

Plasma rico em plaquetas para consolidação de ossos longos

Platelet-rich plasma for long bone healing

Mário Lenza¹, Silvia de Barros Ferraz¹, Dan Carai Maia Viola¹, Oscar Fernando Pavão dos Santos¹, Miguel Cendoroglo Neto¹, Mario Ferretti¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar a efetividade do uso de plasma rico em plaquetas como coadjuvante para a consolidação óssea de ossos longos. **Métodos:** A estratégia de busca abrangeu a *Cochrane Library* (via Central) e o MEDLINE (via PubMed). Não houve restrições de idioma ou meios de publicações. A última estratégia de busca foi realizada em dezembro de 2011. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso do plasma rico em plaquetas como medicação coadjuvante para acelerar a consolidação dos ossos longos (fraturas agudas, pseudoartroses e defeitos ósseos). Os desfechos de interesse para esta revisão compreenderam: consolidação óssea, eventos adversos, custos, dor e qualidade de vida. Os autores selecionaram os estudos elegíveis, avaliaram a qualidade metodológica e extraíram os dados. Não foi possível realizar análise quantitativa dos estudos agrupados (meta-análises). **Resultados:** Foram incluídos dois ensaios clínicos prospectivos randomizados, envolvendo um total de 148 participantes. Um deles comparou proteína morfogenética óssea recombinante humana 7 versus PRP para o tratamento de pseudoartroses; o outro avaliou os efeitos de três tratamentos coadjuvantes para a consolidação de osteotomias valgizantes da tíbia (plasma rico em plaquetas, plasma rico em plaquetas mais células estromais da medula óssea e sem tratamento coadjuvante). Ambos possuíam baixo poder estatístico e moderado a alto risco de viés. **Conclusão:** Não houve evidências conclusivas que sustentassem o uso de plasma rico em plaquetas como coadjuvante para auxiliar a consolidação óssea de fraturas, pseudoartrose ou defeitos ósseos.

Descritores: Plasma rico em plaquetas; Consolidação da fratura; Fraturas de ossos; Pseudoartrose; Fixação de fratura

ABSTRACT

Objective: To evaluate effectiveness of the use of platelet-rich plasma as coadjuvant for union of long bones. **Methods:** The search strategy included the *Cochrane Library* (via Central) and MEDLINE (via PubMed). There were no limits as to language or publication media. The latest search strategy was conducted in December 2011. It included randomized clinical trials that evaluated the use of

platelet-rich plasma as coadjuvant medication to accelerate union of long bones (acute fractures, pseudoarthrosis and bone defects). The outcomes of interest for this review include bone regeneration, adverse events, costs, pain, and quality of life. The authors selected eligible studies, evaluated the methodological quality, and extracted the data. It was not possible to perform quantitative analysis of the grouped studies (meta-analyses). **Results:** Two randomized prospective clinical trials were included, with a total of 148 participants. One of them compared recombinant human morphogenic bone protein-7 versus platelet-rich plasma for the treatment of pseudoarthrosis; the other evaluated the effects of three coadjuvant treatments for union of valgising tibial osteotomies (platelet-rich plasma, platelet-rich plasma plus bone marrow stromal cells, and no coadjuvant treatment). Both had low statistical power and moderate to high risk of bias. **Conclusion:** There was no conclusive evidence that sustained the use of platelet-rich plasma as a coadjuvant to aid bone regeneration of fractures, pseudoarthrosis, or bone defects.

Keywords: Platelet-rich plasma; Fracture healing; Bone fractures; Pseudoarthrosis; Fracture fixation

INTRODUÇÃO

O plasma rico em plaquetas (PRP) é um produto derivado de sangue autólogo, cujo preparado visa obter uma alta concentração de plaquetas em um pequeno volume de plasma. Ambos, plasma e concentrado de plaquetas, contêm fatores de crescimento que atuam na fase inicial da cicatrização e consolidação óssea^(1,2). Os principais fatores de crescimento envolvidos na consolidação óssea são o plaquetário (*platelet-derived growth factor* – PDGF), o transformador de crescimento beta (*transforming growth factor beta* – TGF- β), o de crescimento insulín-like I (*insulin-like growth factor-1* – IGF-1) e o de crescimento epidérmico (*epidermal growth factor* – EGF)^(3,4). No entanto, o mecanismo de ação desses fatores não está totalmente esclarecido^(3,5).

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Mário Ferretti – Av. Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – CEP 05651-901 – São Paulo, SP, Brasil – E-mail: ortopedia@einstein.br

Data de submissão: 10/2/2012 – Data de aceite: 2/2/2013

O PRP é obtido pela centrifugação do sangue autólogo dos pacientes. O resultado dessa centrifugação é uma grande concentração de plaquetas em um pequeno volume de plasma. Existem muitos métodos de obtenção de PRP, cada um com características específicas quanto à capacidade de concentração das plaquetas e ao processo de liberação de determinados fatores de crescimento. Para que o PRP tenha maior eficácia, a concentração ideal de plaquetas deve ser em torno de $1.000.000\mu\text{L}$, em uma alíquota padrão de 6mL ⁽⁶⁾.

As terapias com uso do PRP podem ser utilizadas como coadjuvante em várias intervenções das especialidades bucomaxilofacial e ortopédica, com o potencial de acelerar a consolidação óssea ou prevenir a pseudoartrose⁽¹⁾. Os preparados de PRP estão sendo usados desde o começo da década de 1990 e seus benefícios clínicos foram relatados inicialmente nas cirurgias de bucomaxilofacial; no entanto, o aumento do incentivo comercial das indústrias farmacêuticas, em especial na medicina do esporte, acarretou a popularização do uso dessas terapias, de forma desorganizada e não padronizada⁽⁷⁾.

Enxertos ósseos autólogos combinados com PRP mostraram resultados positivos para acelerar a consolidação óssea em modelos animais⁽⁸⁻¹⁰⁾. Entretanto, outros estudos com animais concluíram que o uso de PRP em combinação com enxertos ósseos heterólogos não traz resultados superiores ao uso de enxerto autólogo isoladamente^(11,12). Os resultados contraditórios ou inconclusivos sobre a efetividade do PRP podem estar relacionados à ampla variação para a obtenção do PRP.

Em relação aos estudos que avaliaram o uso de PRP para as cirurgias de bucomaxilo, uma revisão sistemática do grupo *Oral Health* da colaboração *Cochrane*⁽¹³⁾, com nível de evidência 1A pela classificação proposta pelo centro de medicina baseada em evidências de Oxford (Reino Unido), encontrou 4 estudos, totalizando 114 pacientes (última busca estratégica em janeiro de 2010). Os estudos avaliaram a eficácia do uso de PRP como coadjuvante dos enxertos ósseos para a elevação do seio maxilar. Os resultados dessa revisão demonstraram que não há diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de pacientes que receberam PRP como coadjuvante e os que não receberam PRP em relação aos desfechos clínicos, à falha de procedimento e a complicações⁽¹³⁾.

Revisão narrativa relatou que há evidências inconclusivas e estudos limitados, que avaliam o uso do PRP para a consolidação de ossos longos⁽¹⁴⁾. Esta revisão visa avaliar as melhores evidências na literatura dos estudos

que abordaram o uso de PRP como coadjuvante para a consolidação óssea.

OBJETIVO

Avaliar a efetividade dos estudos que abordam o uso do PRP como coadjuvante para a consolidação óssea de ossos longos (fraturas agudas, pseudoartroses e defeitos ósseos).

MÉTODOS

Tipos de estudos incluídos

Estudos de revisão sistemática, ensaios clínicos controlados randomizados ou quase-randomizados (método de alocação dos pacientes não totalmente aleatórios; exemplos: data de nascimento, número de registro hospitalar, alternância), que avaliassem o uso do PRP como coadjuvante para a consolidação óssea, foram incluídos.

Não houve restrição em relação à linguagem dos estudos incluídos; artigos submetidos em outro idioma, que não o português ou inglês, foram traduzidos.

Tipos de participantes

Foram considerados, para inclusão, os estudos que avaliaram pacientes adultos com diagnóstico de fratura, pseudoartrose ou defeito ósseo dos ossos longos.

Tipos de intervenção

As intervenções avaliadas foram todos os estudos que aferiram o uso de PRP como coadjuvante. As principais comparações de interesse consistiram em PRP *versus* placebo, enxerto ósseo autólogo ou heterólogo e não tratamento coadjuvante.

Tipos de desfechos avaliados

Os desfechos de interesse para essa revisão foram consolidação óssea, eventos adversos, custos, dor e qualidade de vida.

Buscas eletrônicas

As bases de dados utilizadas foram o MEDLINE via PubMed (1966 até dezembro de 2011) e o Registro Central de Ensaio Clínicos da Cochrane (CENTRAL; The Cochrane Library 2011, volume 12). As pesquisas também abrangeram os protocolos de ensaios clínicos atuais em andamento e os recentemente completados no *Current Controlled Trials* (<http://www.controlled-trials>).

com/isrctn) e na WHO registro internacional de ensaios clínicos (<http://apps.who.int/trialsearch>). Não houve restrições com base no idioma ou *status* da publicação.

Utilizaram-se termos descritores e seus sinônimos de busca. No MEDLINE, as duas primeiras fases da estratégia de busca ideal⁽¹⁵⁾ foram combinadas com sujeito específico da busca, conforme estratégias de busca apresentada na *Cochrane Library*.

Estratégias de busca

O objetivo da estratégia foi encontrar ensaios clínicos randomizados, quase randomizados e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados.

MEDLINE (PubMed)

((Platelet-Rich Plasma [mh] OR Blood Platelets [mh] OR (platelet rich [tw] AND (plasma [tw] OR therap\$ [tw] OR fibrin [tw])) OR PRP [tw] OR platelet plasma [tw] OR platelet gel [tw] OR platelet concentrate [tw]) AND (Fracture Healing [mh] OR Fracture Fixation [mh] OR Bone Regeneration [mh] OR Fractures, Bone [mh] OR Bone Remodeling [mh] OR Fractures, malunited [mh] OR Fractures, ununited [mh] OR fractur\$ [tw])) AND (meta-analysis [pt] OR randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR (“clinical trial” [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp]) NOT (animals [mh] NOT human [mh]))

The Cochrane Library (Wiley Interscience)

#1 MeSH descriptor Blood Platelets, this term only
 #2 MeSH descriptor Platelet-Rich Plasma, this term only
 #3 “platelet rich”: ti,ab,kw
 #4 (PRP or “platelet plasma” or “platelet gel” or “platelet concentrate”): ti,ab,kw
 #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)
 #6 MeSH descriptor Bone Remodeling, this term only
 #7 MeSH descriptor Bone Regeneration, this term only
 #8 MeSH descriptor Fractures, Bone, this term only
 #9 MeSH descriptor Fracture Healing, this term only
 #10 MeSH descriptor Fractures, Ununited explode all trees
 #11 MeSH descriptor Fractures, Malunited, this term only
 #12 MeSH descriptor Fracture Fixation, this term only
 #13 fractur*: ti,ab,kw

#14 (#6 OR #7 OR #8 OR 9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)
 #15 (“long bone” or “long-bone”):ti,ab,kw
 #16 (#14 AND #15)
 #17 (#5 AND #16)

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Foi avaliada de maneira subjetiva a qualidade metodológica dos estudos incluídos, de acordo com a ferramenta de avaliação proposta pela *Cochrane Collaboration*⁽¹⁶⁾. Os domínios mensurados foram: (a) sequência de geração da randomização; (b) ocultação da alocação; (c) mascaramento dos pacientes e pesquisadores; (d) mascaramento dos avaliadores dos desfechos; (e) dados incompletos; (f) relato seletivo dos desfechos; (g) outras fontes de viés.

A análise dos domínios foi julgada de maneira subjetiva em baixo risco, risco incerto, ou alto risco de viés. Todas as discordâncias foram discutidas e acordadas entre os autores.

RESULTADOS

A estratégia de busca nas duas bases de dados encontrou 105 referências, no entanto, apenas 2 estudos foram relevantes para a pergunta clínica^(17,18) (Quadro 1). Nenhuma revisão sistemática, com nível de evidência 1A, pela classificação proposta pelo centro de medicina baseada em evidências de Oxford (Reino Unido), foi encontrada.

Em decorrência da busca nos registros de protocolos de ensaios clínicos e revisões sistemáticas em andamento, foram localizados três projetos de ensaios clínicos randomizados⁽¹⁹⁻²¹⁾ e um protocolo de revisão sistemática⁽²²⁾ - todos sem resultados preliminares até a finalização deste trabalho (Quadro 2).

O ensaio clínico de Calori et al.⁽¹⁷⁾ foi um dos incluídos neste trabalho. Trata-se de um ensaio prospectivo randomizado, que comparou proteína morfogenética óssea recombinante humana 7 (*recombinant bone morphogenetic protein 7 – rhBMP-7*) ao PRP para o tratamento de pseudoartroses. O outro ensaio foi o de Dallari et al.⁽¹⁸⁾, também prospectivo randomizado, que avaliou os efeitos de três tratamentos coadjuvantes para a consolidação de osteotomias valgizantes da tíbia (correção de *genu varum*). Os três grupos de tratamentos coadjuvantes foram Grupo A, com enxerto de banco de osso liofilizado com gel de PRP; Grupo B, com enxerto de banco de osso liofilizado com gel de PRP e células estromais da medula óssea e Grupo C, com apenas enxerto de banco de osso liofilizado.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos

Estudo	Método/População	Intervenções/Desfechos	Resultados/Conclusões	Limitações
Calori 2008 ⁽¹⁷⁾	Ensaio clínico randomizado 120 pacientes com pseudartrose atrofica de ossos longos (fêmur, tibia, úmero, ulna ou rádio). Grupo <i>rhBMP-7</i> : 60 pacientes (28 mulheres) - idade média de 44 anos; Grupo PRP: 60 pacientes (25 mulheres) - idade média de 41 anos.	Intervenções: Grupo 1: <i>rhBMP-7</i> ; Grupo 2: PRP. Primários: consolidação clínica e radiográfica. Secundários: complicações e dor. Seguimento: 1, 3, 6, 9 e 12 meses.	Consolidação clínica e radiográfica: 86,7% <i>rhBMP-7</i> versus 68,3% PRP (P=0.016); Dor: sem diferenças estatisticamente significativas; Complicações: sem diferenças estatisticamente significativas. Conclusão: resultados favoráveis ao uso de <i>rhBMP-7</i> quando comparado com PRP para o desfecho consolidação óssea.	Risco de viés: 1. Sequência de geração da randomização: baixo risco de viés; 2. Ocultação da alocação: alto risco de viés; 3. Mascaramento dos pacientes e pesquisadores: alto risco de viés; 4. Mascaramento dos avaliadores dos desfechos: alto risco de viés; 5. Dados incompletos: incerto risco de viés; 6. Relato seletivo dos desfechos: incerto risco de viés; 7. Outras fontes de viés: baixo risco de viés. Estudo com critério subjetivo de moderado/ alto risco de viés metodológico e com baixo poder estatístico.
Dallari 2007 ⁽¹⁸⁾	Ensaio clínico randomizado 28 pacientes submetidos à osteotomia valgzante da tibia. Grupo A: 9 pacientes submetidos a enxerto ósseo mais PRP (5 mulheres) - idade média de 46,6 anos; Grupo B: 10 pacientes submetidos a enxerto ósseo mais PRP e células estromais (4 mulheres) - idade média de 52,6 anos; Grupo C: 9 pacientes submetidos a apenas enxerto ósseo (5 mulheres) - idade média de 54,7 anos.	Intervenções: Grupo A: enxerto ósseo liofilizado mais PRP; Grupo B: enxerto ósseo liofilizado mais PRP e células estromais da medula óssea; Grupo C: apenas enxerto ósseo liofilizado. Primários: a) clínico - escore funcional da sociedade de joelho e, b) radiográfico - integração do enxerto; Secundários: avaliação histopatológica - osteogênese, angiogênese e inflamação. Seguimento: 6 e 12 semanas, 6 e 12 meses.	Não houve diferenças estatisticamente relevantes entre as intervenções para os desfechos clínicos funcionais; Pacientes do Grupo B apresentaram um potencial osteogênico e integração do enxerto significativamente maior que os outros grupos. Houve também diferenças significativas quando comparado Grupo A com Grupo C. Complicações: os três grupos não apresentaram complicações significantes. Conclusões: PRP ou PRP com células estromais apresentam melhor osteointegração de enxerto; no entanto estes coadjuvantes não alteram os resultados funcionais.	Risco de viés: 1. Sequência de geração da randomização: baixo risco de viés; 2. Ocultação da alocação: alto risco de viés; 3. Mascaramento dos pacientes e pesquisadores: alto risco de viés; 4. Mascaramento dos avaliadores dos desfechos: baixo risco de viés; 5. Dados incompletos: incerto risco de viés; 6. Relato seletivo dos desfechos: incerto risco de viés; 7. Outras fontes de viés: baixo risco de viés. Estudo com critério subjetivo de moderado/ alto risco de viés metodológico e com baixo poder estatístico.

Quadro 2. Estudos em andamento

Autor	Referência
Griffin et al. ⁽¹⁹⁾	Griffin XL, Parsons N, Achten J, Costa ML. Warwick Hip Trauma Study: a randomised clinical trial comparing interventions to improve outcomes in internally fixed intracapsular fractures of the proximal femur. Protocol for the WHIT Study. BMC Musculoskelet Disord. 2010;11:184
Petrera et al. ⁽²⁰⁾	Petrera P, Moody W, Christensen M. Platelet Rich Plasma (PRP) in Total Knee Replacement: A Prospective, Randomized, Single-blind, Single-center Clinical Study to Evaluate the Effect of Platelet Rich Plasma (PRP) on Short-term Patient Outcomes Following Total Knee Replacement. WHO International Clinical Trial Registry. [cited 2011 Dec. 27]. Available from: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00826098
Smith et al. ⁽²¹⁾	Smith KK. Standard total knee arthroplasty using platelet rich plasma (PRP). WHO International Clinical Trial Registry. [cited 2011 Dec 27]. Available from: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01075230
Griffin et al. ⁽²²⁾	Griffin XL, Wallace D, Parsons N, Costa ML. Platelet rich therapies for long bone healing in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. Art. No.: CD009496

DISCUSSÃO

Esta revisão incluiu apenas dois ensaios clínicos randomizados, envolvendo um total 148 participantes. Os estudos incluídos tiveram baixo poder estatístico e de moderado a alto risco de viés metodológico. Não foi possível realizar uma análise quantitativa (meta-análise) da união dos estudos incluídos. Os dados disponíveis não foram agrupados devido à considerável variação dos métodos de tratamento e à heterogeneidade dos estudos e desfechos avaliados.

A estratégia de busca foi desenvolvida com o objetivo de localizar todos os possíveis estudos de adequado nível de evidência (revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados). Esforços foram realizados para identificar os principais estudos relevantes que avaliaram o uso de PRP para auxiliar a consolidação óssea; entretanto, é possível não ter sido incluído algum estudo em potencial.

Os dois estudos incluídos não permitem uma revisão abrangente da efetividade relativa do uso do PRP

como coadjuvante para a consolidação óssea. A partir das comparações de tratamento descritas nesta revisão, não foi possível obter um alto grau de evidência, devido ao elevado risco de viés, ao baixo poder estatístico e ao pequeno número de estudos incluídos.

Calori et al.⁽¹⁷⁾ compararam *rhBMP-7* o PRP para o tratamento de pseudoartroses. Os resultados encontrados mostraram superioridade do processo de consolidação (clínica e radiográfica) nos pacientes tratados com *rhBMP-7*. No entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, pois a intervenção placebo não foi comparada às duas intervenções avaliadas pelo estudo; o seguimento dos pacientes durou apenas 12 meses; e os autores não controlaram prospectivamente as diferenças dos resultados em relação à impregnação de *rhBMP-7* e PRP em enxertos ósseos.

Dallari et al.⁽¹⁸⁾ compararam três intervenções coadjuvantes (PRP, PRP mais células estromais da medula óssea e sem tratamento coadjuvante) ao enxerto ósseo liofilizado em pacientes submetidos à osteotomia valgizante da tíbia. O estudo não demonstrou diferenças nos desfechos avaliados após 1 ano; no entanto, as conclusões em curto prazo, relacionadas aos dados radiográficos e histomorfométricos, encorajam o uso do PRP como coadjuvante. Esse estudo apresentou importantes restrições que devem ser consideradas ao se interpretar seus resultados. Dentre as principais limitações, observa-se que os desfechos primários não são reportados claramente, há múltiplas análises sem ajustamento aos desfechos estatisticamente significantes e o estudo apresenta um baixo poder estatístico com possibilidade de erro tipo II em seus resultados.

Outras limitações inerentes aos dois estudos incluídos são relativas à ausência de descrição das estratégias que evitassem os principais riscos de vieses: risco de seleção, ao não descrever a ocultação da alocação; e risco de desempenho, ao não descrever o mascaramento dos participantes e pesquisadores.

O preparo de doses terapêuticas de PRP é realizado por meio da coleta de sangue autólogo do paciente, da separação do plasma (centrifugação do sangue) e da aplicação do PRP (com os fatores de crescimento) no local da lesão. Os resultados conflitantes entre os estudos ortopédicos, provavelmente, devem-se ao fato da não padronização dos processos de centrifugação do sangue. A literatura mostra que não existe uniformidade entre os diversos métodos de centrifugação e a obtenção dos fatores de crescimento. Revisões narrativas sugerem que os diferentes métodos de obtenção do PRP podem resultar em diferentes efeitos clínicos para os pacientes⁽²³⁻²⁵⁾. A partir dos resultados destes estudos fica evidente a necessidade de futuros estudos compa-

rativos que avaliem os inúmeros métodos de obtenção do PRP, os diferentes usos de fatores coagulantes coadjuvantes e a técnica para obtenção seletiva de específicos fatores de crescimento.

As contraindicações para o PRP são coagulopatias preexistentes, infecção ativa, gravidez, hipersensibilidade à trombina bovina, neoplasias malignas e tumores metastáticos⁽¹⁾. Os estudos incluídos nesta revisão não relataram complicações relevantes; apenas Calori et al.⁽¹⁷⁾ reportaram infecção em cinco pacientes após o uso de PRP.

São descritas, na literatura, complicações sistêmicas relacionadas ao uso do PRP; estão dentre as mais comuns as infecções inerentes a quaisquer intervenções invasivas⁽²⁶⁻²⁸⁾. Outros contraditórios eventos adversos são possível indução de doenças neoplásicas e fibrose dos tecidos musculares⁽²⁶⁾; porém, alguns estudos concluem que não há dados suficientes para afirmar que essas complicações estejam diretamente relacionadas ao uso do PRP^(29,30). A realização de novos estudos que avaliem os eventos adversos do PRP é necessária.

Recentemente, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou vários métodos e centrífugas para a obtenção dos preparados de PRP. Os dispositivos de centrífugas para a produção de PRP devem ser utilizados em laboratório ou no local dos cuidados do paciente⁽³¹⁾. No entanto, o uso do PRP na prática clínica não está totalmente aprovado em alguns países. Em 2008, o *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) declarou que há insuficiente evidência para permitir o uso do PRP na rotina clínica e que sua utilização deve ficar restrita apenas à pesquisa clínica⁽³²⁾.

CONCLUSÃO

Não há evidências conclusivas que sustentem o uso de PRP como coadjuvante para auxiliar a consolidação óssea de fraturas, pseudoartrose ou defeitos ósseos. Há necessidade imediata de confecção de ensaios clínicos prospectivos randomizados, com adequada qualidade metodológica e alto poder estatístico para investigar a efetividade do uso de PRP, como coadjuvante na consolidação óssea.

REFERÊNCIAS

- Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17(10):602-8.
- Lubowitz JH, Poehling GG. Shoulder, hip, knee, and PRP. *Arthroscopy*. 2010; 26(2):141-2.
- Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27(3):158-67.

4. Intini G. The use of platelet-rich plasma in bone reconstruction therapy. *Biomaterials*. 2009;30(28):4956-66.
5. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008;1(3-4):165-74.
6. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent*. 2001;10(4):225-8.
7. Redler LH, Thompson SA, Hsu SH, Ahmad CS, Levine WN. Platelet-rich plasma therapy: a systematic literature review and evidence for clinical use. *Phys Sportsmed*. 2011;39(1):42-51.
8. Dallari D, Fini M, Stagni C, Torricelli P, Nicoli Aldini N, Giavaresi G, et al. In vivo study on the healing of bone defects treated with bone marrow stromal cells, platelet-rich plasma, and freeze dried bone allografts, alone and in combination. *J Orthop Res*. 2006;24(5):877-88.
9. Kawasumi M, Kitoh H, Siwicka KA, Ishiguro N. The effect of the platelet concentration in platelet-rich plasma gel on the regeneration of bone. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90(7):966-72.
10. Lucarelli E, Fini M, Beccheroni A, Giavaresi G, Di Bella C, Aldini NN, et al. Stromal stem cells and platelet-rich plasma improve bone allograft integration. *Clin Orthop*. 2005;(435):62-8.
11. Jensen TB, Rahbek O, Overgaard S, Søballe K. Platelet rich plasma and fresh frozen bone allograft as enhancement of implant fixation. An experimental study in dogs. *J Orthop Res*. 2004;22(3):653-8.
12. Roldán JC, Jepsen S, Miller J, Freitag S, Rueger DC, Açil Y, et al. Bone formation in the presence of platelet-rich plasma vs. bone morphogenetic protein-7. *Bone*. 2004;34(1):80-90.
13. Esposito M, Grusovin MG, Rees J, Karasoulos D, Felice P, Alissa R, et al. Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD008397
14. Griffin XL, Smith C M, Costa M L. The clinical use of platelet-rich plasma in the promotion of bone healing: a systematic review. *Injury*. 2009;40(2):158-62.
15. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 (updated September 2009). The Cochrane Collaboration, 2009. Available from: www.cochranehandbook.org.
16. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org.
17. Calori GM, Tagliabue L, Gala L, dImporzano M, Peretti G, Albisetti W. Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions: a prospective randomised clinical study on 120 patients. *Injury*. 2008;39(12):1391-402.
18. Dallari D, Savarino L, Stagni C, Cenni E, Cenacchi A, Fornasari PM, et al. Enhanced tibial osteotomy healing with use of bone grafts supplemented with platelet gel or platelet gel and bone marrow stromal cells. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(11):2413-20.
19. Griffin XL, Parsons N, Achten J, Costa ML. Warwick Hip Trauma Study: a randomised clinical trial comparing interventions to improve outcomes in internally fixed intracapsular fractures of the proximal femur. Protocol for the WHiT Study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:184.
20. Petrerá P, Moody W, Christensen M. Platelet Rich Plasma (PRP) in Total Knee Replacement: A Prospective, Randomized, Single-blind, Single-center Clinical Study to Evaluate the Effect of Platelet Rich Plasma (PRP) on Short-term Patient Outcomes Following Total Knee Replacement. WHO International Clinical Trial Registry. [cited 2011 Dec. 27]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00826098>
21. Smith KK. Standard total knee arthroplasty using platelet rich plasma (PRP). WHO International Clinical Trial Registry. [cited 2011 Dec 27]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01075230>
22. Griffin XL, Wallace D, Parsons N, Costa ML. Platelet rich therapies for long bone healing in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD009496.
23. Zimmermann R, Jakubietz R, Jakubietz M, Strasser E, Schlegel A, Wiltfang J, et al. Different preparation methods to obtain platelet components as a source of growth factors for local application. *Transfusion*. 2001;41(10):1217-24.
24. Rutkowski JL, Thomas JM, Bering CL, Speicher JL, Radio NM, Smith DM, et al. Analysis of a rapid, simple, and inexpensive technique used to obtain platelet-rich plasma for use in clinical practice. *J Oral Implantol*. 2008;34(1):25-33.
25. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000;58(3):297-300; discussion 300-1.
26. Creaney L, Hamilton B. Growth factor delivery methods in the management of sports injuries: the state of play. *Br J Sports Med*. 2008;42(5):314-20.
27. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009;37(11):2259-72.
28. Collett T. Platelet-rich plasma: effective treatment for sports injuries? Well-designed clinical studies are needed, as well as policies and protocols. *J Musculoskelet Med*. 2011;28(5):1-8.
29. Sánchez M, Anitua E, Orive G, Mujika I, Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports Med*. 2009;39(5):345-54.
30. Martínez-González JM, Cano-Sánchez J, Gonzalo-Lafuente JC, Campo-Trapero J, Esparza-Gómez G, Seoane J. Do ambulatory-use Platelet-Rich Plasma (PRP) concentrates present risks? *Med Oral*. 2002;7(5):375-90.
31. Center for Devices and Radiological Health (CDRH). CFR--Code of Federal Regulations Title 21. Additional Standards for Human Blood and Blood Products. 21CFR640.34(d): Platelet Rich Plasma. Revised April 1, 2010. [cited 2012 Jan 12]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=640.34>
32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Interventional procedure overview of autologous blood injection for tendinopathy. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008. [NICE international Procedures Programme, IP 549].