



ELSEVIER

REVISTA BRASILEIRA DE
REUMATOLOGIAwww.reumatologia.com.brSOCIEDADE BRASILEIRA
DE REUMATOLOGIA

Artigo de revisão

Plasma rico em plaquetas no tratamento
da osteoartrite

Eduardo Knop*, Luiz Eduardo de Paula e Ricardo Fuller

Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 3 de janeiro de 2014

Aceito em 11 de janeiro de 2015

On-line em 2 de julho de 2015

Palavras-chave:

Plasma rico em plaquetas

Cartilagem

Osteoartrite

R E S U M O

Fez-se uma pesquisa abrangente e sistemática da literatura sobre o uso de plasma rico em plaquetas (PRP) no tratamento da osteoartrite nas bases de dados do Medline, Lilacs, Cochrane e SciELO, de maio de 2012 a outubro de 2013.

Foram selecionados 23 estudos, entre eles nove ensaios controlados e, desses, sete randomizados, os quais incluíram 725 pacientes. Nessa casuística, o grupo que recebeu PRP apresentou melhoria na dor e na função articular quando comparado ao que recebeu placebo e ácido hialurônico. A resposta durou até dois anos e foi melhor nos casos mais leves.

Entretanto, verificou-se que não há uma padronização no método de obtenção do PRP, bem como no número, intervalo e volume de aplicações. Além disso, as populações estudadas também não foram claramente descritas em muitos estudos. Desse modo, esses resultados devem ser analisados com cautela e seriam necessários novos estudos com métodos mais padronizados para uma conclusão mais consistente sobre o papel do PRP na osteoartrite.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Platelet-rich plasma for osteoarthritis treatment

A B S T R A C T

We conducted a comprehensive and systematic search of the literature on the use of platelet-rich plasma (PRP) in the treatment of osteoarthritis, using the Medline, Lilacs, Cochrane and SciELO databases, from May 2012 to October 2013.

A total of 23 studies were selected, with nine being controlled trials and, of these, seven randomized, which included 725 patients. In this series, the group receiving PRP showed improvement in pain and joint function compared to placebo and hyaluronic acid. The response lasted up to two years and was better in milder cases.

However it was found that there is no standardization in the PRP production method, neither in the number, timing, and volume of applications. Furthermore, the populations

Keywords:

Platelet-rich plasma

Cartilage

Osteoarthritis

* Autor para correspondência.

E-mail: eduardo.knop@hotmail.com (E. Knop).

studied were not clearly described in many studies. Thus, these results should be analyzed with caution, and further studies with more standardized methods would be necessary for a more consistent conclusion about the PRP role in osteoarthritis.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Apesar de a osteoartrite (OA) ser uma das doenças musculoesqueléticas de maior prevalência no mundo, o seu tratamento ainda é relativamente limitado.¹ A International Osteoarthritis Research Society assinala que existe fraca evidência de que os medicamentos atualmente usados tenham atuação efetiva contra a progressão da doença.²

Uma estratégia relativamente recente para o tratamento da OA é o uso de elementos celulares e biomedadores da resposta tecidual. Nesse contexto, o plasma rico em plaquetas (PRP) tem se configurado como uma perspectiva para estimular a reparação da cartilagem degradada devido principalmente à presença de fatores de crescimento que podem regular o *turnover* da cartilagem articular. Seu potencial tem sido demonstrado em estudos *in vitro* e *in vivo*, entretanto sua real eficácia na OA ainda não está bem estabelecida.³

Assim, este estudo tem por propósito apresentar alguns aspectos técnicos para a obtenção do PRP, possíveis mecanismos de ação e uma revisão do seu uso na osteoartrite dos joelhos.

Método

Fez-se uma pesquisa abrangente e sistemática da literatura nas bases de dados Medline, Lilacs, Cochrane e SciELO, de maio de 2012 a outubro de 2013. As palavras-chave usadas foram "plasma rico em plaquetas", "PRP", "plasma rico em fatores de crescimento", "PRGF", "osteoartrite", "quadril", "joelho", "tornozelo", "cartilagem", "platelet-rich plasma", "platelet-rich growth factor", "osteoarthritis", "hip", "knee", "ankle", "human" e "cartilage". Os estudos encontrados na pesquisa inicial foram revisados e as referências adicionais foram também avaliadas e incluídas quando pertinentes. A pesquisa foi limitada aos estudos feitos em humanos. Os artigos selecionados foram lidos integralmente por dois revisores para análise dos seus métodos e de suas limitações. Divergências eram discutidas para um consenso, com a mediação de um terceiro autor.

A qualidade dos estudos analisados foi inicialmente classificada segundo a randomização. A seguir procedeu-se à avaliação dos seguintes itens: tipo de grupo controle (controlador ativo, ácido hialurônico ou placebo), avaliação duplo-cega (com descrição de procedimento SHAM), número de pacientes tratados, definição de grau radiográfico e de nível de dor nos critérios de inclusão, definição de critérios de exclusão, descrição do processo de cegamento e randomização, análise por intenção de tratar, instrumentos de avaliação (se incluindo ou não critérios OMERACT), descrição do processo de obtenção

do PRP, concentração de plaquetas, volume injetado, feita de infiltração guiada, número de infiltrações no grupo tratado e nos controles e relato de efeitos adversos.

Foram selecionados 23 estudos (fig. 1 e tabelas 1 e 2), dos quais nove ensaios controlados e, desses, sete randomizados, os quais incluíram 725 pacientes. Nesta revisão também foram relacionados alguns resultados de outros 13 estudos não controlados e uma coorte retrospectiva).

Mecanismo de ação do plasma rico em plaquetas

Quando o PRP é injetado no sítio lesado, as plaquetas são ativadas pela trombina endógena e/ou colágeno intra-articular.⁴ Uma vez ativadas, ocorre a secreção de fatores de crescimento por meio da degranulação dos grânulos- α .⁵ Dentre as substâncias secretadas, incluem-se: fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), antagonista do receptor da interleucina-1 (IL-1RA), receptores solúveis do fator de necrose tumoral α (TNF-RI), fator de crescimento transformador β (TGF- β), fator plaquetário 4 (PF4), fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), fator de crescimento epidermal (EGF), fator de crescimento semelhante a insulina (IGF), osteocalcina (Oc), osteonectina (On), fibrinogênio, vitronectina, fibronectina e trombospondina-1 (TSP-1).⁶

Vários desses mediadores atuam como agentes anticatábolicos e anti-inflamatórios. O antagonista do receptor da IL-1 inibe a ativação do gene do NF κ B, citocina envolvida no processo de apoptose e inflamação.⁴⁻⁷ Além desse, os receptores solúveis do fator de necrose tumoral ligam-se ao TNF- α e impediram a sua interação com os receptores celulares e sua sinalização pró-inflamatória. O TGF- β 1 também atua como um fator inibidor da degradação da cartilagem, regula e aumenta a expressão dos genes dos inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMP-1).⁸ Outros elementos, como IGF-1, PDGF e TGF- β 1, favorecem a estabilização da cartilagem por meio da regulação das funções metabólicas dos condrócitos e do osso subcondral, mantêm a homeostase entre a síntese e a degradação dos proteoglicanos e estimulam a proliferação dos condrócitos.^{9,10} Verificou-se também que fatores de crescimento plaquetários estimulam fibroblastos sinoviais a sintetizar ácido hialurônico.⁹ Esses mecanismos são ilustrados na figura 2.

Aspectos técnicos para obtenção do plasma rico em plaquetas

O PRP é obtido por meio da centrifugação do sangue venoso autólogo e determina uma alta concentração de plaquetas em um pequeno volume de plasma.¹¹ Não existe uma

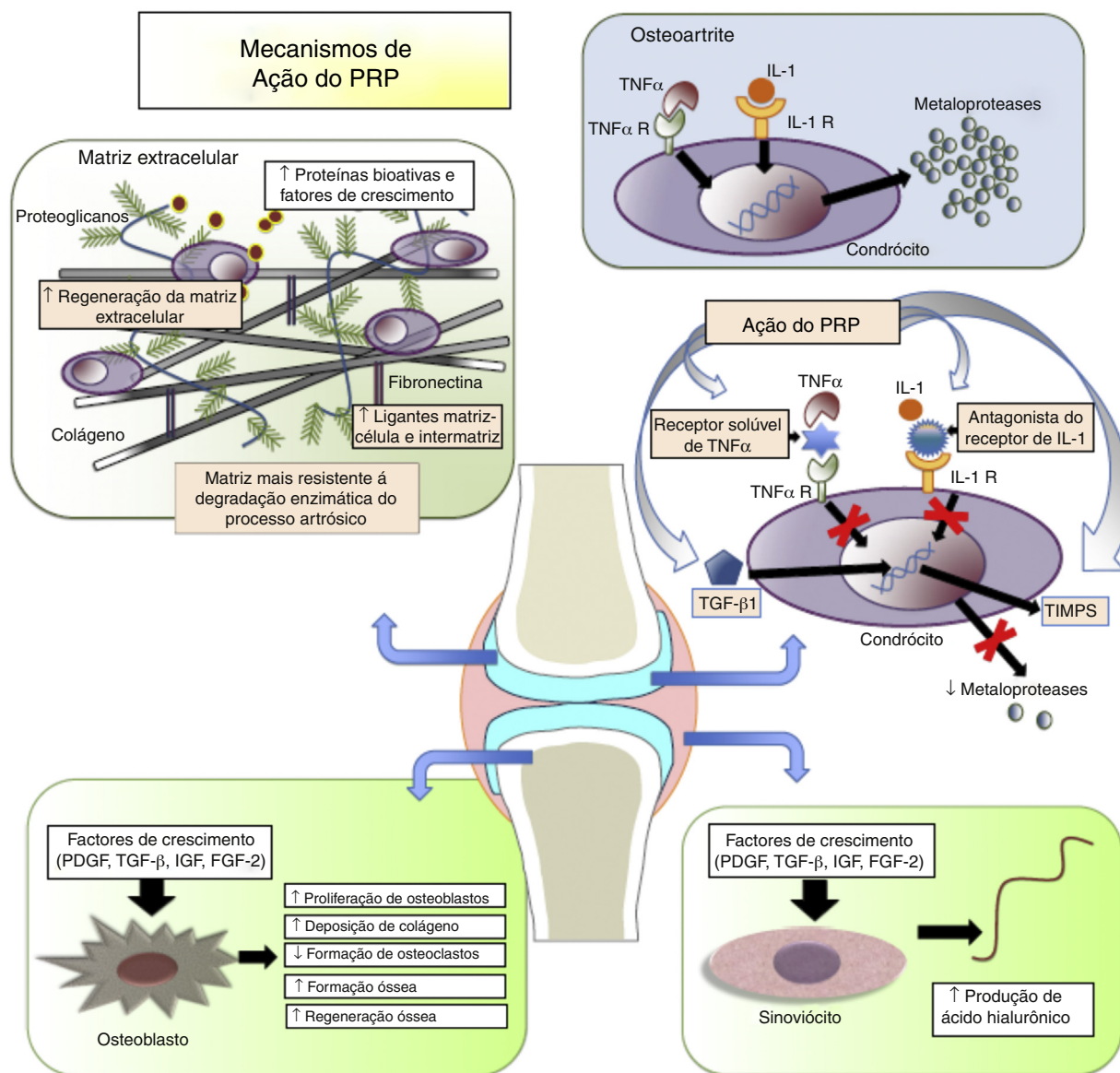


Figura 1 – Mecanismos de ação do PRP. TNF α , fator de necrose tumoral α ; TNF α R, receptor de fator de necrose tumoral; IL-1, interleucina-1; IL-1R, receptor de interleucina-1; TGF β , fator transformador de crescimento β ; TIMPS, inibidores teciduais de metaloproteinasas; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas; IGF, fator de crescimento insulina-like; FGF-2, fator de crescimento de fibroblasto-2.

padronização quanto à velocidade, à duração e ao número de centrifugações empregadas, bem como qual a camada exata retirada do precipitado após esse processo.³

Após a separação do hemocomponente rico em plaquetas, a ativação plaquetária pode ser estimulada artificialmente. O ativador mais usado é o cloreto de cálcio, que estimula a produção de trombina e leva à liberação dos fatores de crescimento. Outros ativadores descritos são a trombina bovina e o colágeno tipo I. Acredita-se que esse último leve a uma liberação dos grânulos plaquetários de forma mais gradativa e duradoura, em contraste com a via da trombina, que induz uma liberação imediata dos fatores de crescimento.¹² Independentemente do ativador usado recomenda-se que o componente seja aplicado imediatamente após ativação plaquetária.¹³

Recentemente, alguns autores¹⁴ elaboraram uma classificação dos diferentes tipos de PRP, segundo a concentração plaquetária, o ativador usado e a presença de glóbulos brancos. Esse sistema foi denominado PAW (Platelets, Activation and White Blood Cells). A classificação, no entanto é complexa e de significado prático ainda não estabelecido.

De um modo geral, existem dois tipos básicos de compostos de plasma rico em plaquetas: o plasma rico em plaquetas, obtido por meio da dupla centrifugação do sangue juntamente com um anticoagulante (em geral o citrato); e o plasma rico em fatores de crescimento (em inglês PRGF), obtido por meio de uma única centrifugação, também com um agente anticoagulante. Entretanto, não existe uma padronização para sua obtenção e cada estudo apresenta método próprio.

Tabela 1 – Plasma rico em plaquetas no tratamento da osteoartrite de joelho – ensaios prospectivos, randomizados e controlados

Estudos	Idade média (anos)	Aspectos relacionados ao PRP				Desenho dos estudos							Avaliações	Resultados
		Centrifugação	Infiltrações Intervalo	Volume (ml)	Contagem plaquetária	Grau radiográfico	Randomização/ Método	Duplo cego/ Procedimento SHAM	Intenção de tratar	Tratados (N)	Controles (N)	Parâmetros analisados		
Sánchez 2012 ²⁵	60,5 ± 7,9 (PRP)	Única	3 infiltrações	2	NE	1-3 (Ahlbäck)	Sim	Sim	Sim	89	87 AH	WOMAC Lequesne	0 e 24 semanas	PRP reduziu WOMAC em 50%. Desfechos secundários sem diferença PRP superior ao AH e 24 e 48 semanas
	58,9 ± 8,2 (AH)	580 g (8 min)	Semanais (PRP e AH)				Pacientes foram identificados por números	Sim						
Vaquerizo 2013 ²⁶	62,4 ± 6,6 (PRP)	Única	3 infiltrações	2	NE	2-4 (K-L)	Sim	Não	Sim	48	48 AH	WOMAC Lequesne OMERACT-OARSI	0, 24 e 48 semanas	PRP superior ao AH e 24 e 48 semanas
	64,8 ± 7,7 (AH)	580 g (8 min)	Semanais (PRP)				Por meio de software	Não						
Li 2011 ²⁸	57,6 (PRP)	Dupla	Única (AH) 3 infiltrações	3,5	(819,4 ± 136,3) × 10 ⁶ /ml	1-4 (K-L)	Sim	NE	Sim	15	15 AH	IKDC WOMAC Lequesne	3, 4 e 6 meses	PRP e AH mostraram benefício. PRP mostrou-se superior na avaliação final em 6 meses PRP superior ao AH
	58,2 (AH)	2000 rpm (10 min cada)	A cada 3 semanas (PRP e AH)				NE	Não						
Spaková 2012 ²⁹	52,8 ± 12,4 (PRP)	Tripla	3 infiltrações	3	680 ± 132 × 10 ⁶ /ml	1-3 (K-L)	Sim	NE	NE	60	60 AH	WOMAC NRS	3 e 6 meses	Efeitos colaterais (dor leve) mais evidentes no grupo PRP, os quais remiram em 2 dias
	53,2 ± 14,5 (AH)	3200 rpm (15 min) 1500 rpm (10 min) 3200 rpm (10 min)	Semanais (PRP e AH)				NE	Sim						

Tabela 1 – (Continuação)

Estudos	Idade média (anos)	Aspectos relacionados ao PRP					Desenho dos estudos						Avaliações	Resultados
		Centrifugação	Infiltrações Intervalo	Volume (ml)	Contagem plaquetária	Grau radiográfico	Randomização/ Método	Duplo cego/ Procedimento SHAM	Intenção de tratar	Tratados (N)	Controles (N)	Parâmetros analisados		
Cerza 2012 ³⁰	66,5 ± 1,3 (PRP)	Dupla	4 infiltrações	5,5	NE	1-3 (K-L)	Sim	Não	Sim	60	60 AH	WOMAC	4, 12 e 24 semanas	PRP superior ao AH, independente do grau de osteoartrite
	66,2 ± 10,6 (AH)	NE	Semanais (PRP e AH)				NE	Não						
Filardo, 2012 ³¹	55 (PRP)	Dupla	3 infiltrações	5	NE	1-3 (K-L)	Sim	Sim	Sim	55	54 AH	IKDC EQ-VAS Tegner KOOS	2, 6 e 12 meses	Não houve diferença entre PRP e AH. Tendência de superioridade do PRP em graus menores de osteoartrite
	58 (AH)	1480 rpm (6 min) 3400 rpm (15 min)	Semanais (PRP e AH)				NE	Sim						
Patel 2013 ³³	53,1 ± 11,6 (Grupo A)	Única	Grupo A: Única (PRP)	8	310,14 × 10 ⁶ /L	1-2 (Ahlbäck)	Sim	Sim	Não	26 (Grupo A) 25 (Grupo B)	23 SF	WOMAC	6; 12 e 24 semanas	PRP superior ao placebo Sem diferença entre uma ou duas infiltrações
	51,6 ± 9,2 (Grupo B)	1500 rpm (15 min)	Grupo B: 2 infiltrações, uma a cada 3 semanas (PRP)				Por meio de software	Sim						
	53,7 ± 8,2 (Grupo C)		Grupo C: única (placebo)											

N, número de indivíduos; PRP, plasma rico em plaquetas; AH, ácido hialurônico; SF, soro fisiológico; AO, osteoartrite; IMC, índice de massa corpórea; K-L, Kellgren-Lawrence; NE, não especificado; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities index; OMERACT-OARSI (Outcome Measures for Rheumatology Committee and Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative); NRS, numeric rating scale; KOOS scale, knee injury and osteoarthritis outcome score; EQ-VAS, EuroQol visual analogue scale; IKDC, International Knee Documentation Committee; min, minutos; rpm, rotações por minuto; g, unidade de força centrífuga.

Tabela 2 – Plasma rico em plaquetas no tratamento da osteoartrite humana – ensaios não randomizados, não controlados e de coorte retrospectiva

Estudos	Tipo de estudo	Articulação	Centrifugação	Tratados (N)	Controles (N)	Infiltrações (N) e intervalo	Parâmetros analisados	Avaliações	Resultados
Say 2013 ²⁷	Prospectivo Controlado Não randomizado	Joelho	Única	45	45 AH	Infiltração única	KOOS VAS	0, 3 e 6 meses	PRP superior ao AH. Melhor custo-benefício do PRP
Kon 2011 ³²	Prospectivo Controlado Não randomizado	Joelho	Dupla	50	50 AHAP 50 AHBP	3 infiltrações Quinzenais	IKDC EQ-VAS	2 e 6 meses	PRP mostrou benefício; Melhores resultados em jovens e menor grau de degeneração PRP superior ao AH
Sánchez 2008 ³⁴	Retrospectivo	Joelho	Única	30	30 AH	3 infiltrações	WOMAC	8 semanas	PRP superior ao AH
Kon 2010 ³⁵	Prospectivo	Joelho	Dupla	100	Não tem	Semanal 3 infiltrações	IKDC EQ-VAS	2, 6 e 12 meses	PRP mostrou benefício; Melhores resultados em jovens e menor grau de degeneração
Filardo 2010 ³⁶	Prospectivo	Joelho	Dupla	91	Não tem	A cada 3 semanas 3 infiltrações	IKDC EQ-VAS	2, 6, 12 e 24 meses	PRP mostrou benefício; Queda na resposta após 12 meses, mas acima dos escores iniciais
Sampson 2010 ³⁷	Prospectivo	Joelho	Única	14	Não tem	3 infiltrações Mensais	Brittberg- Peterson VAS KOOS Espessura	2, 5, 11, 18 e 52 semanas	PRP mostrou benefício; Não mostrou aumento na espessura da cartilagem
Ana Wang-Saegusa 2011 ³⁸	Prospectivo	Joelho	Única	261	Não tem	3 infiltrações Quinzenais	VAS SF-36 WOMAC Lequesne	6 meses	PRP mostrou benefício
Napolitano 2012 ³⁹	Prospectivo	Joelho	Única	27	Não tem	3 infiltrações	WOMAC NRS	7 dias e 6 meses	PRP mostrou benefício
Sanchez 2012 ⁴⁰	Prospectivo	Quadril	Única	40	Não tem	3 infiltrações	WOMAC VAS HHS	6-7 semanas e 6 meses	PRP mostrou benefício
Jang, 2012 ⁴¹	Prospectivo	Joelho	Dupla	65	Não tem	Infiltração única	WOMAC	1, 3, 6 e 12 meses	PRP mostrou benefício
Battaglia 2011 ⁴²	Prospectivo Estudo piloto	Quadril	Não especificado	20	Não tem	3 infiltrações Quinzenais	HHS WOMAC	3, 6 e 12 meses	PRP mostrou benefício; Queda na resposta após 3 meses, mas acima dos escores iniciais. Melhores resultados em jovens

Tabela 2 – (Continuação)

Estudos	Tipo de estudo	Articulação	Centrifugação	Tratados (N)	Controles (N)	Infiltrações (N) e intervalo	Parâmetros analisados	Avaliações	Resultados
Halpern 2013 ⁴³	Prospectivo Estudo piloto	Joelho	Não especificado	17	Não tem	Infiltração única	VAS WOMAC RNM de joelho	1, 3, 6 e 12 meses	PRP mostrou benefício Não houve redução da espessura da cartilagem na RNM
Gobbi 2012 ⁴⁴	Prospectivo	Joelho	Única	50	Não tem	2 infiltrações Mensais	KOOS, VAS Tegner IKDC Marx scores	0, 6 e 12 meses	PRP mostrou benefício; Não houve diferença entre os pacientes que foram abordados previamente dos pacientes sem intervenção prévia
Hart 2013 ⁴⁵	Prospectivo	Joelho	Dupla	55	Não tem	6 infiltrações semanais. Após, manutenção com 3 infiltrações trimestrais	Lysholm Tegner IKDC Cincinnati RNM de joelho	0 e 12 meses	PRP mostrou benefício Não houve redução da espessura da cartilagem na RNM
Filardo 2011 ⁴⁶	Prospectivo	Joelho	Dupla	72 PRGF 72 PRP	Não tem	3 infiltrações A cada 3 semanas	IKDC EQ-VAS Tegner scores	2, 6 e 12 meses	Benefício semelhante entre os métodos; Dupla centrifugação apresenta mais efeitos colaterais
Dhollander 2011 ⁴⁷	Prospectivo	Joelho	Dupla	5	Não tem	Infiltração única	VAS KOOS Tegner Score MOCART	0, 12 e 24 meses	Procedimento leva a uma melhora clínica; Sem resposta na análise da cartilagem pela RNM

N, número de indivíduos; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities index; NRS, numeric rating scale; KOOS scale, knee injury and osteoarthritis outcome score; EQ-VAS, EuroQol visual analogue scale; VAS, escala visual analógica; IKDC, International Knee Documentation Committee; SF-36, Short Form (36) Health Survey; HHS, Harris Hip Score; AOFAS, American Orthopaedic Foot and Ankle Society; AHFS, Ankle-Hindfoot Scale; MOCART, Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue; PRP, plasma rico em plaquetas; AH, ácido hialurônico; AHBP, ácido hialurônico de baixo peso molecular; AHAP, ácido hialurônico de alto peso molecular; SF, soro fisiológico; RNM, ressonância nuclear magnética.

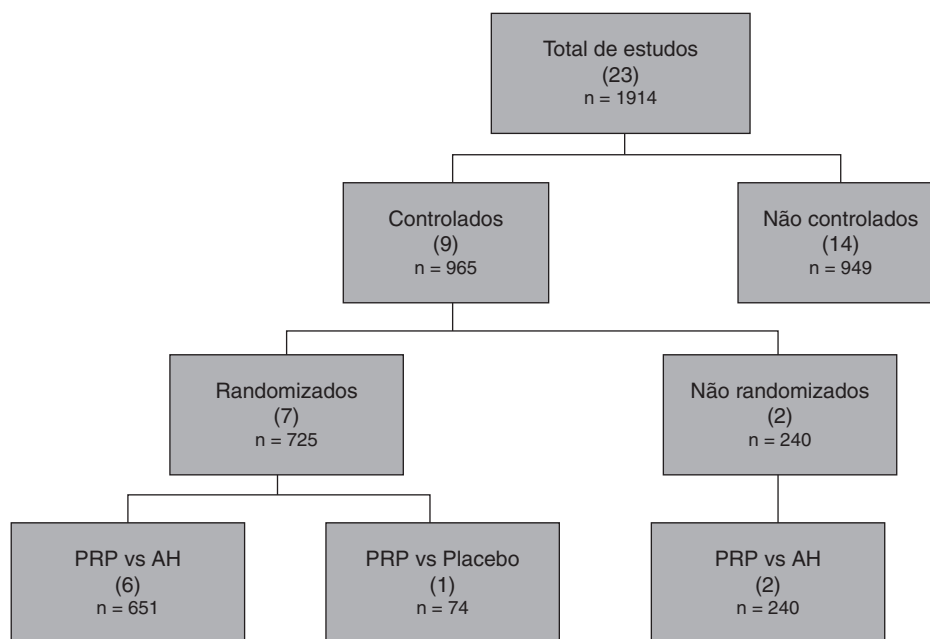


Figura 2 – Estudos de plasma rico em plaquetas (PRP) no tratamento da osteoartrite humana. PRP, plasma rico em plaquetas; AH, ácido hialurônico; n, número total de pacientes avaliados no conjunto dos estudos; Entre parênteses, número de estudos.

Aplicações clínicas do plasma rico em plaquetas

O PRP vem sendo usado em diversas situações clínicas com a finalidade de regenerar tecidos. Atualmente é usado no tratamento de lesões em tecidos moles, tais como reparação de úlceras crônicas,¹⁵ tendinopatias e fasciítes.¹⁶ Destaca-se também o seu uso em procedimentos odontológicos, como na regeneração periodontal de implantes dentários,¹⁷ na regeneração óssea em enxertos¹⁸ e em fraturas.¹⁹

A ação do PRP começou a ser estudada na osteoartrite com o intuito de aumentar a atividade anabólica dos condrócitos. O plasma rico em plaquetas é capaz de induzir a proliferação das células mesenquimais, como foi demonstrado *in vitro* por Huang et al.²⁰ e Kilian et al.²¹ O PRP pode regular a ação de metaloproteinases e ativar mecanismos regeneradores da matriz, tais como a síntese do colágeno e dos proteoglicanos.²² Nakagawa et al.²³ demonstraram a eficácia *in vitro* do PRP na estimulação da proliferação de condrócitos e na síntese de colágeno. Mishra et al.²⁴ mostraram que o plasma rico em plaquetas é capaz de levar à proliferação de fibroblastos *in vitro*, assim como de estimular a expressão dos genes responsáveis pela diferenciação osteogênica e condrogênica.

Ensaio controlado do plasma rico em plaquetas versus ácido hialurônico ou placebo

Sánchez et al.,²⁵ em 2012, em um ensaio duplo-cego e randomizado, compararam o PRP e o ácido hialurônico em 176 pacientes com OA de joelho. Os índices usados para a análise foram WOMAC (Western Ontario McMasters Universities

Osteoarthritis Index) e Lequesne. O tratamento com PRP reduziu em 50% o índice WOMAC (desfecho primário) e mostrou uma tendência de melhoria nos desfechos secundários, no entanto sem significância estatística. As limitações apontadas pelo autor foram a não comparação entre o nível de atividade física antes e após o tratamento, o período curto de seguimento, a falta de um grupo placebo e a exclusão de casos considerados graves radiograficamente.

Vaquerizo et al.,²⁶ em 2013, em um estudo com o desenho muito parecido com o estudo de Sanchez, avaliaram os resultados em 96 pacientes durante 48 semanas. Na análise foi incluída a porcentagem de respondedores do OMERACT-OARSI (Outcome Measures for Rheumatology Committee and Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative). O PRP apresentou uma melhor resposta em todos os parâmetros analisados, tanto em 24 como em 48 semanas.

Outro estudo em 2013, conduzido por Say et al.,²⁷ comparou uma única aplicação PRP com três aplicações de ácido hialurônico (AH) em indivíduos com osteoartrite de joelhos. A avaliação clínica foi feita pelos escores KOOS (Knee injury and osteoarthritis outcome score) e VAS (Visual analogue scale). O estudo mostrou uma melhoria clínica com ambos os tratamentos após três e seis meses das aplicações, entretanto, com uma melhor resposta nos pacientes tratados com PRP. Ainda, o custo do tratamento foi menor no grupo tratado com PRP. As limitações apontadas pelo autor foram a não randomização dos pacientes e o uso apenas de parâmetros clínicos na análise dos resultados.

Li et al.,²⁸ em 2011, fizeram um estudo randomizado que comparou o uso do PRP e do AH em 30 pacientes com osteoartrite de joelho. Ambos os grupos mostraram melhoria

nos indicadores WOMAC e IKDC (International Knee Documentation Committee) e mantiveram eficácia semelhante até o quarto mês de avaliação e superioridade do PRP no sexto mês. O curto período de acompanhamento não permite avaliar a duração dos resultados, mas aponta para a tendência de uma resposta mais sustentada do plasma rico em plaquetas.

Spaková et al.,²⁹ em 2012, em um estudo randomizado, acompanharam durante seis meses 120 pacientes com osteoartrite de joelho: 60 receberam o PRP e 60 o AH. O grupo que recebeu o PRP apresentou uma melhoria superior ao do AH quando avaliados pelo WOMAC e pela NRS (numerical rating scale).

Cerza et al.³⁰ compararam o PRP e o AH em 120 pacientes com osteoartrite de joelhos seguidos durante 24 semanas. A avaliação pelo WOMAC mostrou que o PRP foi superior ao AH, independentemente do grau de degradação articular (avaliado pela classificação de Kellgren-Lawrence), em contraste com o AH, que foi ineficaz no tratamento a osteoartrite grau III.

Em 2012, Filardo et al.³¹ também compararam o PRP com o AH em 109 pacientes com osteoartrite de joelhos por meio de um estudo randomizado e duplo cego. A amostra foi avaliada pelos índices IKDC, EQ-VAS (EuroQol visual analogue scale), Tegner e KOOS durante 12 meses. Ambos os grupos apresentaram melhoria clínica, sem diferença entre eles. Quando se compararam os grupos em relação ao grau de osteoartrite na escala de Kellgren-Lawrence, foi verificada apenas uma tendência de melhor resposta do PRP em grau mais leves (graus \leq II).

Kon et al.,³² em 2011, trataram três grupos de 50 pacientes com OA de joelhos que receberam PRP, AH de alto e baixo peso molecular respectivamente. Não foi feita uma distribuição randômica dos pacientes entre os três grupos, já que o tratamento feito era dependente do centro no qual foram feitas as infiltrações. Cada instituição foi responsável pela aplicação de uma única substância. A resposta clínica pelas escalas IKDC e EQ-VAS foi superior nos pacientes infiltrados com PRP em relação ao AH. O AH de baixo peso molecular foi superior ao de alto peso, no entanto, ainda assim inferior à resposta obtida pelo PRP.

Patel et al.,³³ em 2013, selecionaram 74 pacientes com osteoartrite de joelhos e os dividiram, de forma randomizada, em três grupos: um, com 26 pacientes, recebeu uma única aplicação de PRP; outro, com 25 pacientes, recebeu duas aplicações de PRP com intervalo de três semanas; e o terceiro, com 23 pacientes, foi infiltrado com placebo (solução salina). Os grupos foram avaliados pelo score de WOMAC por um observador cego durante 24 semanas. Houve uma melhoria significativa nos grupos que receberam PRP de forma precoce e sustentada, com uma tendência a queda na última avaliação de seis meses. Em relação ao número de infiltrações, não houve incremento na resposta ao tratamento com uma aplicação adicional.

Estudos não controlados e coorte retrospectiva

Numa coorte retrospectiva, Sánchez et al.³⁴ avaliaram dois grupos de 30 pacientes com OA de joelhos que foram tratados com infiltrações de PRP e AH, respectivamente. Os

pacientes foram avaliados pelo WOMAC (domínio dor como desfecho primário) e compararam-se os dados basais com os obtidos após cinco semanas das infiltrações. Houve uma melhor resposta dos pacientes tratados com PRP em relação ao AH. Por tratar-se de um estudo retrospectivo e baseado em dados presentes nos prontuários médicos, a falta de algumas informações, como tempo médio de doença e uso de analgésicos, pode ter prejudicado a análise dos dados.

Kon et al.³⁵ conduziram um estudo prospectivo em 2010 no qual 100 pacientes com OA de joelhos foram tratados com PRP e avaliados em seis e 12 meses por meio das escalas IKDC e EQ-VAS. Verificou-se uma resposta favorável nos primeiros seis meses, não sustentada após 12 meses, apesar de manterem-se significativamente acima dos escores iniciais. Outro estudo elaborado pelo mesmo grupo, com métodos muito semelhantes, publicado em 2010 por Filardo et al.,³⁶ demonstrou uma resposta positiva nos primeiros 12 meses, que não foi sustentada até o fim do segundo ano de acompanhamento.

Sampson et al.,³⁷ em 2010, avaliaram o uso do PRP na OA de joelho em 14 pacientes com os escores KOOS e Brittberg-Peterson VAS e acompanhados por 52 semanas. Houve uma melhoria clínica significativa nos pacientes tratados com o PRP.

Ana Wang-Saegusa et al.³⁸ fizeram um estudo com 216 pacientes com OA de joelhos infiltrados com PRP, avaliados pelos escores VAS, SF-36 (Short Form 36 Health Survey), WOMAC e Lequesne durante seis meses. Todos os índices mostraram melhoria nos parâmetros clínicos avaliados.

Napolitano et al.³⁹ infiltraram PRP em 27 pacientes com doenças degenerativas do joelho, divididos em dois grupos: os com osteoartrite e os com doenças cartilaginosas (não especificadas). Com os questionários NRS e WOMAC, verificou-se uma resposta precoce e sustentada durante seis meses de seguimento nos dois grupos. Como limitações, o autor não especifica os critérios de seleção e o estudo carece de análise estatística dos dados, o que inviabiliza a interpretação dos resultados.

Sánchez et al.⁴⁰ estudaram o efeito da infiltração do PRP em 40 pacientes com OA unilateral de quadril. Os índices usados para avaliação foram WOMAC, VAS e HHS (Harris Hip Score). Houve uma resposta positiva ao PRP e os pacientes que não responderam apresentavam osteoartrite mais grave ao exame radiográfico.

Em 2012, Jang et al.⁴¹ estudaram o efeito de uma única aplicação de PRP em 65 pacientes com OA de joelhos. Os pacientes apresentaram uma resposta favorável no VAS para a dor e IKDC até o sexto mês após o tratamento, o qual não foi sustentado após um ano da aplicação.

Num estudo piloto, Battaglia et al.⁴² verificaram o efeito do PRP em 20 pacientes com OA de quadril, avaliados pelo HHS e WOMAC durante 12 meses. Houve uma melhoria significativa entre o primeiro e o terceiro meses e apresentou-se uma queda progressiva na resposta após esse período. No fim de um ano, os índices mantiveram-se acima dos valores basais.

Em outro estudo piloto conduzido por Halpern et al.,⁴³ avaliou-se a resposta a uma única infiltração de PRP em 17 pacientes com osteoartrite de joelho por meio do VAS e do WOMAC. Tanto os índices de dor quanto funcionais reduziram-se significativamente em seis e 12 meses em relação aos níveis iniciais.

Uso do plasma rico em plaquetas em intervenções cirúrgicas prévias

Gobbi et al.,⁴⁴ em 2012, estudaram a aplicação de PRP no joelho de 50 indivíduos, subdivididos igualmente em pacientes que já haviam sido submetidos a uma intervenção cirúrgica nessa articulação e outros sem abordagens prévias. Os procedimentos cirúrgicos considerados nesse trabalho foram o desbridamento artroscópico e as microfraturas. Os instrumentos usados foram KOOS, VAS, Tegner, IKDC e Marx. Verificou-se uma melhoria clínica dos pacientes após a infiltração do PRP no que diz respeito à dor, à funcionalidade e ao retorno a atividades habituais, independentemente da intervenção cirúrgica feita.

Em 2013, Hart et al.⁴⁵ fizeram uma sequência de nove aplicações de PRP após artroscopia em 50 pacientes com OA de joelhos. Os instrumentos de avaliação foram os escores de Lysholm, Tegner, IKDC e Cincinnati. Houve uma melhoria dos índices após seis meses do tratamento, que não se manteve após 12 meses.

Plasma rico em plaquetas obtido de única versus dupla centrifugação

Em relação à técnica de obtenção do plasma rico em plaquetas, Filardo et al.,⁴⁶ em 2011, fizeram um estudo com 144 pacientes com OA de joelhos e comparou-se a aquisição do concentrado de plaquetas por única (plasma rico em fatores de crescimento – PRGF) ou dupla centrifugação (PRP). Verificou-se que o benefício foi semelhante nos dois grupos com os escores IKDC, EQ VAS e Tegner. Entretanto, efeitos adversos (especialmente artrite local) ocorreram mais frequentemente no PRP obtido por dupla centrifugação, em virtude da maior concentração leucocitária produzida por esse método.

Avaliação da eficácia do plasma rico em plaquetas por métodos de imagem

Não existem evidências consistentes a respeito da eficácia do PRP aferida por métodos de imagem. Algumas séries não controladas apontam para uma eventual estabilização da perda de cartilagem.

Sampson et al.,³⁷ em 2010, além da avaliação de resposta clínica já descrita anteriormente, fizeram ultrassonografia articular para aferição da espessura da cartilagem um ano após a infiltração do PRP nos 14 pacientes estudados. Os resultados não demonstraram benefício no aumento da espessura da cartilagem articular, o que não significa um resultado negativo, já que a sensibilidade do método usado é baixa para detecção de pequenas alterações.

Dhollander et al.⁴⁷ em 2011, trataram cinco pacientes com lesão osteocondral de patela com o desbridamento da cartilagem, seguida da colocação de uma membrana colágena e PRP. Os pacientes foram avaliados por meio de ressonância nuclear magnética (RNM) antes do procedimento e após 12 e 24 meses. Houve benefício nos escores clínicos (VAS, KOOS subscale), com exceção do escore Tegner. No entanto, não houve diferença no escore de MOCART (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue). Ocorreu apenas estabilidade das lesões.

Hart et al.,⁴⁵ em 2013, avaliaram a resposta do PRP em 50 pacientes com OA de joelhos por meio da RNM, antes e um ano após a infiltração. O grau de comprometimento da cartilagem foi aferido pela Outerbridge Grading Scale modificada. A espessura da cartilagem manteve-se inalterada em 94% dos casos e registrou um discreto aumento (menor do que 1 mm) em três casos (6%). Não houve grupo controle.

Num estudo piloto, Halpern et al.⁴³ também avaliaram, de modo não controlado, a cartilagem articular de 17 pacientes submetidos à infiltração com PRP, com o uso da RNM de joelho. Não houve redução na espessura da cartilagem durante o ano analisado. Considerando-se que existe uma queda anual de 4% a 6% no volume da cartilagem articular na osteoartrite,⁴⁷ os autores concluem que o PRP possa ter uma ação condroprotetora.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais relacionados à infiltração do plasma rico em plaquetas são considerados incomuns e, quando presentes, geralmente manifestam-se de forma branda e auto-limitada.

Os sintomas locais são os efeitos adversos mais comuns, cursando desde dor no sítio de aplicação até sinais de artrite. Filardo et al.,⁴⁶ em 2011, mostraram que a forma de obtenção do PRP influencia no grau da reação inflamatória intra-articular. Esse efeito é atribuído ao número de leucócitos presentes no infiltrado. Reações alérgicas são efeitos possíveis, mas raros, uma vez que se trata de um produto autólogo. A complicação mais temida é a infecção intra-articular, que pode ser evitada por meio do procedimento sob assepsia.

Nos trabalhos selecionados nesta revisão, o evento adverso mais relatado foi a artralgia na articulação infiltrada, cuja intensidade variava de leve a moderada, e sua resolução ocorreu em dias e estendeu-se a semanas nos casos mais intensos. Dhollander et al.⁴⁷ relataram um caso de hipertrofia do tecido cartilaginoso regenerado, a qual foi vista na artroscopia feita em razão dos sintomas do paciente e foi resolvida pelo desbridamento local. Sánchez et al.⁴⁰ relataram um caso de erupção cutânea após a infiltração, cuja resolução foi espontânea, sem necessidade de tratamento específico. Filardo et al.³¹ demonstraram que os pacientes tratados com PRP apresentaram mais dor após infiltração articular em relação ao AH. Sintomas sistêmicos e infecções não foram relatados nos trabalhos analisados.

Considerações finais

Nesta revisão foram encontrados sete estudos randomizados e controlados, os quais apresentaram uma grande diversidade metodológica, tanto no desenho quanto no procedimento de obtenção e aplicação do PRP. Desses, apenas um³³ usou-se comparador placebo. Os demais usaram controles que receberam ácido hialurônico intra-articular, embora não haja pleno consenso da literatura sobre a sua eficiência no tratamento da osteoartrite.⁴⁸ Só um dos estudos controlados²⁵ definiu o grau de dor na seleção da casuística, o que é uma lacuna metodológica significativa, considerando-se a frequente dissociação

clínico-imagenológica na osteoartrite. Além disso, alguns estudos incluíram pacientes com graduação radiográfica mínima e máxima (graus 1 e 4 de Kellgren-Lawrence, respectivamente). Entretanto, o grau 1 não é plenamente específico para osteoartrite e o grau 4 corresponde à doença terminal. Em três estudos não houve preocupação com o correto modo de cegamento, o que só seria possível com a adoção de um procedimento SHAM adequado. Houve diferenças ou insuficiência de dados no intervalo e número das infiltrações, volume administrado e concentração de plaquetas. Os instrumentos de avaliação também variaram, e somente um estudo²⁶ usou o OMERACT. Existem inúmeras outras diferenças entre os estudos, conforme mostra a [tabela 1](#). Essa grande variabilidade também foi recentemente apontada numa interessante revisão,³ que concluiu pela necessidade de mais estudos controlados a respeito.

Apesar da heterogeneidade metodológica e das lacunas nos desenhos, Chang et al.,⁴⁹ em 2013, publicaram um metanálise sobre o uso do PRP em pacientes com osteoartrite de joelhos. A qualidade dos trabalhos foi quantificada por meio do escore de Jadad. Selecionaram 16 trabalhos. A análise foi baseada na escolha de apenas um dos escores usados em cada artigo e estabeleceu-se a seguinte prioridade: IKDC, KOOS e WOMAC. Os resultados mostraram maior eficácia e durabilidade do tratamento com o PRP em relação ao grupo controle. O próprio autor expõe as limitações da metanálise e destacou a não padronização nos métodos de obtenção do PRP e os diferentes escores usados nos trabalhos, que resultaram em uma análise heterogênea dos dados; e a inclusão de pacientes com escala de Kellgren-Lawrence de zero em alguns estudos.

No mesmo ano foi publicada uma revisão sistemática por Khoshbin et al.,⁵⁰ que basearam sua avaliação em escalas que consideram randomização, cegamento, resultados, medidas, critérios de inclusão e exclusão, descrição do tratamento e análise estatística. No fim, seis estudos foram selecionados. Verificou-se um benefício do PRP em comparação com os grupos controles (ácido hialurônico e solução salina) na avaliação do WOMAC em quatro estudos e do IKDC em três estudos, porém sem benefícios em outros critérios como escala visual de dor e escores de satisfação do paciente. Os efeitos adversos foram mais frequentes no grupo que recebeu o PRP.

Concluimos que, com base nos estudos controlados e randomizados, o PRP parece acarretar melhoria na dor e função articular na osteoartrite dos joelhos, tanto comparado ao placebo quanto ao ácido hialurônico. A resposta pode ser sustentada por um período de até dois anos e parece ser mais evidente nos casos de OA mais leves. Não há evidência consistente sobre a ação do PRP sobre a cartilagem aferida por exames de imagem.

Apesar de o PRP parecer uma opção eficaz, é necessária cautela na interpretação dos resultados. Na maioria dos estudos, a casuística é pequena, o período de observação curto e as características da OA não foram totalmente descritas. A comparação dos resultados é dificultada pela falta de padronização na obtenção e esquema de aplicação do PRP.

Desse modo, mais estudos randomizados, prospectivos e com desenho apropriado são necessários para confirmar o real papel do PRP na osteoartrite.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Gerwin N, Hops C, Lucke A. Intraarticular drug delivery in osteoarthritis. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2006;58:226-42.
2. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSIS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSIS evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:137-62.
3. Pourcho AM, Smith J, Wisniewski SJ, Sellon JL. Intraarticular platelet-rich plasma injection in the treatment of knee osteoarthritis: review and recommendations. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014;93:S108-21.
4. Harrison S, Vavken P, Kevy S, Jacobson M, Zurakowski D, Murray MM. Platelet activation by collagen provides sustained release of anabolic cytokines. *Am J Sports Med*. 2011;39(4):729-34.
5. Ahmad Z, Howard D, Brooks RA, Wardale J, Henson F, Getgood A, et al. The role of platelet-rich plasma in musculoskeletal Science. *Journal of the Royal Society of Medicine Short Reports*. 2012;3:40.
6. Lacci KM, Dardik A. Platelet-Rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2010;83:1-9.
7. van Buul GM, Koevoet WLM, Kops N, Bos PK, Verhaar JAN, Weinans H, et al. Platelet-Rich Plasma Releasate Inhibits Inflammatory Processes in Osteoarthritic Chondrocytes. *Am J Sports Med*. November 2011;39:2362-70.
8. Mix KS, Sporn MB, Brinckerhoff CE, Eyre D, Schurman DJ. Novel inhibitors of matrix metalloproteinase gene expression as potential therapies for arthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;427:129-37.
9. Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Zaldueño MM, de la Fuente M, Azofra J, et al. Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients. *Rheumatology*. 2007;46:1769-72.
10. Schmidt MB, Chen EH, Lynch SE. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet-derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthr Cartilage*. 2005;14:403-12.
11. Vendramin FS, Franco D, Franco TR. Método de obtenção do gel de plasma rico em plaquetas autólogo. *Rev. Bras. Cir. Plást*. 2009;24(2):212-8.
12. Sánchez-Ilárduya MB, Trouche E, Tejero R, Orive G, Reviakine I, Anitua E. Time-dependent release of growth factors from implant surfaces treated with plasma rich in growth factors. *J Biomed Mater Res A*. 2013;101(5):1478-88.
13. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent*. 2001;10(4):225-8.
14. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2012;28(7):998-1009.
15. Sakata J, Sasaki S, Handa K, Uchino T, Sasaki T, Higashita R, et al. A retrospective, longitudinal study to evaluate healing lower extremity wounds in patients with diabetes mellitus and ischemia using standard protocols of care and platelet-rich plasma gel in a Japanese wound care program. *Ostomy Wound Manage*. 2012;58(4):36-49.

16. Rabago D, Best TM, Zgierska AE, Zeisig E, Ryan M, Crane D. A systematic review of four injection therapies for lateral epicondylitis: prolotherapy, polidocanol, whole blood and platelet-rich plasma. *British Journal of Sports Medicine*. 2009;43(7):471-81.
17. Plachokova AS, Nikolidakis D, Mulder J, Jansen JA, Creugers NH. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 2008;19(6):539-45.
18. Birang R, Torabi A, Rismanchian M. Effect of plasma-rich in platelet-derived growth factors on peri-implant bone healing: An experimental study in canines. 2012;9(1):93-9.
19. Qiu J, Zhang C, Guo Y, Yuan T, Xie Z. Clinical study on PRP in improving bone repair. *ZhongguoXiu Fu Chong JianWaiKeZaZhi*. 2009;23(7):784-7.
20. Huang Q, Wang YD, Wu T, Jiang S, Hu YL, Pei GX. Preliminary separation of the growth factors in platelet-rich plasma: effects on the proliferation of human marrow-derived mesenchymal stem cells. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(1):83-7.
21. Kilian O, Flesch I, Wenisch S, Taborski B, Jork A, Schnettler R, et al. Effects of platelet growth factors on human mesenchymal stem cells and human endothelial cells *in vitro*. *Eur J Med Res*. 2004;9(7):337-44.
22. Frazer A, Bunning RA, Thavarajah M, Seid JM, Russell RG. Studies on type II collagen and aggrecan production in human articular chondrocytes *in vitro* and effects of transforming growth factor-beta and interleukin-1beta. *Osteoarthr Cartil*. 1994;2:235-45.
23. Nakagawa K, Sasho T, Arai M, Kitahara S, Ogino S, Wada Y. Effects of autologous platelet-rich plasma on the metabolism of human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(2):134.
24. Mishra A, Tummala P, King A, Lee B, Kraus M, Tse V, et al. Buffered platelet-rich plasma enhances mesenchymal stem cell proliferation and chondrogenic differentiation. *Tissue Eng Part C Methods*. 2009;15:431-5.
25. Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Recalde EA, Gutierrez AG, et al. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2012;28(8):1070-8.
26. Vaquerizo V, Plasencia MA, Arribas I, Seijas R, Padilla S, Orive G, et al. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-endoret) versus durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2013;29(10):1635-43.
27. Say F, Gürlür D, Yener K, Bülbül M, Malkoç M. Platelet-rich plasma injection is more effective than hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2013;80(4):278-83.
28. Li M, Changqing Z, Zisheng AI, Ting Y, Yong F, Weitao JIA. Therapeutic effectiveness of intra-knee-articular injection of platelet-rich plasma on knee articular cartilage degeneration. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*. 2011;25(10):1192-6.
29. Spaková T, Rosocha J, Lacko M, Harvanová D, Gharaibeh A. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic Acid. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(5):411-7.
30. Cerza F, Carn S, Carcangiu A, Vavo ID, Schiavilla V, Pecora A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *The American Journal of Sports Medicine*. 2012;40(12):2822-7.
31. Filardo G, Kon E, Martino AD, Matteo BD, Merli ML, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *Musculoskeletal Disorders*. 2012;13:229.
32. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2011;27(11):1490-501.
33. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*. 2013;41:356-64.
34. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5):910-3.
35. Kon E, Filardo G, Buda E, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18:472-9.
36. Filardo G, Kon E, Buda E, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;19:528-35.
37. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89(12):961-9.
38. Wang-Saegusa A, Cugat R, Ares O, Seijas R, Cuscó X, Garcia-Balletbó M. Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011;131:311-7.
39. Napolitano M, Matera S, Bossio M, Crescibene A, Costabile E, Almolla J, et al. Autologous platelet gel for tissue regeneration in degenerative disorders of the knee. *Blood Transfus*. 2012;10:72-7.
40. Sánchez M, Guadilla J, Fiz N, Andia I. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip. *Rheumatology*. 2012;51:144-50.
41. Jang SJ, Kim JD, Cha SS. Platelet-rich plasma (PRP) injections as an effective treatment for early osteoarthritis. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2013;23:573-80.
42. Battaglia M, Guaraldi F, Vannini F, Buscio TR, Galletti S, Giannini S. Platelet-rich plasma intra-articular ultrasound-guided injections as a possible treatment for hip osteoarthritis: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4):754.
43. Halpern B, Chaudhury S, Rodeo SA, Hayter C, Bogner E, Potter HG, et al. Clinical and MRI outcomes after platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis. *Clin J Sport Med*. 2013;23:238-9.
44. Gobbi A, Karnatzikos G, Mahajan V, Malchira S. Platelet-rich plasma treatment in symptomatic patients with knee osteoarthritis: preliminary results in group of active patients. *Sports Health: A Multidisciplinary Approach*. 2012;4:162.
45. Hart R, Safi A, Komzak M, Jajtner P, Puskeiler M, Hartova P. Platelet-rich plasma in patients with tibiofemoral cartilage degeneration. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013;133:1295-301.
46. Filardo G, Kon E, Ruiz MTP, Vaccaro F, Guitaldi R, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;20:2082-91.

47. Dholander AAM, De Neve F, Almqvist KF, Verdonk R, Lambrecht S, Elewaut D, et al. Autologous matrix-induced chondrogenesis combined with platelet-rich plasma gel: technical description and a five pilot patients report. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19:536–42.
48. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012: Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research.* 2012;64(4):465–74.
49. Chang K-V, Hung C-Y, Aliwarga F, Wang T-G, Han D-S, Chen W-S. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2014;95:562–75.
50. Khoshbin A, Leroux T, Wasserstein D, Marks P, Theodoropoulos J, Ogilvie-Harris D, et al. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery.* 2013;29(12):2037–48.