

Jessie Pereira Soares

Uso do Plasma Rico em Plaquetas e do Lisado Plaquetário como possibilidade terapêutica para artrite séptica em equinos – Revisão de literatura

SÃO PAULO

2022

Jessie Pereira Soares

Uso do Plasma Rico em Plaquetas e do Lisado Plaquetário como possibilidade terapêutica para artrite séptica em equinos – Revisão de literatura

Monografia apresentada como Trabalho de Conclusão da Residência em Área Profissional da Saúde em Medicina Veterinária - Clínica e Cirurgia de Grandes Animais - Equinos da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

Orientador: Raquel Yvonne Arantes Baccarin

São Paulo

2022

Jessie Pereira Soares

Uso do Plasma Rico em Plaquetas e do Lisado Plaquetário como possibilidade terapêutica para artrite séptica em equinos – Revisão de literatura

Monografia apresentada como Trabalho de Conclusão da Residência em Área Profissional da Saúde em Medicina Veterinária - Clínica e Cirurgia de Grandes Animais - Equinos da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

BANCA EXAMINADORA

Raquel Yvonne Arantes Baccarin
Orientador

Luis Claudio Lopes Correia da Silva

Ana Lúcia Miluzzi Yamada

São Paulo
2022

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. ARTRITE SÉPTICA	6
2.1. SINAIS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO	7
2.2. PROGNÓSTICO	8
2.3. TRATAMENTO	9
3. USO DE OROTBIOLÓGICOS NO TRATAMENTO DA ARTRITE SÉPTICA	10
3.1. O QUE É PLAQUETA	10
3.2. FUNÇÃO DA PLAQUETA E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	11
3.3. PLASMA RICO EM PLAQUETAS	12
3.4. LISADO PLAQUETÁRIO	14
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	16
5. REFERÊNCIAS	17

1. INTRODUÇÃO

A artrite séptica, ou infecciosa, causada pela invasão de microrganismos em uma ou mais articulações, é condição potencialmente grave na prática clínica humana e veterinária. O tratamento deve ser instituído rapidamente na forma de terapia antimicrobiana sistêmica e local, combinada com desbridamento cirúrgico, e lavagem da articulação. No entanto, apesar desse tratamento agressivo, a infecção pode persistir, resultando em doença sistêmica e/ou dano permanente à articulação, levando a doença articular degenerativa (1).

A rápida ascensão da resistência a antibióticos de patógenos bacterianos é um problema global que tem implicações consideráveis tanto para a saúde humana quanto para a saúde animal. O uso prolongado e indiscriminado de antibióticos tradicionais é um dos muitos fatores que contribuem para o desenvolvimento de bactérias resistentes, aumentando ainda mais a pressão para se desenvolver estratégias antimicrobianas alternativas (2).

O potencial regenerativo dos concentrados plaquetários tem sido explorado consideravelmente nas últimas duas décadas, contudo poucos relatos podem ser encontrados a respeito de seus efeitos antimicrobianos na literatura disponível (3).

Até então, os relatos comprovando a atividade antimicrobiana do Plasma Rico em Plaquetas (PRP), do Plasma Rico em Plaquetas enriquecido com leucócitos (PRP-L) e de outros produtos biológicos, como o Lisado Plaquetário (LP) - um derivado do PRP de composição acelular e rico em fatores plaquetários bioativos - são limitados ao sistema in vitro. O objetivo desta revisão é reunir dados acerca do uso do PRP e do LP no tratamento de infecções e propor seu uso como coadjuvante na terapêutica da artrite séptica.

2. ARTRITE SÉPTICA

A artrite séptica é definida como uma invasão de uma articulação por microrganismos patogênicos. É uma condição ortopédica comum na medicina equina e potencialmente fatal, logo, qualquer cavalo com suspeita de ter uma articulação infectada ou contaminada deve ser considerado um paciente de emergência e merece atenção imediata. A infecção articular em cavalos resulta mais comumente de contaminação sinovial via feridas, disseminação hematógena e introdução iatrogênica após injeção intra-articular ou intervenção cirúrgica. Menos comumente, pode resultar da extensão local de uma infecção periarticular, ou idiopática (4,5).

As espécies bacterianas mais frequentemente cultivadas a partir de amostras de líquido sinovial e sinovia dependem da origem da infecção, *Staphylococcus* e *Streptococcus spp.* são mais comumente isolados após artrocentese ou cirurgia, e *Enterobacteriaceae spp.* após lesão traumática, sendo comumente isoladas mais de uma colônia bacteriana. *Enterobacteriaceae* e *Escherichia coli* aparecem mais frequentemente em potros abaixo de 6 meses de idade, enquanto *Staphylococcus* e *Streptococcus* em animais adultos (6,7).

Uma vez que as bactérias atingem o espaço articular, as condições do líquido sinovial (LS) permitem sua aderência ao tecido e, concomitantemente a produção de proteínas da matriz celular pode promover a ligação das bactérias ao tecido e a progressão da infecção. Após a colonização da sinovia, há rápida proliferação bacteriana que gera uma resposta inflamatória aguda. Sob essas circunstâncias, o hospedeiro produz citocinas inflamatórias, como interleucina 1-β (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6), que promovem a opsonização e ativação do sistema complemento. A fagocitose das bactérias por macrófagos, sinoviócitos e células polimorfonucleares é estimulada pela produção dessas interleucinas e de outras citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNFα).

Os altos níveis de citocinas produzidas pelas células imunorreguladoras podem resultar em importante inflamação articular. A progressão da infecção leva a um derrame articular que aumenta a pressão intra-articular, o que diminui a chegada do sangue e dos nutrientes até a articulação. Esta situação resulta em sinovite e inflamação da cartilagem (8).

2.1. SINAIS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO

Os sinais clínicos aparecem 2-5 dias após a infecção e inclui aumento de volume local, dor, claudicação e, em casos mais graves, febre e inapetência. A claudicação pode ser inicialmente menos grave, mas geralmente é rapidamente progressiva e pode levar a impotência funcional. É também menos perceptível se o exame for realizado próximo ao início da infecção, se a articulação acometida estiver aberta e drenando, se a articulação tiver sido recentemente injetada com medicação corticosteróide, ou se foi feito tratamento analgésico (4,9).

Idealmente, a escolha e a duração do tratamento para a artrite séptica são guiadas por testes diagnósticos sensíveis e específicos que podem confirmar a presença de um organismo causador, determinar sua sensibilidade antimicrobiana, e monitorar a resposta do hospedeiro à infecção e ao protocolo terapêutico. As técnicas padrão de diagnóstico laboratorial usadas para diagnosticar artrite séptica incluem análise citológica do líquido sinovial, incluindo estimativa da contagem total de células nucleadas, concentração de proteína total e porcentagem de neutrófilos presentes no LS, bem como cultura microbiológica. Radiografias das articulações acometidas devem ser realizadas para avaliar a possibilidade e grau de envolvimento ósseo. A ultrassonografia pode ser útil para avaliação da comunicação de uma ferida com uma articulação próxima, determinar o grau de derrame da articulação acometida, avaliar a natureza do líquido sinovial, avaliar a integridade da cartilagem articular, identificar potenciais corpos estranhos não facilmente vistos radiograficamente, avaliar o grau de inflamação da sinóvia e de degeneração articular (4,10).

Morton (4) também descreve como método diagnóstico a biópsia da membrana sinovial que pode ser realizada durante a artroscopia. Alterações histológicas observadas na sinóvia de cavalos com artrite séptica incluem infiltrado neutrofílico e linfoplasmocitário, edema, vasodilatação, hipertrofia de vilosidades, acúmulo de fibrina e formação de tecido de granulação.

2.2. PROGNÓSTICO

Em humanos, o risco de perda permanente da função articular fica em torno de 40% dos casos e a piora no prognóstico está associada ao atraso no diagnóstico, pacientes idosos, doença articular prévia e presença de material sintético intra-articular (8).

Em equinos, o prognóstico para artrite séptica em adultos melhorou consideravelmente nos últimos anos devido ao aprimoramento das técnicas cirúrgicas, bem como terapia antimicrobiana prolongada e agressiva. No levantamento de Crosby et al. (11), a taxa de sobrevivência foi de 90,1%. Os relatórios iniciais tinham taxas mais baixas de sobrevivência (65%) e um prognóstico ruim para cavalos acometidos. No mesmo trabalho, os autores relatam uma relação positiva entre maior tempo de antibioticoterapia e maior taxa de sobrevivência e probabilidade de retorno a função. A idade também pareceu ter influência no prognóstico, sendo que potros apresentaram pior probabilidade de retorno a atividade ou início no esporte do que cavalos adultos. Outro dado interessante, é que alterações radiográficas que aparecem mais rápido que a média (14 dias) estão associadas com isolados bacterianos específicos como o *Staphylococcus aureus* e podem estar relacionadas com pior prognóstico (10,12).

2.3. TRATAMENTO

Existem informações variadas sobre o tempo crítico do momento da penetração sinovial até a administração do tratamento adequado. Foi sugerido que não há diferença no resultado se a lavagem artroscópica for realizada imediatamente após o diagnóstico, em caráter de urgência, ou no dia seguinte. No entanto, atrasar o tratamento por mais de 36 horas diminui o prognóstico para o retorno ao esporte (12).

O tratamento da artrite séptica em cavalos consiste mais comumente em uma abordagem multimodal, combinando antimicrobianos sistêmicos de amplo espectro, lavagem artroscópica ou com agulha, com ou sem adição de terapia antimicrobiana local e analgesia (12).

Como os antibióticos são de importância primordial no tratamento da artrite séptica, é importante tratar um animal sistematicamente para manter altas concentrações séricas de antibióticos de modo que intra-articular, as concentrações excedam a concentração inibitória mínima (MIC) contra as bactérias envolvidas por um período de tempo prolongado (por exemplo, 10-14 dias). No entanto, níveis séricos elevados podem induzir efeitos adversos, como nefropatia tóxica, ototoxicidade e reações alérgicas – como foram relatados para gentamicina e neomicina (9).

Os avanços no tratamento da artrite séptica têm se concentrado em melhorar a entrega de antimicrobianos ao local da infecção. Estratégias incluem injeções intra-articulares diretas, sistemas de infusão, implante intra-articular de esferas impregnadas com antimicrobianos ou esponjas de colágeno (13).

Trabalhos recentes relatam tolerância do *S. aureus* assim como de outros isolados gram-positivos e negativos no LS equino e humano, a tratamentos antimicrobianos convencionais. Os estafilococos são patógenos tanto para seres humanos como para animais, sendo que isolados humanos de *S. aureus* e outros estafilococos, ao contrário dos isolados animais, são frequentemente resistentes às penicilinas resistentes à penicilinase e são referidos como *S. aureus* resistentes à meticilina (oxacilina) (MRSA). O MRSA surgiu em 1980 como um importante patógeno clínico e epidemiológico em hospitais humanos, e nos últimos anos, infecções por MRSA em cavalos e outros animais têm sido cada vez mais identificadas. Embora não haja relatos de infecção articular por MRSA em equinos, outros tipos de infecções por MRSA em cavalos foram identificados, e artrite séptica causada por MRSA foi relatada em um cachorro (1,4).

3. USO DE ORTOBIOLÓGICOS NO TRATAMENTO DA ARTRITE SÉPTICA

3.1. O QUE É PLAQUETA

As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos de cerca de 2-3 µm de diâmetro e são citoplasmáticas anucleadas, basicamente derivadas de megacariócitos da medula óssea. Elas possuem internamente muitos grânulos, dentre eles os grânulos α que são considerados um pool de armazenamento intracelular de proteínas importantes para a cicatrização de feridas, são ricos em fatores de crescimento e citocinas, que estimulam um processo inflamatório e a resposta imune, recrutando células imunes para o local de lesão. Essas proteínas incluem fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformante beta (TGF-β) e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-I). Na ativação, esses grânulos se fundem com a membrana da célula plaquetária e, como resultado, pelo menos algumas proteínas secretoras passam para um estado bioativo (15, 18).

São consideradas um rico reservatório de moléculas e fatores de crescimento que podem promover processos regenerativos e estimulam a cicatrização tecidual pela liberação local desses fatores de crescimento e outras moléculas bioativas (15).

3.2. FUNÇÃO DA PLAQUETA E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

As plaquetas são relatadas como tendo múltiplas funções que integram as defesas inatas e adaptativas do hospedeiro. Alguns estudos relataram que as plaquetasativamente detectam sinais do local da lesão e ameaças microbianas, expressam uma ampla gama de proteínas antibacterianas e potenciais receptores bacterianos, liberam uma ampla variedade de moléculas que alteram o mecanismo de defesa do hospedeiro e desenvolvem a capacidade de internalizar bactérias. Vários estudos demonstraram que, uma vez ativadas, as plaquetas são capazes de liberar peptídeos antimicrobianos ou quimiocinas (como CXCL4, CXCL7, CXCL5) com atividade contra bactérias e fungos. Esses efeitos parecem ser mediados por uma interação direta entre as plaquetas e as bactérias ou, talvez mais interessante, via peptídeos liberados pelas plaquetas ativadas (2,14).

Segundo Smith et al. (15), as plaquetas ainda têm ação antimicrobiana contra bactérias individuais e biofilmes. Quando as plaquetas são expostas às bactérias, elas se acumulam imediatamente no local de dano endotelial causado pela colonização microbiana e participam da co-adesão bacteriana resultando em sequestro e fagocitose das bactérias. As plaquetas também auxiliam os neutrófilos na criação de interações de bactéria com células endoteliais e leucócitos.

Além disso, as plaquetas ativadas são capazes de formar e liberar espécies reativas de oxigênio (ERO), como o superóxido e o peróxido de hidrogênio, que irão exercer uma ação bactericida após a exposição a uma variedade de estímulos, incluindo o lipopolissacarídeo (LPS), presente na parede celular de bactérias gram-negativas (16).

3.3. PLASMA RICO EM PLAQUETAS

O plasma rico em plaquetas (PRP), um derivado sanguíneo de fácil acesso e minimamente manipulado, obtido do sangue do paciente após centrifugação, é classificado como um produto autólogo, hemoderivado, de baixo custo, sendo uma abordagem terapêutica já utilizada com diversos objetivos, como regeneração de tecido ósseo e cartilaginoso, maturação de tecidos moles (tendinopatias agudas ou crônicas, reconstituição de ligamentos, lesões musculares, entre outros), tratamento de queimaduras e feridas, e engenharia de tecido. Apresenta em sua composição plaquetas, fatores de crescimento, proteínas plasmáticas, algumas hemárias e leucócitos; sendo capaz de auxiliar na reparação tecidual devido sua atividade mitótica, quimiotáxica e neovascular (18, MAIA et al., 2008 apud 17, 19).

Efeitos benéficos da terapia intra-articular de PRP foram relatados para lesões osteocondrais, osteoartrite precoce, fraturas intra-articulares e lesões de tecidos ligamentares intra-articulares em humanos e animais de laboratório. Até 2013, o uso intra-articular em cavalos, era relatado de forma abstrata e não publicada. Já autores como Moraes et al. (20), Bembo et al. (21), Mirza et al.(22), relatam o uso do PRP intra-articular em articulações saudáveis e osteoartríticas em cavalos, obtendo resultados positivos com melhora na claudicação (23).

Recentemente, essa discussão foi enriquecida por alguns estudos voltados para a concentração de plaquetas e leucócitos nos preparados plaquetários e suas atividades antimicrobianas. Combinando os efeitos regenerativos com a possível ação antimicrobiana do PRP, ainda que não totalmente compreendido seu mecanismo, o preparado pode ser mais amplamente utilizado no tratamento de infecções de tecidos moles e ósseas (24).

O PRP tem sido extensivamente estudado, mas definir um método de preparação ideal e definir a dosagem em relação ao estado do paciente ou em relação a efeito terapêutico pretendido ainda não foi investigado. Além disso, o papel específico de cada um dos componentes, incluindo leucócitos, fatores de crescimento, componentes do plasma, e o possível efeito sinérgico desses componentes que pode contribuir para a prevenção do crescimento bacteriano é pouco compreendido (14).

Drago et al. (3), estudaram os efeitos das plaquetas isoladas, do PRP e do Plasma Pobre em Plaquetas (PPP) sobre cepas conhecidas de *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus oralis* e *S. aureus*, e observaram que as

plaquetas sozinhas não mostraram nenhum efeito antibacteriano, enquanto o PRP e o PPP tiveram atividades bactericidas satisfatórias e semelhantes contra todas as espécies estudadas. Tomados em conjunto, esses dados parecem sugerir que a atividade antimicrobiana dos concentrados plaquetários é sustentada por uma cooperação de componentes plasmáticos e fatores derivados de plaquetas. Os autores também observaram que apenas materiais ativados foram capazes de inibir o crescimento bacteriano, sugerindo que a ativação da coagulação é um passo fundamental.

De acordo com Sethi et al. (14), o PRP é bactericida e bacteriostático. Dependendo da carga bacteriana, status do hospedeiro, tipo de bactéria e “dose” do PRP, esse pode atingir a MIC e superar a taxa de crescimento bacteriano suficientemente para parar a replicação. Caso a dose de PRP for insuficiente, ele pode retardar o crescimento bacteriano e posteriormente ser superado à medida que os aspectos antimicrobianos do PRP se esgotem com o tempo. Vários autores, por exemplo, sugeriram aplicações sequenciais de PRP durante a cicatrização de feridas, como sendo mais eficaz do que uma única aplicação.

A administração de concentrados plaquetários apresentou atividade bactericida contra *S. aureus* no estudo de Xu et al. (25), onde os autores confirmaram que as plaquetas conseguiram bloquear a divisão celular e induzir danos no DNA bacteriano, o que resultou em inibição significativa do crescimento em sistema in vitro. Além disso, a transfusão de concentrados plaquetários em camundongos infectados com *S. aureus* reduziu a gravidade da infecção e diminuiu a contagem bacteriana no sangue. Em contrapartida, a depleção de plaquetas exacerbou a infecção e contribuiu a um aumento significativo de bactérias do sangue, acelerando assim a morte. Os autores concluem que as plaquetas têm a capacidade de inibir diretamente o crescimento bacteriano, de danificar o DNA e bloquear a divisão celular.

Para Varshney, Dwivedi e Pandey (19), os agentes biológicos podem superar a desvantagem da resistência bacteriana aos antibióticos e fornecer um meio alternativo para vários antimicrobianos utilizados.

3.4. LISADO PLAQUETÁRIO

Mais recentemente, o Lisado Plaquetário (LP), produto biológico similar ao PRP submetido a processamento distinto, vem ganhando força como alternativa ao mesmo. O LP tem vantagens sobre o PRP por ser acelular e rico em fatores plaquetários bioativos, tornando uma opção o uso alogênico (1).

Gordon, Álvarez-Narváez e Peroni (2), estudaram por sua vez, o efeito *in vitro* do LP oriundo de um *pool* equino sobre cepas conhecidas de *S. aureus*, *E. faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, e os resultados mostraram que o LP exibe capacidade de inibição do crescimento bacteriano de bactérias gram-positivas e bactérias gram-negativas, sendo concentração-dependente no caso das últimas. No entanto, ainda não foi esclarecido se essa inibição se dá por efeito bactericida ou bacteriostático. Os dados publicados sugerem que todos os produtos derivados de plaquetas geralmente exibem um forte efeito bactericida transitório inicial, mas sem eliminação completa das bactérias, de modo geral se caracterizando por um efeito bacteriostático.

Em 2020, Gilbertie et al. (1) avaliaram a atividade bactericida e anti-biofilme do LP no líquido sinovial *in vitro*, obtendo resultados satisfatórios nas infecções por *S. aureus*. Os autores observaram sinergismo do LP com a amicacina, um aminoglicosídeo muito utilizado no tratamento de artrite séptica, inclusive diminuindo a resistência de bactérias contra o antimicrobiano; e aumento na ação bactericida do LP oriundos de múltiplos doadores em comparação com apenas um doador.

Em 2022, Avellar et al. (26) estudaram a atividade antimicrobiana do LP contra o *S. aureus*, bactéria mais comum causadora de artrite séptica em equinos, também em sistema *in vitro*, obtendo resultados positivos acerca da capacidade bacteriostática do LP. Embora outros estudos em humanos tenham sugerido um efeito de curto prazo em proteínas, é importante ter um efeito antimicrobiano mais duradouro em equinos, logo os resultados apoiam a pesquisa contínua do LP como opção terapêutica para sepse sinovial.

Os dados de uma revisão sistemática publicada em 2021 mostram que a maioria dos autores concordam que os preparados plaquetários são ativos em diferentes graus contra cepas bacterianas comuns em feridas, incluindo MRSA, *E. coli* (beta-lactamase de espectro estendido), *Klebsiella pneumonia*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *Bacillus megaterium*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus epidermidis* e *Acinetobacter baumannii*. No entanto, ao considerar

espécies bacterianas específicas (*P. mirabilis* e *P. aeruginosa*, por exemplo), os resultados foram inconsistentes (14).

Poucos autores relatam a associação com antimicrobianos convencionais. Não está claro se existe um verdadeiro sinergismo ou simplesmente múltiplas vias de ataque às bactérias. As plaquetas também são angiogênicas e a formação de novos vasos sanguíneos pode facilitar a chegada de antibióticos e o próprio suprimento de sangue pode ajudar na reparação (1,14,24).

Estudos *in vivo* publicados se destacam na medicina humana, se concentrando em feridas cirúrgicas, feridas de esternotomia, osteomielite, infecções, e cistite bacteriana, englobando ensaios clínicos, poucos relatos de caso e experimentos em modelo animal, como coelhos, camundongos e até equinos (27).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A propriedade antimicrobiana de preparados plaquetários tem sido recentemente estudada em pesquisas conduzidas *in vitro*, principalmente em humanos, que por sua vez, se concentram no PRP, com poucos estudos sobre o LP. Revisões sistemáticas publicadas nos últimos anos respaldam essa capacidade dos ortobiológicos, com aplicabilidade em diversos fins, como tratamento de feridas infectadas, tratamento de artrite séptica e osteomielite em medicina humana e veterinária, feridas cirúrgicas, uso tópico e oftalmológico, entre outros, cobrindo o uso tanto preventivo para infecções como terapêutico.

O uso indiscriminado de antimicrobianos vem aumentando a resistência bacteriana e o surgimento de superbactérias, importante preocupação da saúde pública, o que pode justificar novas pesquisas por terapias alternativas e igualmente eficazes, porém sem o mesmo risco de desenvolvimento de resistência.

Ressalta-se que a articulação equina é utilizada como modelo experimental para estudos em humanos devido a semelhanças principalmente na composição do líquido sinovial, o que permite a aplicação desses estudos para ambas as espécies.

Conclui-se com base na literatura disponível e estudos *in vitro* publicados, que há possibilidade do uso dos produtos ortobiológicos em condições sépticas, como coadjuvantes ou substitutos de tratamentos convencionais, ainda que para este último, sejam necessárias pesquisas mais criteriosas a fim de preencher essa lacuna com estudos consistentes e resultados confiáveis. Ainda não foram conduzidos estudos *in vivo* ou ensaios clínicos na espécie equina. Além disso, os mecanismos de interação das plaquetas com a bactéria que levam a essa atividade não são totalmente compreendidos, evidenciando ainda mais a necessidade de pesquisa a fim de abranger também as condições sépticas com segurança.

5. REFERÊNCIAS

1. Gilbertie JM, Schaer TP, Schubert AG, Jacob ME, Menegatti S, Ashton Lavoie R, et al. Platelet-rich plasma lysate displays antibiofilm properties and restores antimicrobial activity against synovial fluid biofilms in vitro. *J Orthop Res.* 2020;38(6):1365–74.
2. Gordon J, Álvarez-Narváez S, Peroni JF. Antimicrobial Effects of Equine Platelet Lysate. *Front Vet Sci.* 2021;8:703414.
3. Drago L, Bortolin M, Vassena C, Romanò CL, Taschieri S, Del Fabbro M. Plasma components and platelet activation are essential for the antimicrobial properties of autologous platelet-rich plasma: An in vitro study. *PLoS One.* 2014;9(9).
4. Morton AJ. Diagnosis and treatment of septic arthritis. *Vet Clin North Am - Equine Pract.* 2005;21(3):627–49.
5. O'Brien TJ, Rosanowski SM, Mitchell KD, Carrick JB, Butt TD, Adkins AR. Factors associated with survival and racing performance of 114 Thoroughbred foals with septic arthritis compared with maternal siblings (2009–2015). *Equine Vet J.* 2021;53(5):935–43.
6. Schneider RK, Bramlage LR, Moore RM, Mecklenburg LM, Kohn CW, Gabel AA. A retrospective study of 192 horses affected with septic arthritis/tenosynovitis. *Equine Vet J.* 1992;24(6):436–42.
7. Krause DM, Pezzanite LM, Griffenhagen GM, Hendrickson DA. Comparison of equine synovial sepsis rate following intrasynovial injection in ambulatory versus hospital settings. *Equine Vet J.* 2022 May 1;54(3):523–30.
8. García-Arias M, Balsa A, Mola EM. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(3):407–21.
9. Haerdi-Landerer MC, Habermacher J, Wenger B, Suter MM, Steiner A. Slow release antibiotics for treatment of septic arthritis in large animals. *Vet J.* 2010;184(1):14–20.
10. Koziy RV, Yoshimura S, Dickinson R, Rybicka JM, Moshynsky I, Ngeleka M, et al. Use of standard diagnostic techniques to determine eradication of infection in experimental equine septic arthritis. *Can J Vet Res.* 2019;83:24–33.
11. Crosby DE, Labens R, Hughes KJ, Nielsen S, Hilbert BJ. Factors associated with survival and return to function following synovial infections in horses. *Front Vet Sci.* 2019;6:367.
12. Vajs T, Nekouei O, Biermann NM. A Descriptive Study of the Clinical Presentation, Management, and Outcome of Horses with Acute Soft Tissue Trauma of the Tarsus and the Association with Synovial Involvement. *Animals.* 2022;12(4):524.

13. Stewart A, Goodrich L, Byron C, Evans R, Stewart M. Antimicrobial delivery by intrasynovial catheterisation with systemic administration for equine synovial trauma and sepsis. *Aust Vet J.* 2010;88(4):115–23.
14. Sethi D, Martin KE, Shrotriya S, Brown BL. Systematic literature review evaluating evidence and mechanisms of action for platelet-rich plasma as an antibacterial agent. *J Cardiothorac Surg.* 2021;16(1):277.
15. Smith OJ, Wicaksana A, Davidson D, Spratt D, Mosahebi A. An evaluation of the bacteriostatic effect of platelet-rich plasma. *Int Wound J.* 2021;18(4):448–56.
16. Aktan İ, Dunkel B, Cunningham FM. 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. *Vet Immunol Immunopathol.* 2013;152(3–4):209–17.
17. Seidel SRT, Vendruscolo CP, Moreira JJ, Fülber J, Ottaiano TF, Oliva ML V., et al. Does Double Centrifugation Lead to Premature Platelet Aggregation and Decreased TGF- β 1 Concentrations in Equine Platelet-Rich Plasma? *Vet Sci.* 2019;6(3):68.
18. Mariani E, Canella V, Berlingeri A, Bielli A, Cattini L, Landini MP, et al. Leukocyte presence does not increase microbicidal activity of Platelet-rich Plasma in vitro Clinical microbiology and vaccines. *BMC Microbiol.* 2015;15(1):149.
19. Varshney S, Dwivedi A, Pandey V. Antimicrobial effects of various platelet rich concentrates-vibes from in-vitro studies-a systematic review. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2019;9(4):299–305.
20. Moraes APL, Moreira JJ, Brossi PM, Machado TSL, Michelacci YM, Baccarin RYA. Short- and long-term effects of platelet-rich plasma upon healthy equine joints: Clinical and laboratory aspects. *Can Vet journal La Rev vétérinaire Can.* 2015;56(8):831–8.
21. Bembo F, Eraud J, Philandrianos C, Bertrand B, Silvestre A, Veran J, et al. Combined use of platelet rich plasma & micro-fat in sport and race horses with degenerative joint disease: Preliminary clinical study in eight horses. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2016;6(2):198–204.
22. Mirza MH, Bommala P, Richbourg HA, Rademacher N, Kearney MT, Lopez MJ. Gait changes vary among horses with naturally occurring osteoarthritis following intra-articular administration of autologous platelet-rich plasma. *Front Vet Sci.* 2016;3:29.
23. Textor JA, Willits NH, Tablin F. Synovial fluid growth factor and cytokine concentrations after intra-articular injection of a platelet-rich product in horses. *Vet J.* 2013;198(1):217–23.
24. Cieślik-Bielecka A, Bold T, Ziółkowski G, Pierchała M, Królikowska A, Reichert P.

Antibacterial activity of Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma: an in Vitro Study. *Biomed Res Int.* 2018;2018:8.

25. Xu J, Yi J, Zhang H, Feng F, Gu S, Weng L, et al. Platelets directly regulate DNA damage and division of *Staphylococcus aureus*. *FASEB J.* 2018;32(7):3707–16.
26. Avellar HK, Lutter JD, Ganta CK, Beard W, Smith JR, Jonnalagadda N, et al. In vitro antimicrobial activity of equine platelet lysate and mesenchymal stromal cells against common clinical pathogens. *Can J Vet Res.* 2022;86:59–64.
27. Attili AR, Iacoucci C, Serri E, Cuteri V, Cantalamessa A, Linardi M, et al. Antibacterial Properties of Canine Platelet-Rich Plasma and Other Non-Transfusional Hemocomponents: An in vitro Study. *Front Vet Sci.* 2021;8:746809.