

O uso de PRF e PRP em feridas resultantes do pé diabético

The use of PRF and PRP in wounds resulting from the diabetic foot

DOI:10.34119/bjhrv4n4-237

Recebimento dos originais: 05/07/2021

Aceitação para publicação: 09/08/2021

Maria Gabriela Ferreira Carvalho

Estudante da Faculdade de Medicina
Centro Universitário de Patos de Minas
Rua Major Gote, 808 – Caiçaras, Patos de Minas – MG
E-mail: magafc@icloud.com

Laís Moreira Borges Araújo

Docente da Faculdade de Medicina
Centro Universitário de Patos de Minas
Rua Major Gote, 808 – Caiçaras, Patos de Minas – MG
E-mail: laismba@unipam.edu.br

Luíza Pereira Lopes

Estudante da Faculdade de Medicina
Centro Universitário de Patos de Minas
Rua Major Gote, 808 – Caiçaras, Patos de Minas – MG
E-mail: luizinhaplopes@hotmail.com

Maíra Gabrielle Silva Melo

Estudante da Faculdade de Medicina
Centro Universitário de Patos de Minas
Rua Major Gote, 808 – Caiçaras, Patos de Minas – MG
E-mail: maira.gabrielle@yahoo.com

Marcela Cristina Caetano Gontijo

Estudante da Faculdade de Medicina
Centro Universitário de Patos de Minas
Rua Major Gote, 808 – Caiçaras, Patos de Minas – MG
E-mail: gontijomarcela@icloud.com

Beatriz Ferreira Diniz

Estudante da Faculdade de Medicina
Centro Universitário de Patos de Minas
Rua Major Gote, 808 – Caiçaras, Patos de Minas – MG
E-mail: beatrizfdiniz@gmail.com

Beatriz Baldi Fróes

Estudante da Faculdade de Medicina
Centro Universitário de Patos de Minas
Rua Major Gote, 808 – Caiçaras, Patos de Minas – MG
E-mail: beatrizfroes@hotmail.com

Luiz Carlos Marques da Silva
Estudante da Faculdade de Medicina
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais
Rua Miguel Abras, 105 – Serra, Belo Horizonte - MG
E-mail: marquesluizcarlos64@gmail.com

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) é um problema de saúde que afeta as populações no geral, desde países desenvolvidos à países em desenvolvimento. Dentre as complicações dessa doença se destaca uma entidade que é frequente e limitadora: a neuropatia diabética. São variados os tratamentos utilizados para essa condição, entretanto é conhecido que muitas vezes são falhos, resultando em amputações desnecessárias. Nesse contexto, são utilizadas duas técnicas que auxiliam a eficácia do tratamento a longo prazo: a Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) e o Plasma Rico em Plaquetas (PRP). Tendo como objetivo deste trabalho a explicação e comparação entre esses dois métodos. Foram utilizados artigos em Português, Inglês e Espanhol, tendo como critério de inclusão a língua e critério de exclusão algum viés de seleção. Os artigos destacam a forma de obtenção, a aplicação e os resultados em pacientes com o Pé Diabético. Concluindo que os métodos são baratos e práticos, porém que o PRF é preferível ao PRP por tempo de cura e resolução das feridas.

Palavras-chave: Fibrina Rica em Plaquetas, Plasma Rico em Plaquetas, Pé Diabético, Cicatrização.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a health problem that affects populations in general, from developed to developing countries. Among the complications of this disease, an entity that is frequent and limiting stands out: diabetic neuropathy. The treatments used for this condition are varied, however it is known that they are often flawed, resulting in unnecessary amputations. In this context, two techniques are used that aid the effectiveness of long-term treatment: Platelet-Rich Fibrin (PRF) and Platelet-Rich Plasma (PRP). Having as objective of this work the explanation and comparison between these two methods. Articles in Portuguese, English and Spanish were used, having as inclusion criteria the language and exclusion criteria some selection bias. The articles highlight how to obtain, apply and the results in patients with Diabetic Foot. Concluding that the methods are cheap and practical, but that PRF is preferable to PRP for healing time and wound resolution.

Keywords: Platelet-Rich Fibrin, Platelet-Rich Plasma, Diabetic Foot, Wound Healing.

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é um problema de saúde que afeta as populações no geral, desde países desenvolvidos à países em desenvolvimento. No Brasil, há cerca de 10 milhões de pacientes com DM ativa, sendo o 6º país com mais indivíduos com a doença no mundo. Explorando uma média entre as capitais, São Paulo ganha destaque, sendo a cidade com mais pessoas acometidas, com cerca de 10 em 100 mil habitantes (SACCO et al, 2007).

Sendo assim, é importante ressaltar que este número ainda está aumentando em detrimento do crescimento e envelhecimento populacional do país, além da maior urbanização, prevalência de obesidade, sedentarismo e estilo de vida contemporâneo, em que se prioriza a praticidade em consumo de comidas prontas ricas em carboidrato (NASCIMENTO et al, 2015).

Dentre as complicações que a doença causa é necessário dar destaque para a mais frequente e delimitadora: a neuropatia periférica. Esta que representa uma síndrome heterogênea clínica que pode ter evolução, instalação e mecanismos fisiopatológicos diversos. É uma entidade que acomete o sistema nervoso periférico, e que está também aumentando sua incidência, tendo em vista que cerca de metade dos pacientes com DM vai cursar com a neuropatia em algum ponto da doença (NASCIMENTO; PUPE; CAVALCANTI, 2016).

Um dano secundário à neuropatia é a ulceração do membro acometido, que quase sempre acontece devida a perda da sensibilidade que o paciente desenvolve. O pé, que é geralmente o membro de escolha da condição, fica então vulnerável aos traumas ocasionais, se torna porta de entrada de bactérias oportunistas, se tornando sítio de infecções crônicas graves que podem resultar em amputação. O paciente fica sujeito a esses desfechos porque procura o hospital quando o quadro já está grave, por isso a necessidade de diagnóstico e tratamento da lesão de forma efetiva (BRASILEIRO et al, 2019).

Nesse contexto, o uso de plaquetas na medicina foi bastante expandido pois estas produzem fatores de crescimento que podem ser utilizados em várias áreas da saúde. Em feridas crônicas foi usual a partir do início da década de 90, sendo assim realizados estudos para analisar a eficácia de fatores de cicatrização derivadas de plaquetas. Posto isso, são empregues duas novas técnicas para tratamento da úlcera decorrida da DM: o Plasma Rico em Plaquetas (PRP) e A Fibrina Rica em Plaquetas (PRF). Que são métodos de fácil aplicabilidade, obtenção, de maior rapidez e baratos, tendo resultados à longo prazo melhores do que os tratamentos convencionais (CRISCI et al, 2018; GOLE; MUHAMMED; PATADIA, 2019).

Por conseguinte, o objetivo desse trabalho é explicar e comparar os métodos de PRF e PRP em cicatrização de lesões decorridas de “pé diabético” em relação à sua síntese, seu uso e suas aplicações.

2 METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura que visa englobar publicações prévias a atuais dando embasamento científico para novos conhecimentos nesse campo de pesquisa. Foram selecionados artigos da Biblioteca Virtual de Saúde, Ministério da Saúde, PubMed e Google Scholar, sendo critérios de inclusão estarem nas linguagens: português, inglês e espanhol. Foram selecionados 21 artigos no intervalo de 2001 a 2020. Como critérios de exclusão utilizamos textos que continham algum viés de seleção.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 FISIOPATOLOGIA DO PÉ DIABÉTICO

“O pé diabético é caracterizado por lesões ulcerativas que o paciente pode apresentar em seus pés, causadas pela neuropatia periférica dos membros e agravadas pelas alterações circulatórias decorrentes da micro e macroangiopatia,” (VIDAL, 2009). Essas alterações, segundo Sanches (2008), acometem os indivíduos que apresentam diabetes tipo 1 ou tipo 2. Sendo a maioria homens, de baixa condição socioeconômica e com mais de 60 anos.

Sua fisiopatologia é determinada, de acordo com Duarte (2011), pelos efeitos da neuropatia, da isquemia e da infecção. A polineuropatia periférica (sensitiva, autonômica e motora) provém da degeneração dos axônios, começando pela parte terminal e é facilitada pela amielinização destes. Como as fibras do sistema autônomo são amielínicas, os primeiros efeitos se dão nos pés. Ademais, outro fator promotor para a degeneração é que ela acontece tão mais fácil quanto mais longos forem as fibras, como o máximo de tamanho ocorre em ambos os membros inferiores, ela é bilateral e predominante nos pés. Com o acometimento desse tipo de fibra,

Tem um pé seco pela perda das funções das glândulas sudoríparas. Esta disfunção simpática tem também como consequência uma abertura dos shunts arteriovenosos que vai levar a uma hiperperfusão da região profunda do pé por desvio do sangue da epiderme para a derme, originando uma diminuição da perfusão tecidual na primeira (SOUSA, 2013, pág. 9).

Ainda embasado no pensamento de Sousa (2013), com o tempo tem-se a disfunção de outros tipos de fibras, como as sensitivas, iniciando pelas fibras de temperatura e dor, que predis põem a uma perda de sensibilidade gradual e crises álgicas espontâneas, até chegar a anestesia total do pé, que é um risco para lesões não percebidas pelo doente que

podem ulcerar e gerar complicações. Por último, as fibras motoras longas são injuriadas com perda da autonomia dos pés, e a deformação dos dedos em garra plantar e em garra dorsal.

O comprometimento vascular advém da aterosclerose que é agravada pela diabetes. “Nos pacientes diabéticos, há uma predileção da doença macrovascular oclusiva envolver primariamente as artérias tibiais e a peroneira, entre o joelho e o pé” (LUCCIA, 2003). Isso se deve, consoante com o pensamento de Filho (2016), ao fato de que a resistência insulínica leva à oxidação de ácidos graxos livres no endotélio das artérias gerando uma superprodução de espécies reativas de oxigênio. Esses radicais livres lesam o DNA nuclear, com ativação da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), enzima envolvida no processo de reparo do ácido nucleico danificado. A PARP inibe a atividade da enzima glicolítica GAPDH (gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase), com aumento dos níveis de produtos intermediários que, por sua vez, ativam as cinco vias de sinalização relacionadas a aterosclerose. O que explica a isquemia resultante do processo.

Concluindo a patogênese, tem a evolução para a infecção, que conforme Vidal (2009), se dá nas lesões, geralmente pela contaminação por bactérias Gram-positiva (G+) nos tecidos superficiais e bactérias Gram-negativas (G) nos tecidos profundos como *Echerchia Coli*, *Pseudomonas aeruginosas*, *Proteus sp* e *Neisseria gonorrhoeae*. Infecções extremamente invasivas e de caráter mionecrótico estão associadas às bactérias anaeróbicas como *Clostridium perfringens* e *bacteroides fragilis*, responsáveis por um quadro clínico de prognóstico reservado, amplamente relacionado à amputação dos membros ou segmentos acometidos. Para que essas lesões não sejam acometidas por infecções é necessário um manter o sangue dentro do vaso lesionado.

3.2 PLAQUETAS

As plaquetas são o segundo componente em maior volume no sangue. São fragmentos citoplasmáticos que carecem de núcleo derivado de megacariócitos. Sua vida útil é entre 7 e 10 dias, e a concentração normal de sangue periférico é $150-450 \times 10^9 / L$. Estas plaquetas não ativadas são estruturas discoides biconvexas com a forma de uma lente com dimensões de aproximadamente 2,0-4,0 por 0,5 μm e um volume médio de 7-11 fl.

As plaquetas são formadas por uma área periférica, que corresponde a uma membrana fosfolipídica, uma série de microtúbulos e um sistema canalicular muito extenso que liga a superfície ao citoplasma. Segundo Dohan (2006), podem ser

identificados dentro do citoplasma de plaquetas a presença de grânulos de glicogênio, mitocôndrias, lisossomos, peroxissomos e vários tipos de inclusões, incluindo alfa e grânulos densos. Dohan (2006) afirma ainda a presença de proteínas específicas e não específicas de plaquetas (fibrinogênio, fibronectina, thrombospodin, fatores de crescimento, etc.). Contudo, os elementos mais importantes das plaquetas para alcançar os processos de cicatrização e reparação são os leucócitos e os fatores de crescimento, sendo estes últimos, os polipeptídios que participam na diferenciação, proliferação, migração e metabolismo das células (GARCIA, 2004).

3.3 HOMEOSTASIA DO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO

Para manter a homeostasia, ocorre 3 etapas: vasoconstrição, bloqueio temporário por tampão plaquetário e a coagulação. A primeira delas acontece pela constrição dos vasos afim de diminuir o fluxo de sangue e a pressão do vaso, que é induzida por moléculas parácrinas liberadas pelo endotélio. A segunda etapa, ainda salientada por Silverthorn (2017), é a formação de um tampão de plaquetas. Isso acontece porque as plaquetas vão sendo aderidas à parede danificada. Essas plaquetas vão sendo ativadas e produzem citocinas, que recrutam mais plaquetas e reforçam a vasoconstrição local. A terceira etapa consiste na formação do coágulo através de fibrina. A fibrina é sintetizada a partir de uma cascata de reações enzimáticas e uma série de fatores de coagulação numerados. A principal delas, segundo Barret (2014), é a transformação de fibrinogênio em fibrina que é catalisada pela trombina. Essa enzima é uma serino-protease que é formada a partir de seu precursor circulante, a protrombina, pela ação do fator X ativado.

O fator X pode ser ativado por um dos dois sistemas, conhecidos como intrínseco e extrínseco. A reação inicial no sistema intrínseco é a conversão do fator XII inativo em fator XII ativo (XIIa). Essa ativação, que é catalisada por cininogênio de alto peso molecular e calicreína, pode ser iniciada in vitro pela exposição do sangue ao vidro, ou in vivo por fibras de colágeno subjacentes ao endotélio. O fator XII ativo então faz a ativação do fator XI, e o fator XI ativo ativa o fator IX. O fator IX ativado forma um complexo com o fator VIII ativo, que é ativado quando se se- para do fator de von Willebrand. O complexo por modo pelos fatores IXa e VIIIa ativa o fator X. Fosfolipídeos de plaquetas agregadas (FL) e Ca^{2+} são necessários para a ativação completa do fator X. O sistema extrínseco é desencadeado pela liberação da tromboplastina tecidual, uma mistura proteína-fosfolipídeo que ativa o fator VII. A tromboplastina tecidual e o fator VII ativam os fatores IX e X. Na presença de FL, Ca^{2+} e fator V, o fator X ativado catalisa a conversão de protrombina em trombina. A via extrínseca é inibida por um inibidor de via de fator tecidual que forma uma estrutura quaternária com a tromboplastina (TP), fator VIIa e fator Xa (BARRET, 2014).

3.4 PRP e PRF

Todos esses processos acontecem quando a homeostase está em um estado habitual, entretanto quando há uma condição como patologia do pé diabético, a coagulação está comprometida. Assim, são necessários outros meios para conseguir atingir o objetivo ter uma coagulação rápida afim de evitar a infecção. Uma das alternativas é a utilização do plasma rico em plaquetas (PRP) que é descrita como uma concentração autóloga de plaquetas em um pequeno volume de plasma, sendo esta concentração 4 a 6 vezes acima dos níveis fisiológicos, ou seja, aproximadamente 1 milhão de plaquetas por microlitros (ALVES, 2011).

Outro método é a fibrina rica em plaquetas (PRF), explicada por Rodrigues (2015), que se consiste em um protocolo específico que resulta em um coágulo de fibrina. Esse gel autólogo tem propriedades cicatriciais e é um concentrado de plaquetas. O PRP pode ser obtido por meio da dupla centrifugação do sangue juntamente com um anticoagulante (em geral o citrato); a primeira centrifugação separa as células vermelhas do plasma, que contém leucócitos, plaquetas e fatores de coagulação, já a segunda centrifugação separa o plasma pobre em plaquetas do plasma rico em plaquetas. O procedimento para a obtenção desses componentes ricos em plaquetas pode ser realizado utilizando-se centrífugas convencionais ou equipamentos que permitam a separação (aférese) dos constituintes do sangue total. (BARBOSA et al., 2008; CAMARGO, 2013).

Dois cuidados têm de ser tomados quanto a preparação do PRP, uma delas é a utilização de seringa com uma agulha de diâmetro maior do que 17 gauges, afim de evitar o trauma das plaquetas e a utilização de sangue autólogo, já que este diminui as chances de infecção e de reações imunes para quase 0 (CAMARGO, 2013).

A PRF é obtida de modo semelhante ao PRP, por meio da centrifugação de uma amostra de sangue, a 3.000 rpm (velocidade de cerca de 400 bvg) por 10 minutos. Sendo assim, neste protocolo, o sangue é colhido sem qualquer anticoagulante e é, imediatamente, centrifugado. O processo de coagulação natural ocorre e permite a recolha de coágulo de L-PRF - Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (CAMARGO, 2013; AZEVEDO, 2014).

Os dois protocolos são de fácil obtenção por ter origem no sangue do próprio paciente, ademais também tem baixo custo, também relatado por Alves (2011). Esses concentrados plaquetários proporcionam tratamentos autólogos com potencial para estimular o processo biológico natural da cicatrização e auxiliar na regeneração de diversos tecidos.

3.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS DOIS MÉTODOS

Tanto o PRP quanto o PRF são concentrados que aceleram a cicatrização de feridas através da liberação de fatores de crescimento. Esses que são compostos por fatores de crescimento derivados de plaquetas, fator de crescimento transformador, fator de crescimento endotelial vascular, fator de crescimento epidérmico, insulina como fator de crescimento, fibrinogênio e fibronectina. Ademais, fazem ainda o papel de moduladores inflamatórios, por existir equilíbrio entre a produção de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-1, interleucina-16 e TNF-alfa, citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-4 e promotores de angiogênio (VEFG), possibilitando assim o controle da inflamação, considerando a predisposição genética (GOLE, MUHAMMED, PATADIA, 2019; CRISCI et al, 2018).

Estudos comparativos entre os dois métodos vislumbraram que o PRP promove uma liberação mais rápida dos fatores de crescimento, mas que o PRF tem maior eficácia na cicatrização das feridas. O PRF também tem uma mais alta concentração de leucócitos sendo útil na prevenção de infecções (PRAVIN, SRIDHAR, SRINIVASAN, 2016; GOLE, MUHAMMED, PATADIA, 2019). Um estudo feito em ratos por Camargo (2013), revelou que a utilização desses processos em feridas nos animais, além de agilizar a cicatrização que durou menos de 14 dias, mostrou que não houve focos de infecção, nem complicações ou perda de animais.

Comparando as duas técnicas, o PRF obteve mais sucesso, pois esse tem uma tendência maior na aceleração do reparo das lesões. Isso é demonstrado tendo em vista que o PRF tem 3 vezes mais fatores de crescimento e que eles são liberados de forma sustentada durante uma semana. Outrossim, o L-PRF pesquisado *in vitro* em um estudo, indica que o efeito nas células é forte durante pelo menos 28 dias, sendo estimulada a produção de todas as linhas celulares testadas (fibroblastos, pré-queratinócitos, pré-adipócitos, osteoblastos e haste mesenquimal células) e para diferenciação das células ósseas (GOLE, MUHAMMED, PATADIA, 2019; PINTO et al, 2018).

Um estudo realizado entre 2011 e 2014 que incluía 150 pacientes com pé diabético, revelou que houve a cura completa em cerca de 8 semanas com o uso do PRF e em 8 meses no tratamento com PRP, sem a recidiva de abertura das lesões. Outro estudo realizado por Knighton e colaboradores mostrou que houve 100% de cicatrização com PRF num período de 7,5 a 6,5 semanas (MIRICESCU et al, 2019; PRAVIN, SRIDHAR, SRINIVASAN, 2016).

Outra comparação cabível é a utilização do PRF em razão de curativos convencionais, em um estudo realizado por NabhaSrinivas Shreyas e colaboradores, curativos com solução salina tiveram média de cura de 4,19 semanas enquanto os cuidados com PRF foram completamente curados em 3,5 semanas MADHAVI, et al, 2019). Uma vez que,

terapias convencionais como curativos, desbridamentos cirúrgicos e até enxertos de pele não podem proporcionar cicatrização satisfatória, uma vez que esses tratamentos não são capazes de fornecer os fatores de crescimento necessários para modular o processo de cicatrização (PRAVIN, SRIDHAR, SRINIVASAN, 2016).

Goda (2018) ressalta que a utilização de PFR e L-PFR também é eficaz em úlceras venosas, com redução completa das úlceras com tamanho menor que 10 cm² em 4 semanas e com remissão de úlceras maiores que 10 cm² em 7 semanas. Ele ainda salienta que não houve nenhum efeito adverso em nenhum paciente pesquisado.

Sendo assim, é demonstrado que o tratamento com PRF é simples e pode ser implementado por ser praticamente sem custos e por resultar de um coágulo obtido do próprio paciente. O gasto é cerca de 1 dólar americano por membrana obtida em materiais consumíveis. É uma terapia amplamente utilizada na América do Sul, principalmente no Chile, e pode revolucionar o tratamento de feridas diabéticas já que demanda menos recursos para sua gestão (PINTO et al, 2018).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, é possível concluir que os dois métodos de cicatrização analisados no texto são adventos muito importantes para a patologia em destaque, tendo em vista os danos que o membro acometido pode ter, como desfecho trágico a amputação do membro. São alternativas baratas, eficazes e que podem ser estudadas para utilização em larga escala.

Pelo que se pode notar, o PRF tem vantagem sobre o PRP, por ser mais prático de ser instituído, ter maior chance de cicatrização e menor espaço de tempo entre a ferida e a cura. Sendo assim, eleito por esse trabalho o método preferível ao se tratar da doença ressaltada.

REFERÊNCIAS

- Azevedo, M.C.M.P.S. (2014). Aplicação do PRF em medicina dentária (Tese de Mestrado). Universidade do Porto, Porto, Portugal. Disponível em: https://sigarra.up.pt/ffup/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=510550
- Boell JE, Ribeiro RM, da Silva DM. Fatores de risco para o desencadeamento do pé diabético. *Revista Eletrônica de Enfermagem*. 2014 Jun 30;16(2):386-93.
- Brasil, Ministério da Saúde (MS). *Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018*.
- Brasileiro Filho, G. Bogliolo Patologia Geral. In *Bogliolo Patologia Geral*. 1556 p.
- Brasileiro JL, Oliveira WT, Monteiro LB, Chen J, Pinho Jr EL, Molkenhain S, Santos MA. Pé diabético: aspectos clínicos. *Jornal vascular brasileiro*. 2019 Dec 12;4(1):11-21.
- Camargo FF. Efeito do plasma rico em plaquetas e da fibrina rica em plaquetas na cicatrização de feridas cutâneas em ratos [tese]. Porto Alegre (RS): Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2013. 184 p. Disponível em: <http://tede2.pucrs.br/tede2/handle/tede/1750>
- Cardoso ML, Lopes, SM. Fibrina Rica Em Plaquetas E Leucócitos (L-Prf). Diminuindo A Morbidade Em Procedimentos De Reconstruções Teciduais Orais. [Monografia] Nova Friburgo (RJ): Universidade Federal Fluminense; 2015. 38 p. Disponível em: http://www.punf.uff.br/arquivos_punf/tcc/odontologia/2015/1/fibrinamicaemplaquetaseleucocitoslprfdiminuindoamorbidadeem.pdf
- Crisci A, Marotta G, Licito A, Serra E, Benincasa G, Crisci M. Use of leukocyte platelet (L-PRF) rich fibrin in diabetic foot ulcer with osteomyelitis (three clinical cases report). *Diseases*. 2018 Jun;6(2):30.
- De Luccia N. Doença vascular e diabetes. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2020 Jan 17;2(1):49-60.
- Del Amo C, Perez-Valle A, Perez-Zabala E, Perez-del-Pecho K, Larrazabal A, Basterretxea A, Bully P, Andia I. Wound Dressing Selection Is Critical to Enhance Platelet-Rich Fibrin Activities in Wound Care. *International journal of molecular sciences*. 2020 Jan;21(2):624.
- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates?. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006 Mar 1;101(3):e51-5.
- Duarte N, Gonçalves A. Pé diabético. *Angiologia e Cirurgia Vascular*. 2011 jun;7(2):65-78.

Franco RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2001 Dec 30;34(3/4):229-37.

Mourão CF, Valiense H, Melo ER, Mourão NB, Maia MD. Obtenção da fibrina rica em plaquetas injetável (i-PRF) e sua polimerização com enxerto ósseo: nota técnica. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2015 Nov;42:421-3.

Nascimento OJ, Pupe CC, Cavalcanti EB. Neuropatia diabética. *Revista Dor*. 2016;17:46-51.

Nascimento Rt, Lopes Cb, Cotta Dd, De Alencar NI, Valadão Af, Da Motta Pg. Neuropatia diabética dolorosa-aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento: uma revisão de literatura. *REVISTA UNINGÁ*. 2015 Mar 20;43(1).

Rodrigues G, Fabris V, Mallmann F, Rech CA, de Carvalho RV, Ruschel GH. Fibrinas ricas em plaquetas, uma alternativa para regeneração tecidual: revisão de literatura. *Journal of Oral Investigations*. 2016 Aug 26;4(2):57-62.

Sacco ID, Sartor CD, Gomes AA, João SM, Cronfli R. Avaliação das perdas sensório-motoras do pé e tornozelo decorrentes da neuropatia diabética. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2007;11:27-33.

Sanches, JT. Pé Diabético: fisiopatologia, manifestações e principais formas de diagnóstico e rastreio. [Tese]. Covilhã: Universidade da Beira Interior. 2008. 93 p. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/882>

Santos, BA. Plasma Rico Em Plaquetas: Verdades E Controvérsias. [Monografia]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais. 2009. 58 p. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUOS-95DNHA>

Sousa, ACS. Pé Diabético: Diagnóstico e Tratamento. [Mestrado]. Porto: Universidade de Porto. 2013. 50 p. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/82815/2/119528.pdf>

Vidal, L. Avaliação do sistema de classificação de risco do pé, proposto pelo grupo de trabalho internacional sobre o pé diabético, Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais, 2002-2007. [Mestrado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais. 2009. 172 p. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/ECJS-7X8N23>