



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOÃO LUÍS ANTUNES FERNANDES

***PAPEL DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS NO TRATAMENTO DA
GONARTROSE – FACTOS E MITOS***

REVISÃO SISTEMÁTICA

ÁREA CIENTÍFICA DE ORTOPEDIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR FERNANDO FONSECA

MESTRE JOÃO PEDRO OLIVEIRA

DEZEMBRO/2021

PAPEL DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS NO TRATAMENTO DA GONARTROSE – FACTOS E MITOS

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

João Fernandes¹, João Pedro Oliveira^{1,2}, Fernando Fonseca^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Ortopedia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Contacto: joaoluisaf97@gmail.com

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina

Orientador: Professor Doutor Fernando Fonseca

Coorientador: Mestre João Pedro Oliveira

Área científica: Ortopedia

Dezembro/2021

INDICE

Lista de Tabelas	4
Lista de Figuras.....	4
Lista de Abreviaturas.....	4
Resumo.....	5
Abstract.....	6
Introdução	7
Definição	9
Mecanismo de ação	10
Método de obtenção.....	12
Classificação	14
Material e Métodos.....	17
Resultados	19
Discussão.....	28
Conclusão	31
Referências bibliográficas	32

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Dados demográficos dos estudos

Tabela 2 – Resultados dos estudos

Lista de Figuras

Figura 1 – Separação do sangue após primeira centrifugação (A); Plasma Rico em Plaquetas (B)

Figura 2 – Fluxograma segundo a metodologia PRISMA

Lista de Abreviaturas

PRP – Plasma Rico em Plaquetas

AH – Ácido Hialurónico

CS – Corticosteroides

GB – Glóbulos brancos

GV – Glóbulos vermelhos

WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

VAS - Visual Analogue Scale

IKDC - International Knee Documentation Committee

EQ-VAS - EuroQol-visual analogue scales

KSS - Knee Society Score

Resumo

Introdução: A gonartrose é uma patologia articular muito comum e com uma incidência crescente à escala global, tratando-se de um processo degenerativo causador de dor, incapacidade, perda de função e diminuição da qualidade de vida. Tendo em conta as limitações das terapêuticas atualmente disponíveis, as terapêuticas ditas biológicas, como o plasma rico em plaquetas (PRP), têm sido alvo de grande interesse. Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a eficácia do PRP no tratamento da gonartrose, assim como compará-lo com outras terapêuticas farmacológicas existentes.

Material e Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura em duas bases de dados (Pubmed e Mendeley) usando diversas combinações das palavras-chave “*knee*”, “*osteoarthritis*” e “*Platelet Rich Plasma*”. Foram incluídos estudos dos últimos 5 anos com um tempo de seguimento mínimo de 3 meses. Para esta revisão foram seguidas as *guidelines* PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Os resultados clínicos foram avaliados através dos *scores* WOMAC, VAS, IKDC, Lysholm, Lequesne, EQ-VAS, Tegner e KSS.

Resultados: Um total de 751 referências bibliográficas foram identificadas na pesquisa da literatura efetuada, dos quais 18 estudos foram selecionados tendo em conta os critérios de elegibilidade. O PRP mostrou ser eficaz no tratamento da gonartrose, com melhoria dos parâmetros funcionais avaliados. Não houve diferença na eficácia entre o PRP rico e pobre em glóbulos brancos. Na maioria dos estudos incluídos, não se observou diferença na eficácia do PRP naqueles que incluíram doentes com graus de gonartrose mais baixos em comparação com os restantes. Quando comparado com as outras terapêuticas farmacológicas disponíveis (ácido hialurónico e corticosteroides) o PRP mostrou melhores resultados a curto e longo prazo.

Conclusão: Os resultados desta revisão sistemática sugerem que o PRP é eficaz no tratamento da gonartrose, não sendo influenciado pela concentração em GB nem pelo grau de gonartrose. Mostrou também superioridade a curto e longo prazo em relação às outras terapêuticas farmacológicas existentes. É necessária standardização dos métodos de obtenção do PRP e de uma classificação consensual, para que seja possível tirar conclusões cientificamente mais robustas acerca dos diferentes tipos de PRP e as suas possíveis aplicações para uma melhor análise custo-benefício.

Palavras-chave: Plasma rico em plaquetas; Gonartrose; Terapêuticas biológicas

Abstract

Introduction: Osteoarthritis of the knee is a very common joint pathology with an increasing incidence on a global scale, being a degenerative process that causes pain, disability, loss of function and reduced quality of life. Considering the limitations of currently available therapies, intra-articular biological therapies such as platelet-rich plasma (PRP) have been the target of great interest. The purpose of this work was to perform a systematic review of the available evidence about the efficacy of PRP in knee osteoarthritis, as well as to compare it with other existing pharmacological therapies.

Materials and Methods: A systematic review of the literature was performed in two databases (Pubmed and Mendeley) using various combinations of the keywords “knee”, “osteoarthritis” and “Platelet Rich Plasma”. Studies from the last 5 years with a minimum follow-up time of 3 months were included. For this review, the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines were followed. Clinical outcomes were evaluated using WOMAC, VAS, IKDC, Lysholm, Lequesne, EQ-VAS, Tegner and KSS scores.

Results: A total of 751 bibliographic references were identified in the literature search carried out, of which 18 studies were selected considering the eligibility criteria. PRP proved to be effective in the treatment of knee osteoarthritis, with improvement in the evaluated clinical outcomes. There was no difference between leukocyte-rich and leukocyte-poor PRP. In most of the included studies, there was no difference in the effectiveness of PRP in those that included patients with lower degrees of knee osteoarthritis compared to the rest. When compared with other available pharmacological therapies (hyaluronic acid and corticosteroids) PRP showed better results in the short and long term.

Conclusion: The results of this systematic review suggest that PRP is effective in the treatment of knee osteoarthritis, not being influenced by the white blood cell concentration nor the degree of knee osteoarthritis. It also showed short and long-term superiority over other existing pharmacological therapies. There is a need to standardize the methods of obtaining PRP and a consensual PRP classification is necessary to draw scientifically more robust conclusions about the different types of PRP and their possible applications for a better cost-benefit analysis.

Keywords: Platelet-rich plasma; Knee osteoarthritis; Biological therapies

Introdução

A cartilagem articular tem um papel fundamental no movimento da articulação, minimizando a fricção e fornecendo suporte mecânico à mesma. Fatores como o envelhecimento, trauma e alterações metabólicas são apenas alguns dos determinantes que promovem um desgaste das superfícies articulares, contribuindo para o desenvolvimento da osteoartrose (OA).

O joelho é umas das articulações mais afetadas por este processo degenerativo. A gonartrose é uma patologia articular muito comum atingindo principalmente os mais idosos, sendo que a incidência global está a crescer a uma taxa anual de 4.7%-6.0%, afetando aproximadamente 250 milhões de pessoas a nível mundial^{1,2}. A incidência crescente desta patologia deve-se, entre outros fatores, ao aumento da esperança média de vida e da atividade física da população, assim como à prevalência crescente da obesidade nos países desenvolvidos, que representa um fator de risco robusto para o desenvolvimento precoce da gonartrose, tal como foi demonstrado em diversos estudos³.

A gonartrose é uma das principais causas de dor, incapacidade, perda de função e diminuição da qualidade de vida. Desta forma, esta patologia representa não só um problema a nível pessoal com a perda de qualidade de vida, como também um enorme fardo económico para as famílias, governos e sistemas nacionais de saúde em termos de despedimentos, baixas médicas, reformas antecipadas e os custos de tratamento. Nos Estados Unidos da América (EUA), esta patologia tem um enorme peso económico no sistema de saúde. Somente no ano de 2004, o custo com o tratamento da artroplastia do joelho foi de 14,6 biliões de dólares⁴. Este fardo económico tende a agravar com o aumento da incidência da gonartrose. Entre 1995 e 2008 esta aumentou de 21 para 27 milhões e é projetado que aumente para 67 milhões até 2030 nos EUA⁵.

Devido à sua natureza avascular e ausência de inervação, a cartilagem articular apresenta uma capacidade limitada de regeneração e cura espontânea. Assim, frequentemente são necessárias intervenções de forma a reduzir os sintomas, melhorar a função articular e minimizar a progressão da doença. Dada a sua complexidade, não existem até à data tratamentos curativos para a gonartrose. A artroplastia do joelho representa uma alternativa eficaz e com boa recuperação funcional, no entanto não é uma solução adequada para doentes mais jovens e com estádios mais precoces da doença. Assim, tem-se verificado um interesse crescente no uso de opções não cirúrgicas, incluindo tanto terapêuticas farmacológicas como não farmacológicas, com o objetivo de aliviar a dor e melhorar a função, adiando a necessidade da intervenção cirúrgica. Os tratamentos iniciais mais frequentemente utilizados incluem a perda ponderal e o controlo dos fatores de risco (ex. diabetes), fisioterapia e reabilitação, analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), glucosamina e sulfato

de condroitina. Em caso de ineficácia destes tratamentos de primeira linha, opções minimamente invasivas como as injeções intra-articulares são utilizadas. As mais regularmente empregues incluem a viscosuplementação com ácido hialurónico (AH), corticosteroides e ozono. Tem se verificado um alívio sintomático a curto prazo com estas alternativas terapêuticas, no entanto a sua eficácia não é sustentada a longo prazo requerendo várias injeções, havendo também falta de evidência que estas alterem a progressão da doença^{5,6}.

Dadas estas limitações, terapêuticas biológicas intra-articulares como o plasma rico em plaquetas (PRP) têm sido alvo de um grande interesse nos últimos anos dado o seu potencial regenerador ao alterar a biologia articular, proporcionando não só um alívio sintomático, como também um efeito reconstrutivo e preventivo contra o tratamento cirúrgico⁷.

O objetivo deste trabalho consiste em avaliar a evidência disponível acerca da eficácia do PRP no tratamento da gonartrose e, secundariamente, compará-lo com outras terapêuticas existentes.

Definição

O plasma rico em plaquetas (PRP) foi introduzido nos anos 80 e 90, sendo que os primeiros usos a serem documentados foram na doença cardíaca, dentária e cirurgia maxilofacial⁸. No entanto, as primeiras preparações de PRP foram reportadas nos anos 50 e envolveram estudos que investigavam a coagulação⁴.

Terapias com PRP têm tido uma popularidade crescente nos últimos anos, sendo descrito como um método rápido, fácil e seguro⁹ levando a que, nos últimos 30 anos, tenham sido utilizadas para diversas indicações, incluindo: dermatologia, oftalmologia, dentária, cosmética, cirurgia plástica, cirurgia maxilofacial, assim como em lesões associadas ao desporto como tendinopatias, lesões musculares e da cartilagem^{10,11}.

A definição do plasma rico em plaquetas permanece inconsistente, não existindo um consenso universal. Uma definição mais simplista é encontrada na literatura como “um volume autólogo de plasma com uma concentração aumentada de plaquetas, em comparação ao sangue total a partir do qual foi obtido”¹². No entanto, alguns autores definem-no como “plasma que contém uma concentração de plaquetas maior do que o sangue total, que tipicamente tem 150,000 a 300,000 plaquetas/ μl ”⁵ e outros optam por uma definição mais específica “formulação autóloga a partir do sangue total que é centrifugado para extrair uma solução com uma concentração plaquetar de pelo menos 1000×10^3 plaquetas/ μl ou com um aumento de fatores de crescimento 3 a 5 vezes superior, quando comparado com o plasma normal”¹³. Trata-se, portanto, de sangue autólogo com concentrações plaquetares suprafisiológicas, que se tem tornado um tratamento biológico injetável popular para o tratamento de diversos tipos de lesões, entre as quais, as lesões músculo-esqueléticas.

A evidência de que proteínas bioativas e fatores de crescimento promovem a regeneração e recuperação tecidual através da modificação do microambiente biológico das áreas lesadas, suporta o potencial efeito terapêutico do PRP¹⁴. De facto, o racional para o seu uso é bastante forte, tendo por base as propriedades anabólicas e anti-inflamatórias do PRP, devido aos fatores de crescimento e citocinas libertadas pelas plaquetas¹⁵ e o facto de se tratar de um produto bem tolerado, que raramente leva a complicações major, muito fácil de preparar e administrar e que é menos agressivo do que outras opções terapêuticas¹⁶. De acordo com Raeissadat et al¹⁷, o pressuposto teórico para o uso de PRP, advém da capacidade de este estimular a cascata de regeneração e cura de tecidos lesados, através de uma libertação suprafisiológica de fatores derivados das plaquetas no local de tratamento.

Tendo em conta a sua potencial capacidade de influenciar o microambiente inflamatório e catabólico, uma investigação extensiva do PRP como potencial tratamento de uma variedade de lesões músculo esqueléticas, incluído a gonartrose, tem sido levada a cabo.

Mecanismo de ação

As plaquetas, também conhecidas como trombócitos, são fragmentos citoplasmáticos derivados dos megacariócitos medulares. A maioria das funções plaquetares estão diretamente ligadas à sua ativação, que ocorre naturalmente após lesão da parede de um vaso sanguíneo. Perante uma lesão vascular, são as primeiras células a responder e, aquando da exposição ao colagénio e outras proteínas da matriz extracelular, estas libertam o conteúdo dos seus grânulos citoplasmáticos. Aproximadamente 70% dos fatores de crescimento (GF) armazenados nestes grânulos são libertados nos primeiros 10 minutos após ativação, sendo que quase 100% são libertados dentro de 1 hora. No geral, as plaquetas contêm mais de 800 proteínas e moléculas, incluindo citocinas, quimiocinas, proteínas membranares, metabólitos, moléculas mensageiras, proteínas solúveis e fatores de crescimento (GF). Assim, além da sua ação na hemostase e coagulação, as plaquetas estão também envolvidas na inflamação, vasoconstrição, resposta imune, angiogénese e regeneração tecidual, participando, conseqüentemente, em numerosos mecanismos fisiológicos^{12,16,18}.

As plaquetas têm 3 tipos de grânulos: alfa, densos e lisossómicos. Os grânulos alfa são os mais abundantes, contendo uma variedade de proteínas hemostáticas, citocinas, quimiocinas, proteínas de adesão e fatores de crescimento (GF). No entanto, a principal função destes grânulos consiste no armazenamento de uma variedade de fatores de crescimento incluindo: Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGF), Fator de Transformação do Crescimento beta (TGF- β), Fator de Transformação do Crescimento alfa (TGF- α), Fator de Crescimento Epidérmico Derivado de Plaquetas (PDEGF), Fator de Crescimento Epidérmico (EGF), Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1 (IGF-1), Fator de Crescimento Fibroblástico (FGF) e o Fator de Crescimento Hepatocitário (HGF). Estes fatores vão ter uma grande variedade de ações como a angiogénese, produção de matriz extracelular, modulação da inflamação, inibir citocinas e enzimas catabólicas e estimular a proliferação e migração dos condrócitos^{12,19}. Adicionalmente, estes grânulos contêm, também, citocinas e quimiocinas como o Fator Plaquetar 4 (PF4) e P-selectina, envolvidas na quimiotaxia celular, proliferação e maturação, assim como moléculas moduladoras da inflamação. Os grânulos densos contêm ADP, ATP, serotonina, dopamina, íões de cálcio, histamina e epinefrina que atuam na ativação plaquetar e formação do trombo. Alguns destes elementos têm também uma ação a nível das células do sistema imune, nomeadamente, a histamina e serotonina aumentam a permeabilidade dos capilares, permitindo a migração de células inflamatórias como os macrófagos. Como resultado, a proliferação de células estaminais mesenquimatosas, fibroblastos e condrócitos é estimulada¹⁹. Os grânulos lisossómicos contêm hidrolases, catepsina D e E, elastase,

lisozima e outras proteínas cuja função fisiológica ainda não foi bem caracterizada. Adicionalmente, as plaquetas armazenam proteínas com ação bactericida e fungicida, metaloproteases, fatores de coagulação e glicoproteínas membranares que podem influenciar o processo inflamatório ao induzir a síntese de outras interleucinas, quimiocinas e integrinas²⁰.

Foi demonstrado que o PRP tem uma ação anabólica ao fornecer e estimular os fatores de crescimento e, simultaneamente, reduz as concentrações de citocinas catabólicas. Assim, além de estimular os fibroblastos, as células estaminais mesenquimatosas e os condrócitos, vai ter uma ação importante na inibição de mecanismos que estão na base da patogenia da osteoartrose que é caracterizada por um microambiente inflamatório e catabólico. Uma das principais vias patogénicas da osteoartrose consiste na ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB), que vai ser inibida pela ação dos GF presentes no PRP contribuindo, desta forma, para a inibição da degradação da matriz cartilágnea mediada por leucotrienos. A degeneração da cartilagem na população em envelhecimento está também relacionada com a ativação e aumento das metaloproteinases (MMP), nomeadamente a MMP-13, causados por citocinas catabólicas como a IL-1 e o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α). O PRP vai atuar na inibição da produção destas substâncias, contribuindo para a diminuição do catabolismo articular. Adicionalmente, ao inibir também o óxido nítrico, o PRP vai diminuir o stress oxidativo que tem um efeito deletério na articulação^{4,8,21}.

Método de obtenção

Geralmente, sangue total é colhido do paciente e misturado com um anticoagulante como Ácido Citrato Dextrose, Citrato de Sódio ou Ácido Etilenodiamino Tetra-acético (EDTA). Após a colheita e dependendo do tipo de produto final que se deseja, o sangue pode ser submetido a uma centrifugação a um ou dois tempos. Durante a centrifugação o sangue vai ser separado em diferentes camadas tendo em conta a sua densidade. Em baixo os glóbulos vermelhos (GV), em cima o plasma pobre em plaquetas (PPP) e no meio uma fina camada que contém a maioria dos glóbulos brancos (GB) e plaquetas (camada leucocitária).

Dhurat et al.²² classificou a preparação de PRP em duas formas diferentes: o método PRP e o método da camada leucocitária. No método PRP, realiza-se uma centrifugação inicial a velocidade constante, separando o sangue nas três camadas acima referidas. Posteriormente, a camada superior (PPP) e a porção superficial da camada leucocitária são transferidas para um outro tubo. Procede-se, seguidamente, a uma segunda centrifugação a velocidades superiores, levando a que as plaquetas se depositem no fundo do tubo. Por fim, os dois terços superiores (PPP) são removidos e o terço inferior é homogeneizado (agitando lentamente o tubo), de forma a formar o PRP. Em contraste, no método baseado na camada leucocitária, após a centrifugação inicial que separa o sangue em 3 camadas (PPP, camada leucocitária e GV), a camada leucocitária vai ser transferida para outro tubo, o qual vai ser sujeito a uma segunda centrifugação a uma velocidade menor, permitindo separar os GB. Este segundo método origina um PRP mais rico em GB. O benefício de incluir GB no PRP é controverso e poucos estudos foram feitos para avaliar os efeitos da interação entre as plaquetas e os GB nos fatores de crescimento²⁰. Uma metanálise realizada por Riboh et al.²³, não encontrou nenhum impacto da concentração em GB na eficácia do PRP, demonstrando também não haver diferença, em termos de segurança, entre o PRP rico e pobre em GB. Por outro lado, Lana et al.²⁴, refere que os GB demonstraram um efeito positivo na regeneração e processo inflamatório, sendo que a combinação de neutrófilos e plaquetas pareceu promover um efeito mais benéfico do que prejudicial.

Após a obtenção do produto, o PRP pode ser diretamente injetado no paciente ou ser previamente ativado através da adição de cloreto de cálcio ou trombina (autóloga ou exógena). O cloreto de cálcio vai atuar substituindo o cálcio ligado ao anticoagulante usado previamente, permitindo a ativação da cascata da coagulação e ultimamente a conversão de protrombina em trombina. A trombina, por sua vez, vai contribuir para a agregação e desgranulação plaquetar, com libertação dos fatores de crescimento presentes nos seus grânulos. Para que não haja ativação do PRP cedo demais, é recomendado que seja adicionado imediatamente antes da injeção ser efetuada. No entanto, não existe um consenso

na comunidade científica quanto à necessidade da adição de um ativador, visto que normalmente já existe trombina no local da lesão tecidual¹⁸.

O número de estudos sobre os métodos de preparação e aplicações do PRP cresceu exponencialmente desde o fim dos anos noventa¹⁶. Atualmente existem mais de 16 sistemas comerciais de obtenção de PRP no mercado o que contribui para uma variação no método de coleção e preparação do PRP, visto que cada sistema tem uma eficiência diferente para captar plaquetas, resultando em diferentes volumes de sangue requeridos para atingir a concentração necessária. Podem variar também no método de isolamento de plaquetas (centrifugação a um ou dois tempos), velocidade e tempo de centrifugação, uso ou não de anticoagulante, no tipo de tubo de coleção e a presença ou não dos GB¹⁸. Esta falta de padronização juntamente com outras variáveis como o uso ou não de ativador, vai ultimamente, levar a diferentes produtos finais que vão variar na concentração plaquetar, leucocitária e na quantidade de fatores de crescimento.

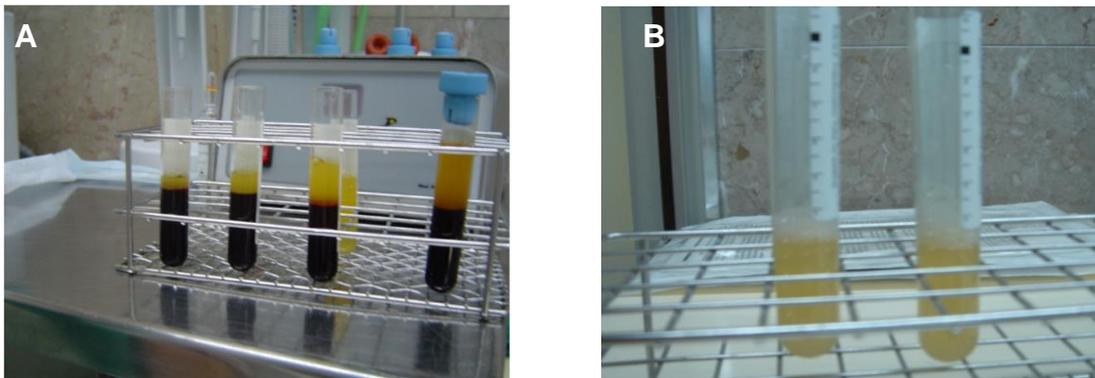


Figura 1 – Separação do sangue após a primeira centrifugação (A); Plasma Rico em Plaquetas (B)

Classificação

Devido à sua composição complexa e a diversas variáveis, cada PRP é único e praticamente impossível de caracterizar. Apesar de largamente estudados nas últimas décadas, há falta de uma classificação consensual para os concentrados plaquetares. Geralmente, os PRPs são definidos com base em algumas variáveis críticas, que incluem: a concentração plaquetar, a presença ou não de GB e se foi ou não utilizado um ativador externo. No entanto, vários autores consideram que isto não é suficiente e que é necessária uma descrição mais detalhada das características do PRP. Foram várias as classificações propostas ao longo dos anos na tentativa de definir diferentes categorias de PRP²⁵:

- Classificação de Dohan Ehrenfest: foi a primeira ser proposta em 2009, baseada na contagem de leucócitos e na arquitetura da fibrina. De acordo com esta classificação, os concentrados plaquetares foram divididos em 4 famílias:
 - Plasma Rico em Plaquetas Puro (P-PRP), que contém uma quantidade baixa de leucócitos;
 - Plasma Rico em Plaquetas e Leucócitos (L-PRP), contendo uma alta concentração leucocitária devido à técnica de dupla centrifugação usada;
 - Fibrina Rica em Plaquetas Pura (P-PRF), que contém plaquetas inativadas e fibrinogênio;
 - Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF), muito semelhante à anterior, mas com maior concentração em leucócitos.

- Classificação Mishra: dividiu os PRPs em 4 tipos com base em dois parâmetros:
 - o tipo de PRP
 - 1- rico em GB sem ativação;
 - 2- rico em GB com ativação;
 - 3- pobre em GB sem ativação;
 - 4- pobre em GB com ativação
 - A concentração plaquetar
 - A-concentração plaquetar igual ou maior que 5 vezes a linha de base;
 - B- concentração plaquetar menor que 5 vezes a linha de base

- Classificação PAW (Plaquetas, Ativação, GB): incluiu 3 variáveis que são representadas através de um código:
 - 1- Concentração plaquetar
 - ≤ linha de base (P1),
 - >linha de base - 750,000 (P2),

- >750,000 - 1,250,000 (P3),
 - >1,250,000 (P4));
 - 2 - Ativação exógena (x) ou não;
 - 3 - Presença ou ausência de GB
 - A - > linha de base;
 - B - ≤ linha de base
 - 4 - Presença ou ausência de neutrófilos
 - α - >linha de base;
 - β - ≤ linha de base
- Classificação PLRA (Plaquetas, Leucócitos, GV, Ativação): esta classificação dá importância à concentração plaquetar absoluta (células/μL), enquanto o conteúdo em GB e GV são expressos como negativos (<1%) ou positivos (>1%). Informa também quanto à ativação ou não.
 - Classificação DEPA (Dose, Eficiência, Pureza, Ativação): foi importante pois introduziu novos conceitos que não eram considerados nas classificações anteriores tal como a pureza e eficiência. O PRP é definido com base:

A dose de plaquetas injetadas em bilhões

- >5 (A),
 - 3-5 (B),
 - 1-3 (C),
 - <1 (D);
- A eficiência da captura de plaquetas a partir do sangue
 - >90% (A),
 - 70-90% (B),
 - 30-70% (C),
 - <30% (D);
- A pureza foi medida como % de plaquetas comparado com GB e GV
 - >90% (A),
 - 70-90% (B),
 - 30-70% (C),
 - <30% (D);
- Na ativação ou não.

O produto final vai ser expresso com 3 letras (de A a D), cada uma representando a dose de plaquetas injetada, eficiência e pureza, respetivamente, associado ao estado de ativação.

Infelizmente, as tentativas para promover a standardização foram maioritariamente desenvolvidas e propostas posteriormente à realização de diversas investigações, e não foram utilizadas na maioria dos estudos. De facto, um estudo por Chahla et al²⁶ demonstrou que uma clara descrição e métricas quantitativas na composição do PRP final só foram reveladas por 16% dos 105 estudos incluídos, mostrando que é de grande relevância o uso de métodos standardizados de obtenção do PRP e de uma classificação consensual para que seja possível tirar conclusões cientificamente mais robustas acerca dos diferentes tipos de PRP e as suas possíveis aplicações. Estudos recentes, como por exemplo o de Kon et al²⁷, têm proposto novas classificações de forma a tentar atingir esse consenso.

Material e Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para identificar todas as publicações na língua inglesa, portuguesa e espanhola que reportassem o uso de PRP no tratamento da gonartrose. Para o efeito usamos duas bases de dados (Pubmed e Mendeley) e diversas combinações das palavras-chave “*knee*”, “*osteoarthritis*” e “*Platelet Rich Plasma*”. O algoritmo de pesquisa, seguindo as *guidelines* PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) está descrito na Figura 2.

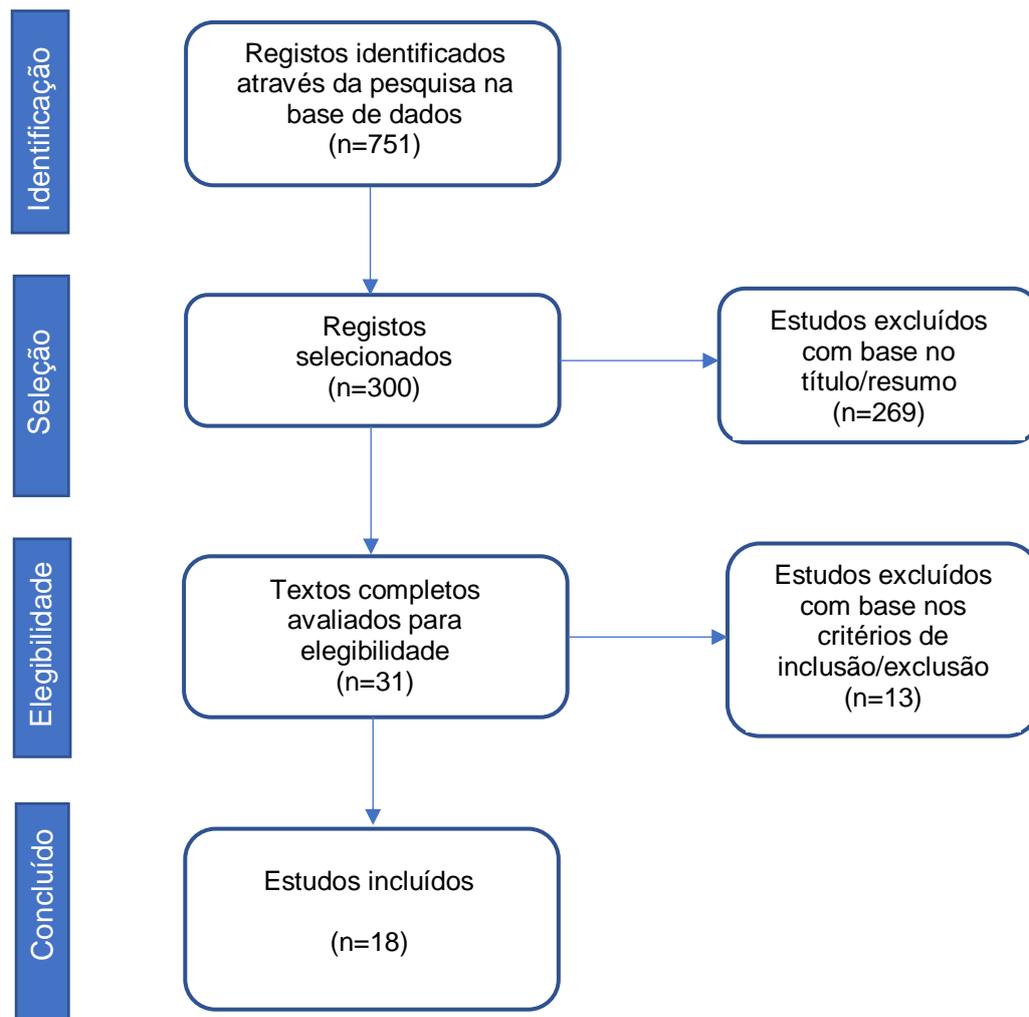


Figura 2 – Fluxograma segundo a metodologia PRISMA

Um autor realizou a pesquisa inicial de artigos. Rastrearam-se os artigos com base no título e no resumo tendo em conta os critérios de inclusão e foram removidos os duplicados. Naqueles cujo resumo e título não foram suficientes para avaliar a elegibilidade, obteve-se o texto completo. Foram realizadas duas pesquisas em tempos diferentes, a primeira em Maio de 2021 na Pubmed e a segunda em Setembro de 2021 na Mendeley.

Os estudos foram incluídos tendo em conta os seguintes critérios: população: doentes de qualquer idade diagnosticados com gonartrose; intervenção: aplicações intra-articulares de PRP; comparação: estudos a comparar com aplicação de ácido hialurónico, corticosteroides, solução salina, ozono, analgésicos e exercício físico foram considerados para inclusão; dados funcionais: os estudos incluídos tinham que ter pelo menos um dos seguintes – *score* WOMAC, IKDC, VAS, Lequesne e Lysholm; tempo mínimo de seguimento de 3 meses; apenas foram incluídos estudos publicados nos últimos 5 anos. Foram excluídos estudos em cadáveres e animais, casos clínicos, revisões de literatura, investigações *in vitro*, cartas ao editor e técnicas.

Posteriormente, procedeu-se à leitura completa dos artigos selecionados de forma a escolher aqueles que mais se adequavam ao objetivo desta revisão e foram extraídos os seguintes dados: nome do primeiro autor, ano de publicação, desenho do estudo, nível de evidência, número de doentes, número total de joelhos, sexo, idade média, tempo de seguimento, grau de gonartrose, tipo de tratamento, número de administrações e dados funcionais. Os artigos selecionados e excluídos foram revistos e discutidos por dois dos autores.

Resultados

Um total de 751 referências bibliográficas foram identificadas na pesquisa da literatura efetuada. Após análise do título e resumos, foram identificados 31 estudos potencialmente elegíveis para inclusão. Por fim, após a leitura completa destes artigos, 18 foram selecionados para integrar esta revisão sistemática por avaliarem a eficácia do plasma rico em plaquetas, assim como compararem este tratamento com outros frequentemente utilizados na prática clínica.

Caraterísticas dos estudos

As caraterísticas e dados demográficos de cada estudo estão representados na Tabela 1.

Os estudos foram publicados entre 2016 e 2021. Cinco estudos^{3,28-31} compararam o PRP com solução salina (placebo), dez estudos compararam com ácido hialurónico^{3,32-40}, cinco estudos compararam com corticosteroides^{33,41-44} e um estudo³⁶ comparou com ozono, sendo que alguns destes estudos incluíram mais do que uma destas comparações. O tamanho da amostra variou entre 20 e 360 doentes, com um total de 1600 doentes. O tempo de seguimento/*follow-up* variou entre 3 meses e 64.3±7.8 meses. Um estudo⁴⁰ teve um tempo de seguimento de 3 meses, oito estudos^{28,29,31,37,38,42-44} seguiram os doentes durante 6 meses, sete estudos^{3,30,33,34,36,39,41} seguiram durante 12 meses, um estudo³² seguiu durante 24 meses e um estudo³⁵ durante uma média de 64.3±7.8 meses. O grau de gonartrose foi reportado maioritariamente utilizando a classificação de Kellgren Lawrence, tendo sido utilizada em catorze estudos^{29-38,41-44}. Em três estudos^{3,28,29} foi utilizada a classificação Ahlbäck e houve um estudo³⁹ que não reportou o grau de gonartrose dos doentes da amostra. O processo de preparação e administração do PRP variou entre os estudos, assim como o número de administrações de cada tratamento avaliado. O tipo específico de tratamento utilizado não foi reportado por diversos estudos, sendo que em dois^{31,39} não constava qualquer informação quanto a nenhum dos tratamentos implementado e oito estudos^{31,36,39-44} não apresentaram nenhuma informação quanto ao tipo de PRP avaliado.

A eficácia dos diferentes tratamentos foi avaliada por diferentes *scores* funcionais e questionários. Os mais frequentemente utilizados foram o WOMAC⁴⁵ e VAS⁴⁶, mas também foram incluídos o IKDC⁴⁷, Lequesne⁴⁸, Lysholm⁴⁹, EQ-VAS⁴⁶, Tegner⁴⁹ e KSS⁵⁰.

Os resultados encontram-se expostos na Tabela 2.

Tabela 1 – Dados demográficos dos estudos

Primeiro autor, ano	Tipo de estudo	Nível de evidência	Nº de doentes	Sexo (M:F)	Idade média (anos)	Follow-up (meses)	Escala Radiológica	Tipo de tratamento	Nº de administrações
Zhe Xu ³² , 2020	Cohort prospectivo	II	78 doentes (122 joelhos)	23/55	AH: 57.1± 3.4 PRP: 56.9±4.2 AH+PRP: 57.9±4.1	24	K-L II-III	PRP: Pobre em GB	3 injeções com intervalo de meio mês
Kuan-Yu Lin ³ , 2019	RCT	I	53 doentes 87 joelhos: PRP: n=31 AH: n=29 Salina: n=27	PRP: 9/22 AH: 10/19 Salina: 10/17	AH: 62.53 PRP: 61.17 Salina: 62.23	12	Ahlbäck I-III	PRP: Pobre em GB	3 injeções semanais
Yong Huang ³³ , 2019	RCT	NR	120 doentes	65/55	54.5±1.2	12	K-L I-II	PRP: -Pobre em GB -P2Bb (PAW) AH: Hialuronato de sódio	1 injeção por semana durante 3 semanas
Cole ³⁴ , 2016	RCT	I	99 doentes: PRP: n=49 AH: n=50	PRP: 28/21 AH: 20/30	PRP: 55.9±10.4 AH: 56.8±10.5	12	K-L I-III	PRP: Pobre em GB AH: Synvisc	3 injeções semanais consecutivas
Martino ³⁵ , 2018	RCT	I	167 doentes PRP: n=85 AH: n=82	PRP: 53/32 AH: 47/35	PRP: 52.7±13.2 AH: 57.5±11.7	64.3±7.8	K-L 0-III	PRP: rico em GB AH: Hyalubrix	3 injeções semanais
Duymus ³⁶ , 2016	RCT	I	102 doentes PRP: n=33 AH: n=34 Ozono: n=35	PRP: 1/32 AH: 1/33 Ozono: 4/31	PRP: 60.4±5.1 AH: 60.3±9.1 Ozono: 59.4±5.7	12M	K-L II-III	PRP: NR AH: Ostenil Plus	PRP: 2/mês AH: dose única Ozono: 4/semana

Legenda: AH – Ácido hialurónico; PRP – Plasma rico em plaquetas; CS – Corticosteroide; GB – Glóbulos brancos; K-L - Kellgren Lawrence; PAW - Classificação PAW; RCT – Estudo randomizado controlado; NR – Não reportado

Tabela 1 - Continuação

Primeiro autor, ano	Tipo de estudo	Nível de evidência	Nº de doentes	Sexo (M:F)	Idade média (anos)	Follow-up (meses)	Escala Radiológica	Tipo de tratamento	Nº de administrações
Shu-Fen Sun ³⁷ , 2021	RCT	NR	78 doentes PRP: n=39 PRP+AH: n=39	PRP: 17/22 PRP+AH: 21/18	PRP: 58.4±8.1 PRP+AH: 60.6±8.4	6M	K-L II	PRP: Pobre em GB AH: Hyajoint Plus	PRP: 1 injeção PRP+AH: 1 injeção de AH seguido de 1 injeção de PRP
Yong-Beom Park ³⁸ , 2021	RCT	I	110 doentes PRP: n=55 AH: n=55	PRP: 16/39 AH: 8/47	PRP: 60.6±8.2 AH: 62.3±9.6	6M	K-L I-III	PRP: rico em GB AH: NR	1 injeção
Wenxing Yu ³⁹ , 2017	RCT	NR	360 doentes PRP: n=104 AH: n=88 PRP+AH: n=96 Placebo: n=72	PRP: 50/54 AH: 48/40 PRP+AH: 50/46 Placebo: 42/30	PRP: 46.2±8.6 AH: 51.5±9.3 PRP+AH: 46.5±7.5 Placebo: 56.2±8.4	12M	NR	NR	1 injeção semanal durante 4 semanas
Mehdi Tavassoli ⁴⁰ , 2019	RCT	NR	83 doentes PRPx1: n=28 PRPx2: n=28 AH: n=27	PRPx1: 5/23 PRPx2: 6/22 AH: 8/19	PRPx1: 62.23±8.0 PRPx2: 66.04±7.6 AH: 63.3±8.9	3M	Ahlbäck I-II	AH: Hyalgan	PRPx1: 1 injeção PRPx2: 2 injeções com intervalo de 3 semanas AH: 3 injeções com intervalo de 1 semana
Yung.Tsan Wu ²⁸ , 2017	RCT	NR	20 doentes (40 joelhos) PRP: n=20 AH: n=20	5/15	62.3±6.8	6M	Ahlbäck I-II	PRP: rico em GB	1 injeção

Legenda: AH – Ácido hialurónico; PRP – Plasma rico em plaquetas; CS – Corticosteroide; GB – Glóbulos brancos; K-L - Kellgren Lawrence; PAW - Classificação PAW; RCT – Estudo randomizado controlado; NR – Não reportado

Tabela 1 - Continuação

Primeiro autor, ano	Tipo de estudo	Nível de evidência	Nº de doentes	Sexo (M:F)	Idade média (anos)	Follow-up (meses)	Escala Radiológica	Tipo de tratamento	Nº de administrações
Babita Ghai ²⁹ , 2019	RCT	NR	20 doentes (40 joelhos) PRP: n=20 Salina: n=20	5/15	49.8±9.42	6M	K-L I-II	PRP: tipo 4B (Mishra)	1 injeção
Patrick A. Smith ³⁰ , 2016	RCT	I	30 doentes PRP: n=15 Salina: n=15	PRP: 5/10 Salina: 6/9	PRP: 53.5±8.2 Salina: 46.6±9.4	12M	K-L II-III	PRP: Pobre em GB	3 injeções com 1 semana de intervalo
Adnan Qamar ³¹ , 2021	RCT	NR	50 doentes (100 joelhos): PRP: n=50 Salina: n=50	PRP: 17/33 Salina: 20/30	PRP: 60.0±4.7 Salina: 58.7±3.9	6M	K-L II-IV	NR	3 injeções com 1 semana de intervalo
Andrejs Elksniņš-Finoģejevs ⁴¹ , 2020	RCT	NR	40 doentes PRP: n=20 CS: n=20	PRP: 17/3 CS: 15/5	PRP: 66.4±8.4 CS: 70.2±9.2	12M	K-L II-III	PRP: NR CS: Triamcinolona acetonida	1 injeção
Arjun ⁴² , 2020	Observacional prospetivo	NR	60 doentes: PRP: n=30 CS: n=30	PRP: 9/21 CS: 11/19	PRP: 55.3±7.9 CS: 57.0±7.2	6M	K-L II-III	PRP: NR CS: Metilprednisolona	1 injeção
Marianna Ribeiro Freire ⁴³ , 2020	RCT	NR	50 doentes: PRP: n=25 CS: n=25	8/42	PRP: 64.2±8.0 CS: 60.2±5.9	6M	K-L I-IV	PRP: NR CS: Triamcinolona acetonida	1 injeção
Longjam ⁴⁴ , 2019	RCT	NR	80 doentes: PRP: n=40 CS: n=40	PRP: 19/21 CS: 15/25	PRP: 51.6±6.1 CS: 49.7±4.5	6M	K-L II-III	PRP: NR CS: Metilprednisolona	2 injeções com 2 semanas de intervalo

Legenda: AH – Ácido hialurónico; PRP – Plasma rico em plaquetas; CS – Corticosteroide; GB – Glóbulos brancos; K-L - Kellgren Lawrence; PAW - Classificação PAW; RCT – Estudo randomizado controlado; NR – Não reportado

Tabela 2 – Resultados dos estudos

		Pré-TTo	1M	2M	3M	6M	9M	12M	24M	
WOMAC										
Xu et al ³²	AH		melhoria significativa (p<0.05)			(p>0.05)		(p>0.05)	(p>0.05)	
	PRP					melhor do que o AH		melhor do que o AH		
	PRP+AH					melhor do que o AH		melhor do que o AH		
Lin et al ³	AH	52.67±18.06	60.29± 20.95	57.32±21.85		52.9±19.76		49.33±21.51		
	PRP	52.81±18.14	60.91±17.35	63.84±17.86		62.28±18.47		63.71±20.67		
	Salina	48.59±16.92	54.26± 17.16	49.79±17.47		49.7±15.81		46.94±16.74		
Huang et al ³³	AH	47.23±5.37			25.02±4.98	26.38±5.20	27.86±4.34	30.64±8.36		
	PRP	48.19±4.96			25.15±5.24	21.14±5.17	20.12±4.66	16.10±7.22		
	CS	46.58±5.74			24.78±4.55	25.00±4.65	28.16±5.12	32.18±6.88		
Cole et al ³⁴	Mostrou tendência para uma maior melhoria com o PRP, mas sem significância estatística (p>0.05)									
Duymus et al ³⁶	AH	77±2.5	33.2±12.2		35.3±10.5	44.5±6.6		69.3±4.3		
	PRP	76.1±9.4	26.4±9.5		32.2±7.8	42.8±7.1		54.9±10.8		
	Ozono	76±11.9	31.1±12.9		53.1±15.9	76.6±10.7		77±10.1		
Sun et al ³⁷	PRP	28±14.2	15±11.2		11.2±11.1	16.5±14.4				
	PRP+AH	29.5±16.2	19.3±12.8		14.7±11.6	18±14.1				
Park et al ³⁸	AH	33.0±11.8	5.1±11.5		2.3±13.7	6.5±11.5				
	PRP	38.6±15.4	9.7±10.9		6.8±14.7	6.4±16.4				
Yu et al ³⁹	AH	37.41±16.7						26.4±17.0		
	PRP	36.21±17.5						20.25±15.2		
	PRP+AH	38.21±17.3						14.4±11.73		

Legenda: Pré-TTo - Pré-tratamento; AH - Ácido hialurônico; PRP - Plasma rico em plaquetas; CS - Corticosteroides; WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; VAS - Visual Analogue Scale; IKDC - International Knee Documentation Committee; EQ-VAS - EuroQol-visual analogue scales; KSS - Knee Society Score

Tabela 2 – Continuação

		Pré-TTo	1M	2M	3M	6M	9M	12M	24M
Tavassoli et al ⁴⁰	AH	63.11	50.44	52.67	57.26				
	PRPx1	63.71	36.46	37.14	42.5				
	PRPx2	61.57	28.75	30.61	35.32				
Ghai et al ²⁹	PRP	37.5±3	27.8±4.8		18.0±9.6	18.1±11			
	Salina	26.7±2.9	26.8±2.9		26.7±2.9	26.5±2.9			
Smith et al ³⁰	PRP	47±6		14±9	10±7	11±7		10±6	
	Salina	46±6		31±9	37±7	44±8		43±10	
Arjun et al ⁴²	PRP	75.6±9.1	54.3±12.9		47.5±15.2	43.8±17.9			
	CS	76.6±7.6	48.7±7.2		61.0±7.5	69.1±7.59			
Freire et al ⁴³	PRP	73.9	21.9			32.8			
	CS	63.9	30.0			47.4			
Longjam et al ⁴⁴	PRP	53.37±10.9		36.3±10.9		22.9±3.8			
	CS	54.4±10.5		30.4±6.9		25.3±6.7			
Wu et al ²⁸	PRP	89.6±8.1	40.8±6.2		19.9±3.4	23.6±4.4			
	Salina	72.0±6.6	44.7±4.5		34.1±3.4	30.5±2.3			
VAS									
Xu et al ³²	AH	4.23±0.7	2.82±0.83			p>0.05		p>0.05	p>0.05
	PRP	4.33±0.66	4.85±0.62			melhoria significativa (p<0.05)		melhoria significativa (p<0.05)	p>0.05
	PRP+AH		melhoria significativa p<0.05			melhoria significativa p<0.05		melhoria significativa p<0.05	melhoria significativa p<0.05
Huang et al ³³	AH	4.54±0.6						2.14±1.52	
	PRP	4.57±0.6						1.98±1.44	
	CS	4.64±0.54						2.26±1.7	
Cole et al ³⁴	AH					48.6±3.7		57.3±3.8	
	PRP					34.6±3.2		44±4.6	

Legenda: Pré-TTo - Pré-tratamento; AH - Ácido hialurônico; PRP - Plasma rico em plaquetas; CS - Corticosteroides; WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; VAS - Visual Analogue Scale; IKDC - International Knee Documentation Committee; EQ-VAS - EuroQol-visual analogue scales; KSS - Knee Society Score

Tabela 2 – Continuação

		Pré-TTo	1M	2M	3M	6M	9M	12M	24M
Duymus et al ³⁶	AH	8.3±0.4	2.6±1.2		3.1±0.9	4.3±1.3		6.8±0.1	
	PRP	7.4±1	2.5±0.7		2.9±0.7	4±1.3		5.1±1.3	
	Ozono	7.2±1.1	3.5±1.5		5.7±1.2	7.3±1.3		7.6±1.1	
Sun et al ³⁷	PRP	35.3±16.5	13.4±13.3		9.5±13.7	14.9±17.9			
	PRP+AH	40±15.7	21.9±15.1		11.9±12.9	8.2±11.4			
Park et al ³⁸	AH	55.2±9.5	13.5±16.8		10.5±19.9	13.6±18.6			
	PRP	59.0±9.9	18.7±17.3		14.5±19.7	20.9±19.8			
Tavassoli et al ⁴⁰	AH	8.15	5.96	6.37	7.04				
	PRPx1	8.25	4.32	4.61	5.39				
	PRPx2	8.29	2.89	3.79	4.46				
Ghai et al ²⁹	PRP	8.4±0.9	5.96±1.8		5.0±2.3	4.9±2.5			
	Salina	7.2±0.9	7.2±0.9		7.2±0.9	5.7±2.9			
Qamar et al ³¹	PRP	50.1±14.7	43.6±16.2		30.5±11.8	20.2±8.6			
	Salina	48.8±12.6	48.0±22.7		44.0±16.6	42.0±21.7			
Finogejevs et al ⁴¹	PRP	6.1±1.2	2.3±1.8		1.4±1.2	1.6±1.9		2.9±1.5	
	CS	6.0±1.4	2.5±1.5		3.6±2.1	4.0±1.6		5.1±1.9	
Arjun et al ⁴²	PRP	78.4±9.2	53.9±12.7		47.5±14.8	45.5±14.6			
	CS	77.17±8.8	44.7±5.1		55.4±6.1	64.3±6.3			
Longjam et al ⁴⁴	PRP	5.9±0.8		3.6±1.0		2.0±0.9			
	CS	5.5±0.7		2.8±0.8		2.5±0.8			

Legenda: Pré-TTo - Pré-tratamento; AH - Ácido hialurónico; PRP - Plasma rico em plaquetas; CS - Corticosteroides; WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; VAS - Visual Analogue Scale; IKDC - International Knee Documentation Committee; EQ-VAS - EuroQol-visual analogue scales; KSS - Knee Society Score

Tabela 2 – Continuação

		Pré-TTo	1M	2M	3M	6M	9M	12M	24M
IKDC									
Lin et al ³	AH	35.93±12.71	43.57±15.67	42.29±17.18		40.29±15.76		38.64±16.09	
	PRP	35.71±13.77	43.61±14.86	47.83±15.85		47.33±16.24		49.93±17.74	
	Salina	33.3±10.52	36.65±11.07	35.56±11.35		34.2±11.11		32.96±11.15	
Cole et al ³⁴	AH					55.8±3.8		46.6±3.8	
	PRP					66.5±3.6		57.6±3.4	
Martino et al ³⁵	AH	50.3±13.2		64.3±14.7					62.1±20.8
	PRP	53.3±14.3		63.4±16.7					houve uma redução
Park et al ³⁸	AH	42.1±10.9	5.5±9.7		5.2±12.7	6.3±11.0			
	PRP	40.6±11.9	7.4±10.8		8.1±11.4	11.5±12.8			
Finogejevs et al ⁴¹	PRP	36.6±10.4	68.8±14.8		78.7±11.4	77.5±14.2		62.0±15.6	
	CS	30.0±8.8	64.1±17.4		58.2±15.9	56.3±17.4		39.8±16.3	
Lysholm									
	AH		melhoria significativa (p<0.05)			(p>0.05)		(p>0.05)	(p>0.05)
Xu et al ³²	PRP					melhor do que o AH		melhor do que o AH	
	PRP+AH					melhor do que o AH		melhor do que o AH	melhor do que o PRP
Cole et al ³⁴		Mostrou tendência para uma maior melhoria com o PRP, mas sem significância estatística (p>0.05)							

Legenda: Pré-TTo - Pré-tratamento; AH - Ácido hialurônico; PRP - Plasma rico em plaquetas; CS - Corticosteroides; WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; VAS - Visual Analogue Scale; IKDC - International Knee Documentation Committee; EQ-VAS - EuroQol-visual analogue scales; KSS - Knee Society Score

Tabela 2 – Continuação

		Pré-TTo	1M	2M	3M	6M	9M	12M	24M
Lequesne									
	AH		melhoria significativa (p<0.05)			(p>0.05)		(p>0.05)	(p>0.05)
Xu et al ³²	PRP					melhor do que o AH		melhor do que o AH	
	PRP+AH					melhor do que o AH		melhor do que o AH	melhor do que o PRP
Sun et al ³⁷	PRP	8.6±3.5	5.6±3.9		4.6±3.9	5.0±3.9			
	PRP+AH	9.1±4.4	6.9±4.6		5.6±3.4	5.6±3.9			
EQ-VAS									
Martino et al ³⁵	AH				não mostrou melhoria				
	PRP	72.7±12.3		76.5±12.7		76.9±12.2		77.6±10.5	79.4±13.4
Tegner									
Marino et al ³⁵	AH	2.8±1.3		3.3±1.6					3.4±1.4)
	PRP	3±1.3		3.6±1.4					4±1.2
KSS (Knee Society Score)									
Finogejevs et al ⁴¹	PRP	58.3±7.2	85.7±10.5		88.8±9.4	86.8±11.9		77.3±12	
	CS	54.0±8.2	80.9±11.0		73.2±13.4	71.2±13.7		60.3±13.7	
Freire et al ⁴³	PRP	42.4	75.1			75.4			
	CS	49.9	70.9			66.9			

Legenda: Pré-TTo - Pré-tratamento; AH - Ácido hialurônico; PRP - Plasma rico em plaquetas; CS - Corticosteroides; WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; VAS - Visual Analogue Scale; IKDC - International Knee Documentation Committee; EQ-VAS - EuroQol-visual analogue scales; KSS - Knee Society Score

Discussão

A partir dos resultados obtidos, é possível inferir acerca da eficácia do PRP no alívio da dor e melhoria dos parâmetros funcionais em doentes com gonartrose, sendo este o principal objetivo desta revisão sistemática.

Nos estudos avaliados, o tipo de PRP utilizado variou, sendo que 7 estudos^{3,29,30,32-34,37} usaram PRP pobre em glóbulos brancos, 3 estudos^{28,35,38} usaram PRP rico em GB e 8 estudos^{31,36,39-44} não especificaram o tipo de PRP que foi utilizado (Tabela 1). Ao analisar os dados apresentados na Tabela 2, verifica-se que não houve diferença na eficácia entre os dois tipos de PRP visto que é possível observar, em ambos, uma melhoria dos parâmetros funcionais até ao fim do tempo de seguimento, quando comparado com o pré-tratamento. Um resultado semelhante foi encontrado numa revisão sistemática realizada por Johal et al¹⁴, que demonstrou que a concentração em GB não teve impacto no efeito do tratamento.

Foi também possível observar (tabela 1) que o grau de gonartrose dos doentes incluídos em cada estudo foi diferente. Assim, importa avaliar se esta variável influenciou os resultados obtidos, visto que o benefício da aplicação de PRP tende a ser maior em doentes com gonartrose em estádios menos avançados. De facto, um estudo realizado por Nair et al.⁵¹ demonstrou que o benefício no alívio da dor é muito maior nos graus I e II da escala radiológica Kellgren-Lawrence do que nos graus III e IV. Dos estudos avaliados nesta revisão, cinco^{28,29,33,37,40} incluíram doentes com graus de gonartrose entre I e II e os restantes incluíram doentes com graus variados desde 0 a IV. A partir da Tabela 2, é possível constatar que não houve diferença no tempo de alívio da dor e melhoria da função entre estes dois grupos de estudos. De facto, estudos como Lin et al.³ e Cole et al.³⁴ referem que não houve diferença estatisticamente significativa na resposta ao PRP entre os diferentes graus de gonartrose. No entanto, Qamar et al.³¹ demonstrou diferenças entre os diferentes graus, com 73% dos participantes com grau II a responderem ao tratamento com PRP em comparação com 68% e 44% dos participantes com grau III e IV, respetivamente. Assim, é de grande relevância a realização de mais estudos com vista a obter resultados mais claros relativamente à eficácia do PRP em cada grau de gonartrose, de forma que seja possível desenvolver um algoritmo terapêutico tendo em conta o grau da gonartrose de cada doente.

O objetivo secundário desta revisão, era investigar acerca da evidência disponível quanto à eficácia do PRP no tratamento da gonartrose comparado com outros tratamentos atualmente disponíveis, nomeadamente com a solução salina (placebo), ácido hialurónico (AH) e corticosteroides (CS).

Cinco estudos^{3,28-31} compararam o PRP com solução salina. O PRP mostrou-se superior à solução salina em todos os estudos avaliados, com uma melhoria superior da dor

e dos parâmetros funcionais. No entanto, a solução salina também mostrou algum grau de melhoria funcional, nomeadamente durante os primeiros 2 meses^{3,30} e até uma melhoria ligeira durante todo o tempo de seguimento²⁸⁻³¹, sugerindo algum efeito placebo. Estes resultados são suportados por Shen et al.⁵² que, numa revisão sistemática, demonstrou superioridade do PRP sobre o placebo.

Com a exceção de um estudo³⁵, o PRP mostrou superioridade em relação ao AH no alívio da dor e melhoria da função. Na maioria dos estudos, verificou-se que tanto o PRP como o AH melhoraram os parâmetros funcionais, no entanto, demonstrou-se que o PRP além de ter uma melhoria mais marcada, também o fez durante mais tempo. De facto, Lin et al.³ e Huang et al.³³ constataram que no primeiro e terceiro mês de seguimento, respetivamente, não houve diferença entre o PRP e o AH, porém, a partir daí, apenas o PRP mostrou melhoria até ao fim do tempo de seguimento. Uma revisão sistemática realizada por Dai et al.⁶ suporta estes resultados, demonstrando que aos 6 meses de seguimento não houve diferença entre o AH e o PRP, mas aos 12 meses o PRP mostrou superioridade na melhoria da dor e função. No entanto, Martino et al.³⁵ constatou que, apesar de tanto o AH como o PRP terem mostrado melhoria dos parâmetros funcionais, o PRP não foi superior ao AH. Contudo, neste estudo houve uma diferença significativa na taxa de reintervenção aos 24 meses a favor do PRP (37,1% no AH contra 22,6% do PRP).

Três estudos^{32,37,39} também compararam a eficácia da terapêutica combinada com AH e PRP com o PRP e AH isolados. Em todos se demonstrou que a terapêutica combinada foi superior a longo prazo do que os tratamentos isolados. Um trabalho realizado por Gilat et al.¹³ demonstrou resultados semelhantes, sugerindo superioridade da terapêutica combinada a longo prazo, apesar de admitir que a investigação acerca desta opção terapêutica ainda está em fase precoce.

Tavassoli et al.⁴⁰, comparou ainda a eficácia do uso de dose única de PRP com dose dupla. O grupo com duas doses demonstrou uma melhoria maior, sugerindo uma maior eficácia com duas doses de PRP ao invés de apenas uma.

Quanto aos estudos que compararam o PRP com a corticoterapia^{33,41-44}, os resultados foram consistentes, tendo-se demonstrado que tanto o PRP como os corticosteroides melhoraram os parâmetros funcionais a curto prazo, no entanto o PRP mostrou superioridade a longo prazo em todos os estudos avaliados. Shen et al.⁵², numa revisão sistemática onde se comparou a eficácia do PRP com outros tratamentos disponíveis, incluindo a corticoterapia, constatou que o PRP foi superior, suportando os achados desta revisão.

As limitações deste estudo estão diretamente relacionadas com as limitações dos estudos incluídos. A principal limitação, não só deste estudo, mas também da literatura disponível acerca da eficácia do PRP na gonartrose, consiste na grande variabilidade que existe envolvendo o PRP e a pouca ou nenhuma informação que vários estudos fornecem

acerca do mesmo. São diversos os aspetos do PRP que variam entre os diferentes estudos: o método de preparação do PRP (número de centrifugações, velocidade das rotações, etc); os diferentes *kits* de extração; o uso ou não de ativador; qual o ativador utilizado; a composição do PRP (concentração de plaquetas, glóbulos brancos, glóbulos vermelhos); o número de injeções de PRP realizadas e o tempo de intervalo entre cada injeção; o tipo de armazenamento do PRP; o uso de diferentes classificações para caracterizar o PRP^{5,27}. Desta forma, os resultados obtidos podem ser diferentes tendo em conta os diferentes métodos de preparação e características do PRP utilizados, apesar de todos se designarem PRP²⁷. Assim, é da maior relevância o desenvolvimento de uma nomenclatura universal para descrever as características do PRP utilizado, assim como todo o procedimento efetuado. Desta forma, será possível comparar estudos que utilizem PRP com as mesmas características e procedimentos, permitindo tirar conclusões mais robustas.

Outra importante limitação, foi a variabilidade dos graus de gonartrose avaliados em cada estudo. É necessária a realização de mais estudos que incluam doentes com estádios de gonartrose semelhantes, de forma a compreender melhor a eficácia do PRP nos diferentes graus de gonartrose.

Por fim, o facto de não ter sido realizada uma análise multivariada dos dados e interpretação estatística dos mesmos, constitui outra limitação deste estudo.

Conclusão

A partir desta revisão, é possível concluir que o plasma rico em plaquetas é eficaz no alívio da dor e melhoria da função na gonartrose, tanto a curto como a longo prazo.

Verificou-se que a concentração de glóbulos brancos do PRP não influenciou a eficácia deste tratamento, visto que se obtiveram bons resultados tanto com o PRP rico em plaquetas como com o pobre em plaquetas.

De uma forma geral, observou-se boa resposta ao tratamento tanto em estudos que incluíram doentes com graus de gonartrose mais baixos assim como os que incluíram doentes com graus mais elevados.

Quando comparado com outros tratamentos atualmente disponíveis (solução salina, ácido hialurónico e corticoides) o PRP mostrou superioridade, com ênfase nos melhores resultados a longo prazo.

O plasma rico em plaquetas é uma terapêutica com resultados promissores, no entanto, sem standardização e descrição do procedimento efetuado assim como das características do PRP utilizado em cada estudo, a eficácia do PRP permanecerá um debate em aberto.

Referências bibliográficas

1. di Matteo B, Kon E. Editorial Commentary: Platelet-Rich Martini or Vodka Hyaluronate? The Dilemma of Drink Selection for the Modern Orthopaedic Surgeon. Vol. 37, *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. W.B. Saunders; 2021. p. 916–8.
2. Hohmann E, Tetsworth K, Glatt V. Is platelet-rich plasma effective for the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis of level 1 and 2 randomized controlled trials. *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*. 2020 Aug 1;30(6):955–67.
3. Lin KY, Yang CC, Hsu CJ, Yeh ML, Renn JH. Intra-articular Injection of Platelet-Rich Plasma Is Superior to Hyaluronic Acid or Saline Solution in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Triple-Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2019 Jan 1;35(1):106–17.
4. Levy DM, Petersen KA, Scalley Vaught M, Christian DR, Cole BJ. Injections for Knee Osteoarthritis: Corticosteroids, Viscosupplementation, Platelet-Rich Plasma, and Autologous Stem Cells. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2018 May 1;34(5):1730–43.
5. Southworth TM, Naveen NB, Tauro TM, Leong NL, Cole BJ. The Use of Platelet-Rich Plasma in Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Journal of Knee Surgery*. 2019;32(1):37–45.
6. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2017 Mar 1;33(3):659-670.e1.
7. Rahimzadeh P, Imani F, Faiz SHR, Entezary SR, Zamanabadi MN, Alebouyeh MR. The effects of injecting intra-articular platelet-rich plasma or prolotherapy on pain score and function in knee osteoarthritis. *Clinical Interventions in Aging*. 2018 Jan 4;13:73–9.
8. Wasserman A, Matthewson G, MacDonald P. Platelet-Rich Plasma and the Knee—Applications in Orthopedic Surgery. Vol. 11, *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. Humana Press Inc.; 2018. p. 607–15.
9. Vilchez-Cavazos F, Millán-Alanís JM, Blázquez-Saldaña J, Álvarez-Villalobos N, Peña-Martínez VM, Acosta-Olivo CA, et al. Comparison of the Clinical Effectiveness of Single Versus Multiple Injections of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 7, *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. SAGE Publications Ltd; 2019.

10. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-rich plasma: New performance understandings and therapeutic considerations in 2020. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–36.
11. Muchedzi TA, Roberts SB. A systematic review of the effects of platelet rich plasma on outcomes for patients with knee osteoarthritis and following total knee arthroplasty. Vol. 16, *Surgeon*. Elsevier Ltd; 2018. p. 250–8.
12. Garbin LC, Olver CS. Platelet-Rich Products and Their Application to Osteoarthritis. Vol. 86, *Journal of Equine Veterinary Science*. W.B. Saunders; 2020.
13. Gilat R, Haunschild ED, Knapik DM, Evuarherhe A, Parvaresh KC, Cole BJ. Hyaluronic acid and platelet-rich plasma for the management of knee osteoarthritis. *International Orthopaedics*. 2021 Feb 1;45(2):345–54.
14. Johal H, Khan M, Yung S hang P, Dhillon MS, Fu FH, Bedi A, et al. Impact of Platelet-Rich Plasma Use on Pain in Orthopaedic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 11, *Sports Health*. SAGE Publications Inc.; 2019. p. 355–66.
15. Altamura SA, di Martino A, Andriolo L, Boffa A, Zaffagnini S, Cenacchi A, et al. Platelet-Rich Plasma for Sport-Active Patients with Knee Osteoarthritis: Limited Return to Sport. *BioMed Research International*. 2020;2020.
16. Gato-Calvo L, Magalhaes J, Ruiz-Romero C, Blanco FJ, Burguera EF. Platelet-rich plasma in osteoarthritis treatment: Review of current evidence. Vol. 10, *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. SAGE Publications Ltd; 2019. p. 1–18.
17. Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, Fathi M, Ghorbani E, Babae M, et al. Knee osteoarthritis injection choices: Platelet-rich plasma (PRP) versus hyaluronic acid (A one-year randomized clinical trial). *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. 2015 Jan 7;8.
18. Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, Dragoo JL. Platelet-Rich Plasma. Vol. 38, *Clinics in Sports Medicine*. W.B. Saunders; 2019. p. 17–44.
19. Szwedowski D, Szczepanek J, Paczesny Ł, Zabrzyński J, Gagat M, Mobasher A, et al. The effect of platelet-rich plasma on the intra-articular microenvironment in knee osteoarthritis. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
20. Xing D, Wang B, Zhang W, Yang Z, Hou Y, Chen Y, et al. Intra-articular platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis: An overview of systematic reviews and risk of bias considerations. Vol. 20, *International Journal of Rheumatic Diseases*. Blackwell Publishing; 2017. p. 1612–30.
21. Ren H, Zhang S, Wang X, Li Z, Guo W. Role of platelet-rich plasma in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(10).

22. Dhurat R, Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: A review and author's perspective. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2014;7(4):189.
23. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of Leukocyte Concentration on the Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *American Journal of Sports Medicine*. 2016 Mar 1;44(3):792–800.
24. Lana JF, Macedo A, Ingraio ILG, Huber SC, Santos GS, Santana MHA. Leukocyte-rich PRP for knee osteoarthritis: Current concepts. Vol. 10, *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. Elsevier B.V.; 2019. p. S179–82.
25. Sharun K, Pawde AM, Amarpal. Classification and coding systems for platelet-rich plasma (PRP): a peek into the history. Vol. 21, *Expert Opinion on Biological Therapy*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 121–3.
26. Chahla J, Cinque ME, Piuze NS, Mannava S, Geeslin AG, Murray IR, et al. A Call for Standardization in Platelet-Rich Plasma Preparation Protocols and Composition Reporting: A Systematic Review of the Clinical Orthopaedic Literature. Vol. 99, *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 1769–79.
27. Kon E, di Matteo B, Delgado D, Cole BJ, Dorotei A, Dragoo JL, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: an expert opinion and proposal for a novel classification and coding system. *Expert Opinion on Biological Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2020.
28. Wu YT, Hsu KC, Li TY, Chang CK, Chen LC. Effects of Platelet-Rich Plasma on Pain and Muscle Strength in Patients with Knee Osteoarthritis. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2018 Apr 1;97(4):248–54.
29. Ghai B, Gupta V, Jain A, Goel N, Chouhan D, Batra YK. Effectiveness of platelet rich plasma in pain management of osteoarthritis knee: double blind, randomized comparative study. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*. 2019 Sep;69(5):439–47.
30. Smith PA. Intra-articular Autologous Conditioned Plasma Injections Provide Safe and Efficacious Treatment for Knee Osteoarthritis. *American Journal of Sports Medicine*. 2016 Apr 1;44(4):884–91.
31. Qamar A, Mohsin SN, Siddiqui UN, Naz S, Danish S. Effectiveness of Platelet Rich Plasma for the Management of Knee Osteoarthritis. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2021 Jul 26;15(7):1553–6.
32. Xu Z, He Z, Shu L, Li X, Ma M, Ye C. Intra-Articular Platelet-Rich Plasma Combined With Hyaluronic Acid Injection for Knee Osteoarthritis Is Superior to Platelet-Rich Plasma or Hyaluronic Acid Alone in Inhibiting Inflammation and Improving Pain and

- Function. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2021 Mar 1;37(3):903–15.
33. Huang Y, Liu X, Xu X, Liu J. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, hyaluronic acid or corticosteroids for knee osteoarthritis: A prospective randomized controlled study. *Orthopade*. 2019 Mar 15;48(3):239–47.
 34. Cole BJ, Karas V, Hussey K, Pilz K, Fortier LA. Hyaluronic Acid Versus Platelet-Rich Plasma. *American Journal of Sports Medicine*. 2017 Feb 1;45(2):339–46.
 35. di Martino A, di Matteo B, Papiro T, Tentoni F, Selleri F, Cenacchi A, et al. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: Results at 5 Years of a Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *American Journal of Sports Medicine*. 2019 Feb 1;47(2):347–54.
 36. Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2017 Feb 1;25(2):485–92.
 37. Sun SF, Lin GC, Hsu CW, Lin HS, Liou IH siu, Wu SY. Comparing efficacy of intraarticular single crosslinked Hyaluronan (HYAJOINT Plus) and platelet-rich plasma (PRP) versus PRP alone for treating knee osteoarthritis. *Scientific Reports*. 2021 Dec 1;11(1).
 38. Park YB, Kim JH, Ha CW, Lee DH. Clinical Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injection and Its Association With Growth Factors in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial As Compared With Hyaluronic Acid. *American Journal of Sports Medicine*. 2021 Feb 1;49(2):487–96.
 39. Yu W, Xu P, Huang G, Liu L. Clinical therapy of hyaluronic acid combined with platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018 Sep 1;16(3):2119–25.
 40. Tavassoli M, Janmohammadi N, Hosseini A, Khafri S, Esmailnejad-Ganji SM. Single- and double-dose of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for treatment of knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *World Journal of Orthopedics*. 2019;10(9):311–26.
 41. Elksniņš-Finogejevs A, Vidal L, Peredistijs A. Intra-articular platelet-rich plasma vs corticosteroids in the treatment of moderate knee osteoarthritis: A single-center prospective randomized controlled study with a 1-year follow up. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2020 Jul 10;15(1).
 42. Arjun MN, Vasdev V, Kishore K, Hegde A, Shanmuganandan K, Kumar A, et al. Comparison of intra articular autologous platelet-rich plasma with steroids in

- osteoarthritis knee: Experience from a North Indian tertiary care center. *Indian Journal of Rheumatology*. 2020 Sep 1;15(3):165–70.
43. de Menezes Freire MR, da Silva PMC, Azevedo AR, Silva DS, da Silva RBB, Cardoso JC. Comparative effect between infiltration of platelet-rich plasma and the use of corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: A prospective and randomized clinical trial. *Revista Brasileira de Ortopedia*. 2020 Oct 1;55(5):551–6.
 44. Longjam DS, Akoijam JS, Ahongshangbam MS, Longjam NS. Comparison of the clinical effect of intra-articular injection of platelet-rich plasma and methylprednisolone in primary osteoarthritis of knee: a randomized controlled trial. *International Journal of Advances in Medicine*. 2019 Nov 25;6(6):1842.
 45. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1998 Aug;28(2):88-96.
 46. Visual Analogue Score [Internet]. [cited 2022 Feb 4]. Available from: http://www.orthopaedicscore.com/scorepages/VAS_score.html
 47. International Knee Documentation Committee - Orthopaedic Scores [Internet]. [cited 2022 Feb 4].
 48. Lequesne M, Mery C et al. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. *Scand J Rheumatology*. 1987; Supplement 65: 85-89. .
 49. Tegner Y, Lysholm J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. *Clin Orthop Relat Res*. 1985 Sep;(198):43-9.
 50. Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res*. 1989 Nov;(248):13-4.
 51. Nair V, Desouza C, Tyagi A, George S, Mittal B. Pure platelet rich plasma injections in the management of knee osteoarthritis. *International Journal of Orthopaedics Sciences*. 2018 Oct 1;4(4):893–8.
 52. Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2017 Jan 23;12(1).