADPC também em conjunto ao PRP no tratamento de rupturas

do CCL em cães. Observou-se resultados benéficos nos animais acompanhados ao longo da terapia, resultando em seu retorno as atividades físicas diárias e competitivas. Porém as limitações de um estudo retrospectivo impossibilitam a análise completa de todos os participantes do estudo.

Mohammad et al. (2015) comparou o uso de BM-MSCs associadas ao PRP, e PRP isolado, no processo de osteogênese por distração em cães. O grupo tratado com BM-MSCs e PRP obtiveram um resultado significativo em menor tempo comparado com o grupo tratado com PRP isolado, levando a uma quantidade e qualidade maiores de formação de calos ósseos. Demonstraram que o uso destas terapias permite um período de consolidação óssea mais curta, e remoção mais precoce do dispositivo Ilizarov.

Diante disso, é notável que a literatura traz resultados benéficos quanto ao uso de células-tronco e plasma rico em plaquetas, associados ou não, em tratamentos ortopédicos, enfatiza ainda que o uso associado destes recursos tem seus efeitos benéficos potencializados, se comparado ao uso isolado.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se com a seguinte pesquisa, que a terapia com o uso de células-tronco mesenquimais sejam elas coletadas de tecido adiposo ou ósseo, e o uso de plasma rico em plaquetas traz resultados benéficos e seguros quando utilizados corretamente em afecções ortopédicas, sendo ainda mais proveitosa se utilizadas em conjunto.

Apesar das pesquisas apresentarem resultados positivos, ainda existe a necessidade de mais estudos controlados randomizados e duplo cegos sobre o tema, para se obter resultados mais precisos avaliando o uso em conjunto e separado de cada técnica, melhorando assim o uso destas terapias e reduzindo o tempo de tratamento do paciente, além disso contribui para a comunidade científica com estudos controlados.

REFERÊNCIAS

ANGELONE, M.; CONTI, V.; BIACCA, C.; BATTAGLIA, B.; PECORARI, L.; PIANA, F.; GNUDI, G.; LEONARDI, F.; RAMONI, R.; BASINI, G.; DOTTI, S.; RENZI, S.; FERRARI, M.; GROLLI, S. The Contribution of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells and Platelet-Rich Plasma to the Treatment of Chronic Equine Laminitis: A Proof of Concept. **International journal of molecular sciences**. v.18, n. 19, outubro 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms18102122>. Acesso em 20 de junho de 2023.

BEERTS, C.; SULS, M.; BROECKX, S. Y.; SEYS, B.; VANDENBERGHE, A.; DECLERCQ, J.; DUCHATEAU, L.; VIDAL, M. A.; SPAAS, J. H. Tenogenically Induced Allogeneic Peripheral Blood Mesenchymal Stem Cells in Allogeneic Platelet-Rich Plasma: 2-Year Follow-up after Tendon or Ligament Treatment in Horses. **Frontiers in veterinary Science**. v. 4, n. 158, setembro 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00158>. Acesso em 20 de junho de 2023.

BRIZOLA, J.; FANTIN, N. REVISÃO DA LITERATURA E REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA. **Revista de Educação do Vale do Arinos - RELVA**, v. 3, n. 2, 2017. Disponível em: <https://periodicos.unemat.br/index.php/relva/article/view/1738>. Acesso em 22 de junho de 2023.

CANAPP, S. O. Jr.; CANAPP, D. A.; IBRAHIM, V.; CARR, B. J.; COX, C.; BARRETT, J. G. The Use of Adipose-Derived Progenitor Cells and Platelet-Rich Plasma Combination for the Treatment of Supraspinatus Tendinopathy in 55 Dogs: A Retrospective Study. **Frontiers in veterinary Science**. v. 3, n. 61, setembro 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00061>. Acesso em 21 de junho de 2023.

CANAPP, S. O. Jr; LEASURE, C. S.; COX, C.; IBRAHIM, V.; CARR, B. J. Partial Cranial Cruciate Ligament Tears Treated with Stem Cell and Platelet-Rich Plasma Combination Therapy in 36 Dogs: A Retrospective Study. **Frontiers in veterinary Science**. v. 3, n. 112, dezembro 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00112>. Acesso em 21 de junho de 2023.

CONFORTO, E. C.; AMARAL, D. C.; SILVA, S. L. DA. Roteiro para revisão bibliográfica sistemática: aplicação no desenvolvimento de produtos e gerenciamento de projetos. **In Instituto de Gestão de Desenvolvimento do Produto, Congresso Brasileiro de Gestão de Desenvolvimento de Produto—CBGDP**. Anais, Porto Alegre, p. 1-12 2011. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/2205710/mod_resource/content/1/Roteiro%20para%20revis%C3%A3o%20bibliogr%C3%A1fica%20sistem%C3%A1tica.pdf. Acesso em 01 de julho de 2023.

DONATO, H.; DONATO, M. Etapas para a realização de uma revisão sistemática. **Acta Médica Portuguesa**. n. 32, n. 3, p. 227-235, março 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.11923>. Acesso em 22 de junho de 2023.

GALVÃO, M. C. B.; RICARTE, I. L. M. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA: CONCEITUAÇÃO, PRODUÇÃO E PUBLICAÇÃO. **Logeion: Filosofia da Informação**. Rio de Janeiro, v. 6, n. 1, p. 57-73, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.21728/logeion.2019v6n1.p57-73>. Acesso em: 22 de junho de 2023.

GIL, A. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: Atlas, 2007.

MELOTTI, L.; CAROLO, A.; ELSHAZLY, N.; BOESSO, F.; DA DALT, L.; GABAI, G.; PERAZZI, A.; IACOPETTI, I.; PATRUNO, M. Case Report: Repeated Intralesional Injections of Autologous Mesenchymal Stem Cells Combined With Platelet-Rich Plasma for Superficial Digital Flexor Tendon Healing in a Show Jumping Horse. **Frontiers in veterinary Science**. v. 9, n. 843131, fevereiro 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.843131>. Acesso em 21 de junho de 2023.

MOHAMMAD, M. D.; ESLAMINEJAD, B. M.; MOTALLEBIZADEH, N.; HALAN, A. J.; TAGIYAR, L.; SOROORI, S.; NIKMAHZAR, A.; PEDRAM, M.; SHAHVERDI, A.; MEHRJERDI, K. H.; IZADI, S. Transplantation of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells with Platelet-Rich Plasma Accelerate Distraction Osteogenesis in A Canine Model. **Cell jornal**. v. 17, n. 4, p. 243-252, julho 2015. Disponível em: 10.22074/cellj.2016.3724. Acesso em 21 de junho de 2023.

OKAMOTO-OKUBO, C. E.; CASSU, R. N.; JOAQUIM, J. G. F.; MESQUITA, L. D. R.; RAHAL, S. C.; OLIVEIRA, H. S. S.; TAKAHIRA, R.; ARRUDA, I.; MAIA, L.; LANDIM, F. DA C.; LUNA, S. P. L. Chronic pain and gait analysis in dogs with degenerative hip joint disease treated with repeated intra-articular injections of platelet-rich plasma or allogeneic adipose-derived stem cells. **The Journal of veterinary medical Science**. v. 83, n. 5, p. 881-888, junho 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0730>. Acesso em 21 de junho de 2023.

RAMOS, A; FARIA, P. M ; FARIA, A. Revisão sistemática de literatura: contributo para a inovação na investigação em ciências da educação. **Rev. Diálogo Educacional**. v. 14, n. 41, p.17-36, 2014. Disponível em: http://educa.fcc.org.br/scielo.php?pid=S1981-416X2014000100002&script=sci_abstract. Acesso em: 22 de junho de 2023.

ROMERO, A.; BARRACHINA, L.; RANERA, B.; REMACHA, A. R.; MORENO, B.; BLAS, I. DE; SANZ, A.; VÁZQUEZ, F. J.; VITORIA, A.; JUNQUERA, C.; ZARAGOZA, P.; RODELLAR, C. Comparison of autologous bone marrow and adipose tissue derived

mesenchymal stem cells, and platelet rich plasma, for treating surgically induced lesions of the equine superficial digital flexor tendon. **Veterinary journal**. London, v. 224, p. 76-84, junho 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.04.005>. Acesso em 21 de junho de 2023.

YUN, S.; KU, S. K.; KWON, Y. S. Adipose-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma synergistically ameliorate the surgical-induced osteoarthritis in Beagle dogs. **Journal of orthopaedic surgery and research**. v. 11, n. 9, janeiro 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13018-016-0342-9>. Acesso em 21 de junho de 2023.