



Artigo Original

Avaliação da eficácia do plasma rico em plaquetas na consolidação óssea de pacientes submetidos a artrodesse lombar[☆]



Caroline Ferraz Rezende^a, Danielly de Paula Azevedo^a, Rafael Burgomeister Lourenço^b, José Fernando Duarte^c, Igor Machado Cardoso^d e Charbel Jacob Júnior^{d,*}

^a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia (Emescam), Vitória, ES, Brasil

^b Centro de Diagnóstico por Imagem (CDI) do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil

^c Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Vitória, ES, Brasil

^d Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Grupo de Coluna Vertebral, Vitória, ES, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 14 de junho de 2016

Aceito em 3 de outubro de 2016

On-line em 23 de dezembro de 2016

Palavras-chave:

Dor lombar

Artrodesse

Plasma

R E S U M O

Objetivo: Analisar se o uso de enxerto autólogo associado a plasma rico em plaqueta (PRP) aumenta a consolidação óssea em pacientes submetidos à artrodesse lombar.

Método: Estudo prospectivo, de caráter descritivo e comparativo, com 40 pacientes submetidos à artrodesse lombar, que foram divididos em dois grupos: grupo I, somente enxerto autólogo, e grupo II, enxerto autólogo associado a PRP. Após o procedimento cirúrgico, o acompanhamento foi feito no primeiro, terceiro e sexto mês. Os critérios de classificação radiográfica de Molinari e tomográfica de Glassman foram usados como padrão para analisar a consolidação.

Resultado: Na comparação do grupo I com o grupo II no primeiro mês de pós-operatório, de acordo com os critérios de Molinari, 27,5% dos pacientes apresentaram fusão bilateral no grupo I. No terceiro e sexto mês, observou-se uma taxa de fusão bilateral de 25% e 20% para o grupo II. O resultado das tomografias feitas no sexto mês de pós-operatório indicou, de acordo com os critérios de Glassman, uma taxa de fusão sólida bilateral de 15% e 10% nos grupos I e II, respectivamente.

Conclusão: Observou-se que o uso do PRP não apresentou diferença significativa na consolidação óssea nas artrodeses lombares.

© 2017 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Trabalho desenvolvido no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Grupo de Coluna Vertebral, Vitória, ES, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: jcharbel@gmail.com (C. Jacob Júnior).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbo.2016.10.003>

0102-3616/© 2017 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Evaluation of the effectiveness of platelet-rich plasma in the bone consolidation of patients submitted to lumbar arthrodesis

ABSTRACT

Keywords:

Low back pain

Arthrodesis

Plasma

Objective: To determine whether the use of autograft associated with platelet-rich plasma (PRP) increases bone healing in patients undergoing lumbar fusion.

Method: This was a prospective, descriptive, and comparative study, which included 40 patients undergoing lumbar fusion, who were divided into two groups: group I, autograft only, and group II, autograft associated with PRP. After surgery, patients were followed-up on the first, third, and sixth month. The Molinari radiographic classification and Glassman tomographic classification were used as criteria to analyze the bone consolidation.

Result: Comparing the group I with group II, according to the criteria of Molinari, bilateral fusion was observed in 27.5% of the patients in group I in the first month after surgery. In group II, the rate of bilateral fusion was 25.0% and 20% in the third and sixth months, respectively. The results of computed tomography scans performed at six months after surgery indicated, according to the criteria of Glassman, a rate of bilateral solid fusion of 15.0% and 10.0% in groups I and II, respectively.

Conclusion: The use of PRP showed no significant difference in bone healing in cases of lumbar arthrodesis.

© 2017 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A lombalgia tem sido considerada uma causa frequente de morbidades e incapacidades na população geral, apresenta maior prevalência entre os indivíduos do sexo feminino e naqueles entre 40-80 anos.¹ A instabilidade vertebral, associada ou não à doença discal, é um importante fator etiológico nessa patologia. Nos casos refratários ao tratamento conservador adequado e após o diagnóstico preciso e criterioso de instabilidade, existe indicação de se fazer a estabilização do seguimento acometido, que consiste tecnicamente na artrodese vertebral.

Quando a artrodese vertebral é feita se faz necessário o uso de algum tipo de enxerto e/ou substituto ósseo no local da osteotomia com a finalidade de acelerar o processo de consolidação óssea. O enxerto mais usado atualmente para esse fim é o autólogo.²

O uso do enxerto autólogo consiste no padrão ouro para as artrodeses, pois tem propriedades osteogênicas (células osteoblásticas derivadas da medula e pré-osteoblastos), osteocondutoras (colágeno e matriz mineral) e osteoindutoras (fatores de crescimento), além do fato de não causar reação imunológica e doenças infecciosas. Em contrapartida apresenta diversas limitações, como: fontes esgotáveis, o que limita seu uso em crianças e revisões cirúrgicas; frequente presença de morbidade no sítio doador; e sua qualidade dependente da idade e das condições gerais do indivíduo.³

Historicamente, a primeira artrodese lombar foi descrita em 1911 por Russel Hibbs e Fred Albee para prevenção de deformidade progressiva da coluna vertebral, foi feita *in situ* com enxerto autólogo.⁴⁻⁶ Na década de 1970, Roy-Camille popularizou o uso dos parafusos pediculares nas artrodeses

vertebrais^{7,8} e contribuiu sobremaneira para a diminuição da taxa de pseudoartrose. Essa consiste em uma complicação ainda muito temida pelos cirurgiões de coluna vertebral.⁹

Como se sabe da importância da consolidação óssea adequada para o sucesso da cirurgia de artrodese vertebral e das diversas limitações existentes para o uso do enxerto autólogo, observa-se um aumento dos estudos com o uso de substitutos ósseos associados à hidroxipapatita (HA), proteína óssea morfogenética (BPM) e plasma rico em plaqueta (PRP). Dentre os materiais supracitados com propriedade osteoindutora o PRP tem sido descrito pela literatura como um dos mais usados e pesquisados atualmente.²

O PRP é obtido a partir da centrifugação do sangue autólogo e sua aplicação no sítio cirúrgico libera diversos fatores de crescimento encontrados naturalmente em nosso organismo como o fator de crescimento derivado da plaqueta (PDGF), o fator de crescimento transformador tipo beta (TGF-β) e o fator endotelial de crescimento vascular (VEGF). Ele é composto por esses fatores de crescimento e células formadoras de coágulo. Esse, por sua vez, serve como carreador dos fatores de crescimento em questão. Essa propriedade o diferencia dos fatores de crescimento recombinantes, como as BMPs e a HA e o torna capaz de promover e estimular a diferenciação de células tronco do sistema mesenquimal em osteoblastos e acelerar o processo de consolidação óssea.²

O estudo tem como objetivo analisar se o uso de enxerto autólogo associado ao plasma rico em plaqueta aumenta a consolidação óssea em pacientes submetidos à artrodese lombar nas patologias degenerativas, visto que apresenta características muito próximas do enxerto autólogo. Por ser uma fonte natural de fatores de crescimento, não leva à reação imunológica e à transmissão de doenças infectocontagiosas.¹⁰

Material e métodos

Estudo retrospectivo, de caráter descritivo e comparativo, com 40 pacientes randomizados. O tamanho do grupo foi calculado com base em revisões bibliográficas, por conveniência, nos pacientes que frequentaram o Departamento de Patologias Degenerativas do Grupo de Coluna do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, de agosto de 2013 a agosto de 2015. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com o número 009632/2013 e CAAE 12039813. 3.0000.5065.

Por meio de uma criteriosa seleção, incluímos na amostra somente pacientes portadores de patologias degenerativas submetidos à artrodese de até dois níveis lombares, que compreende níveis entre L3-L4, L4-L5, L5-S1, maiores de 18 anos, que eram assistidos pelo Departamento de Patologias Degenerativas do Grupo de Coluna do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, no período supracitado, e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídos todos os pacientes com patologias tumorais e infecções, revisões cirúrgicas, traumas e menores de 18 anos.

Foi feita uma ficha de coleta de dados dos pacientes, com variáveis como idade, sexo, diagnóstico, grupo participante, nível da cirurgia e acompanhamento. A divisão dos grupos foi feita, no período pré-operatório, por um integrante do grupo de ortopedia que não estava entre os autores do trabalho, por meio de sorteio simples de papel com 40 cartões em uma urna, 20 do grupo I e 20 do grupo II. No grupo I os pacientes receberam apenas enxerto autólogo e no grupo II enxerto autólogo associado a plasma rico em plaqueta. Após cada sorteio o cartão retirado da urna foi descartado.

Durante a cirurgia, o enxerto autólogo foi retirado do processo espinhoso, das lâminas e das facetas articulares durante a descompressão do canal vertebral, do nível em questão. Logo após, esse enxerto foi preparado em cortes finos, deixou-se apenas osso esponjoso, e colocado no espaço intertransversário para finalizar a artrodese lombar somente com enxerto autólogo.

Para a artrodese lombar com enxerto autólogo associado a plasma rico em plaqueta foi necessário primariamente o preparo do PRP, foi feita a coleta do sangue do próprio paciente, seguida pela centrifugação e separação do plasma. O sangue do paciente foi colocado em tubos a vácuo, com capacidade de 3,6 mL, com anticoagulante ACD (ácido cítrico, citrato de sódio, dextrose). O material coletado nos tubos de ACD passou pelo processo de centrifugação, para concentração das plaquetas, na velocidade de 1.800 RPM por oito minutos. Após a centrifugação, retirou-se a porção superior, cerca de 80% de plasma oriundo dos tubos de ACD. Essa porção corresponde ao PPP (Plasma Pobre em Plaquetas). Os 20% restantes são correspondentes ao PRP (Plasma Rico em Plaquetas) e 0,5 a 1 mL desse PRP foi coletado, acima da camada leucocitária (*buffy coat*). Adicionou-se cloreto de cálcio a 10%, para ativação do PRP, na proporção de 0,1 mL para cada 1 mL de PRP a ser usado, e colocou-se em banho-maria por 15 minutos.¹¹ Esse concentrado foi então adicionado ao enxerto autólogo inicial e aplicado no espaço intertransversário da coluna lombar.

A avaliação pós-operatória da consolidação ocorreu em três momentos, com um mês, três meses e seis meses, por cirurgiões de coluna máster e radiologistas especialistas em

Tabela 1 – Classificação radiográfica de Molinari

Grau	Descrição
I	Fusão bilateral com trabeculado presente no processo transverso
II	Fusão unilateral, com dificuldade para visibilizar o outro lado
III	Radiolucência suspeita ou defeito na área de fusão
IV	Reabsorção do enxerto com fatiga da instrumentação

Tabela 2 – Classificação tomográfica de Glassman

Grau	Descrição
I	Ausência de fusão
II	Fusão parcial unilateral
III	Fusão parcial bilateral
IV	Fusão sólida unilateral
V	Fusão sólida bilateral

músculo esquelético que não tinham o conhecimento de qual grupo o paciente em questão pertencia. Durante a análise da fusão óssea na coluna vertebral lombar os lados não foram avaliados separadamente, pois atualmente não existe classificação validada para compará-los. Em vista disso, foram usados como padrão os critérios da classificação radiográfica de Molinari (tabela 1).¹² E foi feita uma única avaliação pós-operatória tomográfica com seis meses, de acordo com os critérios da classificação de Glassman (tabela 2).¹²

Fez-se uma análise estatística descritiva, com média e desvio padrão para a variável idade. O teste do qui-quadrado foi usado para verificar associação entre as variáveis qualitativas e a associação de significância nos dois grupos. Considerou-se o nível de significância $p < 0,05$. Para análise dos dados foi usado o software Excel 2010/SPSS versão 23.

Resultados

Foram avaliados 40 pacientes de agosto de 2013 a agosto de 2015. A idade média da população estudada foi de $49,18 \text{ anos} \pm 10,02$ (DP), com predomínio do sexo feminino (65%). Os diagnósticos de inclusão foram hérnia com instabilidade ($n = 5$), espondilolistese ($n = 12$) e hérnia com estenose ($n = 23$).

Resultados radiológicos

Com base nas radiografias obtidas no primeiro mês de pós-operatório, de acordo com os critérios de Molinari, a fusão bilateral foi de 27,5% e 22,5%, a fusão unilateral foi de 12,5% e 10%, o defeito na área de fusão foi de 5% e 12,5%, nos grupos I e II respectivamente. A reabsorção do enxerto foi de 5% para ambos os grupos, com $p = 0,660$ (tabela 3).

No terceiro mês de pós-operatório, a fusão bilateral foi de 20% e 25%, a fusão unilateral foi de 17,5% e 7,5%, o defeito na área de fusão foi de 7,5% e 10% e a reabsorção do enxerto foi de 5% e 7,5% nos grupos I e II, respectivamente, com $p = 0,539$ (tabela 4).

E no sexto mês de pós-operatório a fusão bilateral foi de 15% e 20%, a fusão unilateral foi de 17,5% e 5%, o defeito na área de fusão foi de 12,5% e 17,5% e a reabsorção do enxerto foi

Tabela 3 – Classificação da radiografia lombo-sacral no 1º mês

	Grupo I	Grupo II	Total
Molinari 1º mês			
<i>Fusão bilateral</i>			
Contagem	11	9	20
% do Total	27,5%	22,5%	50,0%
<i>Fusão unilateral</i>			
Contagem	5	4	9
% do Total	12,5%	10,0%	22,5%
<i>Defeito na área de fusão</i>			
Contagem	2	5	7
% do Total	5,0%	12,5%	17,5%
<i>Reabsorção do enxerto</i>			
Contagem	2	2	4
% do Total	5,0%	5,0%	10,0%
Total			
Contagem	20	20	40
% do Total	50,0%	50,0%	100,0%

Fonte: Autoria própria.

Tabela 4 – Classificação da radiografia lombo-sacral no 3º mês

	Grupo I	Grupo II	Total
Molinari 3º mês			
<i>Fusão bilateral</i>			
Contagem	8	10	18
% do Total	20,0%	25,0%	45,0%
<i>Fusão unilateral</i>			
Contagem	7	3	10
% do Total	17,5%	7,5%	25,0%
<i>Defeito na área de fusão</i>			
Contagem	3	4	7
% do Total	7,5%	10,0%	17,5%
<i>Reabsorção do enxerto</i>			
Contagem	2	3	5
% do Total	5,0%	7,5%	12,5%
Total			
Contagem	20	20	40
% do Total	50,0%	50,0%	100,0%

Fonte: Autoria própria.

de 5% e 7,5%, nos grupos I e II, respectivamente, com $p=0,308$ (tabela 5).

Resultados tomográficos

Com base no resultado das tomografias feitas no sexto mês de pós-operatório, de acordo com os critérios de Glassman, a ausência de fusão foi de 0% e 5%, a fusão parcial unilateral foi de 7,5% e 5%, a fusão parcial bilateral foi de 15% e 10%, a fusão sólida unilateral foi de 12,5% e 20% e a fusão sólida bilateral foi de 15% e 10%, nos grupos I e II, respectivamente, com $p=0,449$ (tabela 6).

Discussão

A busca pelo desenvolvimento de técnicas e materiais que permitam a substituição óssea é uma necessidade do

Tabela 5 – Classificação da radiografia lombo-sacral no 6º mês

	Grupo I	Grupo II	Total
Molinari 6º mês			
<i>Fusão bilateral</i>			
Contagem	6	8	14
% do Total	15,0%	20,0%	35,0%
<i>Fusão unilateral</i>			
Contagem	7	2	9
% do Total	17,5%	5,0%	22,5%
<i>Defeito na área de fusão</i>			
Contagem	5	7	12
% do Total	12,5%	17,5%	30,0%
<i>Reabsorção do enxerto</i>			
Contagem	2	3	5
% do Total	5,0%	7,5%	12,5%
Total			
Contagem	20	20	40
% do Total	50,0%	50,0%	100,0%

Fonte: Autoria própria.

Tabela 6 – Classificação da tomografia lombo-sacral no 6º mês

	Grupo I	Grupo II	Total
Glassman			
<i>Ausência de fusão</i>			
Contagem	0	2	2
% do Total	0,0%	5,0%	5,0%
<i>Fusão parcial unilateral</i>			
Contagem	3	2	5
% do Total	7,5%	5,0%	12,5%
<i>Fusão parcial bilateral</i>			
Contagem	6	4	10
% do Total	15,0%	10,0%	25,0%
<i>Fusão sólida unilateral</i>			
Contagem	5	8	13
% do Total	12,5%	20,0%	32,5%
<i>Fusão sólida bilateral</i>			
Contagem	6	4	10
% do Total	15,0%	10,0%	25,0%
Total			
Contagem	20	20	40
% do Total	50,0%	50,0%	100,0%

Fonte: Autoria própria.

cirurgião ortopédico. O processo de fusão óssea é de fundamental importância na estabilização pós-operatória das artrodeses espinhais. Para tanto é necessário o uso de material de enxertia que favoreça a neoformação óssea entre os segmentos vertebrais osteotomizados no ato cirúrgico.²

O enxerto de osso autólogo presta-se como material ideal para enxertia por apresentar três propriedades principais: presença de células osteogênicas, estrutura osteocondutiva e matriz osteoindutora. A enxertia autóloga implica em maior morbidade operatória para obter-se uma pequena quantidade de enxerto. Daí a necessidade de buscar opções em biomateriais que favoreçam a fusão óssea nas artrodeses.¹³ Uma opção, a hidroxapatita (HA), um osso sintético poroso, é usado como material de enxerto complementar não imunogênico

e de quantidade ilimitada, porém tem somente propriedade osteocondutora. Para suprir essa limitação recomenda-se a combinação com um material osteoindutor, como a proteína óssea morfogenética (BMP).¹⁴ Outra opção é o uso do plasma rico em plaqueta (PRP), que é a fonte de fatores de crescimento (FCs) mais usada em enxertos ósseos, fornece dois dos principais FCs envolvidos no reparo ósseo: PDGF e TGFβ. O primeiro tem função de quimiotaxia de macrófagos e fibroblastos, proliferação fibroblástica, angiogênese, mitose de fibroblastos e osteoblastos e o segundo tem ação mitogênica para fibroblastos, condroblastos e osteoblastos, faz quimiotaxia, síntese de colágeno e função osteoblástica, além de síntese de outros fatores de crescimento e diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas.¹⁵

Alguns estudos demonstraram o uso do PRP para tratamento de outras doenças musculoesqueléticas com os resultados descritos na cartilagem, osso, músculo, tendão e ligamento, embora esse aspecto não tenha sido amplamente documentado na literatura.¹⁶

Em uma revisão de estudo por Lenza et al.,¹⁷ foi demonstrado que enxertos ósseos autólogos combinados com PRP mostraram resultados positivos para acelerar a consolidação óssea em modelos animais.

Marx et al.¹⁸ demonstraram resultados promissores em relação à formação óssea no tratamento de defeitos mandibulares. A maturação radiográfica foi de 1,62 a 2,16 vezes mais rápido quando se usou o PRP. No presente estudo não houve diferença significativa na consolidação óssea entre os dois grupos, no primeiro, terceiro e sexto mês. Observou-se que o uso do PRP nas artrodeses lombares não apresentou diferença significativa na avaliação tomográfica no sexto mês. Verificou-se que o acompanhamento pós-operatório de seis meses não causou prejuízo para os pacientes.

Uma grande dificuldade de avaliar a eficácia de um substituto ósseo em promover a consolidação foi o grande número de variáveis presentes nos procedimentos nos quais esse substituto foi aplicado. Existem indícios de que quanto mais avançada a idade de um paciente, mais ineficaz é o seu processo de consolidação.⁸ No entanto, no presente estudo, no qual a idade média do grupo I foi de 48,7 anos e do grupo II de 49,6 anos, não se observou diferença significativa nos resultados de maturação óssea. A osteoporose é uma importante patologia que influencia negativamente nesse processo e sua investigação por meio da avaliação de densidade mineral óssea é feita em mulheres acima de 65 anos e homens acima de 70 anos.¹⁹ Como a idade média da população estudada foi de 49,18 anos, essa patologia não foi investigada.

Diante dos resultados supracitados nota-se que o verdadeiro potencial desse derivado de sangue ainda precisa ser mais estudado e ensaios substanciais são necessários antes de uma aplicação indiscriminada de PRP na artrodese lombar.²⁰

Conclusão

Com base nos resultados observa-se que o uso do PRP não demonstrou diferença significativa na consolidação óssea nas artrodeses lombares. Entretanto, devido ao verdadeiro

potencial desse derivado de sangue, são necessários novos estudos para uma melhor conclusão sobre sua eficácia.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):2028-37.
- D'Elia C. Comparação entre o uso do plasma rico em plaquetas associado com aspirado de medular óssea ao enxerto autólogo de ilíaco naconsolidação das osteotomias da tibia proximal: estudo prospectivo randomizado. São Paulo: Faculdade de Medicina de Universidade de São Paulo, Departamento de Ortopedia e Traumatologia; 2009.
- Ahlmann E, Patzikis M, Roidis N, Shepherd L, Holtom P. Comparison of anterior and posterior iliac crest bone grafts in terms of harvest-site morbidity and functional outcomes. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84(5):716-20.
- Moon MS. Development in the management of tuberculosis of the spine. *Curr Orthop.* 2006;20:132-40.
- Heary RF, Madhavan K. The history of spinal deformity. *Neurosurgery.* 2008;63 3 Suppl:S-15.
- Young PM, Berquist TH, Bancroft LW, Peterson JJ. Complications of spinal instrumentation. *Radiographics.* 2007;27(3):775-89.
- Hu SS, Pashman RS. Spinal instrumentation. Evolution and state of the art. *Invest Radiol.* 1992;27(8):632-47.
- Kabins MB, Weinstein JN. The history of vertebral screw and pedicle screw fixation. *Iowa Orthop J.* 1991;11:127-36.
- Eminan M, Girardi FP, Khan SN, Cammisa FP Jr. Revision strategies for lumbar pseudarthrosis. *Orthop Clin North Am.* 2002;33(2):381-92.
- Park JJ, Hershman SH, Kim YH. Updates in the use of bone grafts in the lumbar spine. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013;71(1):39-48.
- Vendramin FS, Franco D, Nogueira CM, Pereira MS, Franco TR. Plasma rico em plaquetas e fatores de crescimento: técnica de preparo e utilização em cirurgia plástica. *Rev Col Bras Cir.* 2006;33(1):24-8.
- Rodrigues DG, Coelho JA, Oliveira CEA, Sontoro AG, Trindade RMC, Pereira SAC. Análise da reprodutibilidade intra e inter-observadores das classificações radiográficas para avaliação da artrodesse da coluna lombar. *Coluna/Columna.* 2008;7(3):257-61.
- Delgado R, Bonatelli APF, Alves MTS. Study about fusion using ceramic with platelet-rich plasma in the spine of rats. *Acta Ortop Bras.* 2009;17(5):282-5.
- Kim H, Lee CK, Yeom JS, Lee JH, Lee KH, Chang BS. The efficacy of porous hydroxyapatite bone chip as an extender of local bone graft in posterior lumbar interbody fusion. *Eur Spine J.* 2012;21(7):1324-30.
- Pagliosa GM, Alves GES. Considerações sobre a obtenção e o uso do plasma rico em plaquetas e das células mesenquimais indiferenciadas em enxertos ósseos. *Ciênc Rural.* 2007;37(4):1202-5.
- Kon E, Filardo G, Di Martino A, Marcacci M. Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19(4):516-27.
- Lenza M, Ferraz SB, Viola DC, Santos OF, Cendoroglo Neto M, Ferretti M. Platelet-rich plasma for long bone healing. *Einstein (Sao Paulo).* 2013;11(1):122-7.

18. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(6):638-46.
19. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbini CA, Plapler PG, Mendonça LMC, Albergaria BH, et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(1):107-12.
20. Roffi A, Filardo G, Kon E, Marcacci M. Does PRP enhance bone integration with grafts, graft substitutes, or implants? A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:330.