

Parecer Científico da Comissão de Osteoartrite da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o uso do Plasma Rico em Plaquetas (PRP) para o tratamento da Osteoartrite de Joelho e Quadril

1. Introdução

Alguns agentes biológicos têm sido testados no tratamento da osteoartrite, entre os quais o plasma rico em plaquetas (PRP)(1), para uso intra-articular.

O PRP é um produto sanguíneo autólogo que contém uma concentração elevada de plaquetas, acima da concentração do sangue periférico. Em geral, o seu preparo requer a coleta de sangue periférico autólogo seguida de centrifugação para concentrar as plaquetas no plasma(2). A degranulação das plaquetas libera fatores de crescimento enquanto o plasma contém citocinas, trombina e outros fatores de crescimento com propriedades biológicas e adesivas(3). Atualmente, também estão disponíveis kits comerciais para o preparo de PRP fora do Brasil. A concentração das plaquetas varia de acordo com os diferentes sistemas e fabricantes, força de gravidade e tempos de centrifugação, bem como o sexo e características biométricas do paciente(2).

Embora o mecanismo de ação do PRP não seja completamente compreendido, ele apresenta um racional teórico de benefício para a OA, interferindo em eventos catabólicos e inflamatórios e promovendo, subsequentemente, respostas anabólicas(4). A ativação do PRP libera fatores de crescimento e outras moléculas, incluindo o fator de crescimento derivado de plaquetas, o fator de crescimento transformador- β , o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 e o fator de crescimento endotelial vascular, os quais poderiam estar relacionados à sua eficácia(3, 4). Essas proteínas são responsáveis por uma série de papéis críticos na cicatrização tecidual, como a inibição da apoptose de condrócitos, a remodelação óssea e de vasos, a modulação inflamatória e síntese de colágeno(2, 4).

Apesar de ser um tratamento com baixo nível de evidência científica para uso clínico, o PRP é muito utilizado no mundo para o tratamento da osteoartrite. No Brasil, o Conselho Federal de Medicina, por meio da Resolução 2128/2015(5), determinou que o uso do PRP deve ocorrer apenas em protocolos de pesquisa clínica devido à falta de padronização e controle do seu preparo, controvérsias quanto à sua eficácia e pelo uso indiscriminado até aquele momento.

O objetivo deste parecer é informar o posicionamento atual da Sociedade Brasileira de Reumatologia, representada pela Comissão de Osteoartrite, sobre o uso do Plasma Rico em Plaquetas (PRP) para o tratamento da osteoartrite de joelho e quadril baseado em evidências.

2. O PRP é eficaz para o tratamento da OA de joelhos?

Resposta: Baseado nas evidências disponíveis até o momento, não.

Evidências:

Ensaio clínico inicial demonstraram que o PRP poderia ser útil e promissor para o tratamento da OA de joelhos(2, 6, 7). No entanto, a maioria deles apresenta problemas em relação aos métodos e limitações que dificultam uma análise adequada dos seus resultados, com alto risco de viés(6, 8, 9). Citam-se o cegamento questionável, a falha em ocultar a alocação, a publicação de dados selecionados, as amostras pequenas e as análises estatísticas inadequadas(6, 9). Além disso, é considerável a heterogeneidade entre os estudos em termos da população estudada, dos desfechos avaliados, dos regimes de aplicação do PRP e, principalmente, do seu modo de preparo, com diferentes métodos de centrifugação e concentrações finais. Todos esses fatores dificultam a comparação dos dados dos diferentes ensaios clínicos e a produção de protocolos universais(2, 7).

A maioria dos ensaios clínicos publicados tem o ácido hialurônico (AH) como comparador. Muitos relataram melhora significativa nos resultados clínicos de dor e função em comparação com o AH, os quais foram observados em até 12 meses. Embora os resultados possam ser estatisticamente significativos, o tamanho do efeito do PRP foi pequeno, questionando-se a relevância clínica da melhora(2). Além disso, o AH não é um comparador adequado e não pode ser considerado padrão-ouro para o tratamento da OA de joelhos, pois ainda existe divergência em relação à sua eficácia, com seu tamanho de efeito no máximo pequeno nos ensaios clínicos de melhor qualidade(10). Esse tamanho do efeito, mesmo que pequeno, pode também ter interferido na quantificação do tamanho de efeito real do PRP nos ensaios clínicos.

Poucos ensaios clínicos compararam o PRP com o placebo (soro fisiológico) até o momento. Alguns mostraram melhora significativa da dor e funcionalidade em relação ao soro fisiológico até 6 e 12 meses(11-13). No entanto, esses estudos apresentam falhas metodológicas importantes, incluindo a falta de cegamento apropriado, sugerindo que os benefícios podem ter sido superestimados(2), estatística inadequada e ausência de melhora no grupo placebo, o que contraria o bem documentado efeito placebo com infiltrações de soro fisiológico(14).

No Brasil, Dório et al(15) e Nunes-Tamashiro et al(16), em publicações do último ano, não encontraram superioridade do PRP na melhora de desfechos de dor ou funcionalidade na nossa população em 6 meses e 1 ano, respectivamente.

Segundo o entendimento da comissão que elaborou o presente parecer, o melhor ensaio clínico randomizado controlado já conduzido até o momento sobre o uso de PRP na osteoartrite de joelhos foi publicado em 2021 no JAMA por um dos grupos mais atuantes e reconhecido na área de pesquisa em osteoartrite. Nesse ensaio com 288 pacientes, Bennel et al(17) compararam o placebo de soro fisiológico intra-articular com PRP preparado com um kit comercial usado em vários países. Durante um ano de seguimento, esses autores não encontraram diferença na melhora da dor (desfecho primário) e nem em outros 32 desfechos clínicos analisados. Também não verificaram diferença no volume de cartilagem aferido por ressonância magnética entre os dois grupos. Em 2022, Lewis et al(18) também não encontraram benefício do PRP versus placebo de soro fisiológico em estágios precoces da OA de joelhos.

Revisões sistemáticas e metanálises recentes sobre a eficácia do PRP no tratamento da OA de joelhos incluíram em suas análises os ensaios clínicos randomizados já publicados(6, 9). Kanchanatawan et al(9) incluíram nove estudos que compararam o PRP ao AH ou ao placebo em pacientes com OA de joelhos. Foram encontrados resultados significativamente melhores com o PRP em algumas medidas clínicas, mas não em outras, quando comparados com o AH, mas não houve diferença quando comparados com o placebo. Um número maior de ECRs (n = 14) foi incluído na revisão sistemática de Shen et al(6), mas nenhum dos estudos foi considerado com baixo risco de viés. Revelou benefícios significativos do PRP para dor e função em 3, 6 e 12 meses após o tratamento em comparação com outras infiltrações intra-articulares. No entanto, o cegamento dos participantes, que é crucial para controlar o efeito placebo, foi considerada executada com sucesso apenas em cerca de metade dos estudos. É provável que efeitos relatados do PRP estejam superestimados. Novas revisões sistemáticas e metanálises do último ano publicadas em revistas científicas de boa qualidade também concluíram que apesar de alguns ensaios clínicos sugerirem o benefício do PRP na melhora da dor ou funcionalidade na osteoartrite de joelhos, suas limitações e problemas metodológicos são importantes, a ponto de não permitirem recomendação para o seu uso na prática clínica(19-21). Também não há benefício documentado para redução da progressão estrutural da doença(20).

3. O PRP é seguro para o tratamento da OA de joelhos?

Resposta: Sim.

Evidências:

Os eventos adversos foram leves e transitórios na maioria dos estudos. Não há descrição de eventos adversos graves relacionados. Os eventos adversos mais comuns são dor leve a moderada, edema e rigidez no joelho infiltrado após as injeções(2, 15, 17).

4. O PRP é eficaz para o tratamento da OA de quadril?

Resposta: Baseado nas evidências disponíveis até o momento, não.

Evidências:

Revisões sistemáticas e metanálises recente não sugerem benefício do PRP versus ácido hialurônico para a OA de quadril, sem eventos de segurança significantes relatados(22-24). Não encontramos ensaio clínico randomizado que comparou o PRP com placebo (soro fisiológico).

5. O que dizem as principais recomendações internacionais sobre o uso do PRP para o tratamento da OA de joelhos e quadris?

Resposta: Recomendação contra o uso na prática clínica.

Evidências:

- *American College of Rheumatology 2019(25)*: indicação fortemente contra para OA de joelhos e quadris pois “há preocupação com a heterogeneidade e a falta de padronização das preparações disponíveis de plasma rico em plaquetas, bem como das técnicas de utilização, dificultando a identificação exata do que está sendo infiltrado”.
- *Osteoarthritis Research Society International 2019(26)*: indicação fortemente contra para OA de joelhos e quadris pois “a evidência que embasa o uso desses tratamentos é de baixíssima qualidade e suas formulações ainda não foram padronizadas”.

- *American Academy of Orthopaedic Surgeons 2021(27)*: “o PRP pode reduzir a dor e melhorar a função em pacientes com osteoartrite sintomática do joelho”, com força de recomendação limitada (2 estrelas em 4) devido baixa qualidade da evidência.
- *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) 2019 (28)*: Não cita o uso do PRP
- *European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)*: Recentemente uma task force da EULAR publicou uma revisão sobre infiltrações intra-articulares (29) a qual salientou que os estudos sobre uso do PRP na osteoartrite de joelhos e quadris apresentam um tamanho de efeito clinicamente pouco significativo. Além disso os estudos são heterogêneos e, justamente nos de maior qualidade, os efeitos são menores ou inexistentes. Com base nessa revisão a EULAR publicou recomendações para infiltrações intra-articulares na qual o PRP não foi mencionado (30).

6. Parecer final da Comissão de Osteoartrite da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o uso do PRP para o tratamento da OA de joelho e quadril

Diante das evidências existentes até momento, a Comissão recomenda contra o uso do PRP para o tratamento sintomático da OA de joelho e quadril por ausência de evidência de eficácia de boa qualidade, apesar de considerado um tratamento seguro.

Autores:

Revisão da literatura e redação do parecer: Murillo Dório – membro da Comissão da Osteoartrite da Sociedade Brasileira de Reumatologia

Revisão geral: Ricardo Fuller – coordenador da Comissão da Osteoartrite da Sociedade Brasileira de Reumatologia

Aprovação do parecer: Comissão de Osteoartrite da Sociedade Brasileira de Reumatologia

Referências:

1. Demange MK, Sisto M, Rodeo S. Future trends for unicompartmental arthritis of the knee: injectables & stem cells. *Clin Sports Med.* 2014;33(1):161-74.
2. Bennell KL, Hunter DJ, Paterson KL. Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(5):24.
3. Zhu Y, Yuan M, Meng HY, Wang AY, Guo QY, Wang Y, et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21(11):1627-37.
4. Sundman EA, Cole BJ, Karas V, Della Valle C, Tetreault MW, Mohammed HO, et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2014;42(1):35-41.
5. RESOLUÇÃO CFM nº 2.128/2015. Publicado no D.O.U. de 29 de out. de 2015, Seção I, p. 236. [Available from: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2015/2128_2015.pdf.
6. 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. *J Orthop Surg Res.* 2017;12(1):16.
7. Knop E, Paula LE, Fuller R. Platelet-rich plasma for osteoarthritis treatment. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016;56(2):152-64.
8. Zhang HF, Wang CG, Li H, Huang YT, Li ZJ. Intra-articular platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:445-53.
9. Kanchanatawan W, Arirachakaran A, Chaijenkij K, Prasathaporn N, Boonard M, Piyapittayanun P, et al. Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(5):1665-77.
10. Di Y, Han C, Zhao L, Ren Y. Is local platelet-rich plasma injection clinically superior to hyaluronic acid for treatment of knee osteoarthritis? A systematic review of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):128.
11. Smith PA. Intra-articular Autologous Conditioned Plasma Injections Provide Safe and Efficacious Treatment for Knee Osteoarthritis: An FDA-Sanctioned, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Sports Med.* 2016;44(4):884-91.
12. Görmeli G, Görmeli CA, Ataoglu B, Çolak C, Aslantürk O, Ertem K. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(3):958-65.
13. 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(2):356-64.
14. Bannuru RR, McAlindon TE, Sullivan MC, Wong JB, Kent DM, Schmid CH. Effectiveness and Implications of Alternative Placebo Treatments: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Osteoarthritis Trials. *Ann Intern Med.* 2015;163(5):365-72.

15. Dório M, Pereira RMR, Luz AGB, Deveza LA, de Oliveira RM, Fuller R. Efficacy of platelet-rich plasma and plasma for symptomatic treatment of knee osteoarthritis: a double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):822.
16. Nunes-Tamashiro JC, Natour J, Ramuth FM, Toffolo SR, Mendes JG, Rosenfeld A, et al. Intra-articular injection with platelet-rich plasma compared to triamcinolone hexacetonide or saline solution in knee osteoarthritis: A double blinded randomized controlled trial with one year follow-up. *Clin Rehabil.* 2022;36(7):900-15.
17. Bennell KL, Paterson KL, Metcalf BR, Duong V, Eyles J, Kasza J, et al. Effect of Intra-articular Platelet-Rich Plasma vs Placebo Injection on Pain and Medial Tibial Cartilage Volume in Patients With Knee Osteoarthritis: The RESTORE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(20):2021-30.
18. Lewis E, Merghani K, Robertson I, Mulford J, Prentice B, Mathew R, et al. The effectiveness of leucocyte-poor platelet-rich plasma injections on symptomatic early osteoarthritis of the knee: the PEAK randomized controlled trial. *Bone Joint J.* 2022;104-B(6):663-71.
19. Costa LAV, Lenza M, Irrgang JJ, Fu FH, Ferretti M. How Does Platelet-Rich Plasma Compare Clinically to Other Therapies in the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2022:3635465211062243.
20. Sax OC, Chen Z, Mont MA, Delanois RE. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms and Structural Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2022.
21. Delanois RE, Sax OC, Chen Z, Cohen JM, Callahan DM, Mont MA. Biologic Therapies for the Treatment of Knee Osteoarthritis: An Updated Systematic Review. *J Arthroplasty.* 2022.
22. Gazendam A, Ekhtiari S, Bozzo A, Phillips M, Bhandari M. Intra-articular saline injection is as effective as corticosteroids, platelet-rich plasma and hyaluronic acid for hip osteoarthritis pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2021;55(5):256-61.
23. Berney M, McCarroll P, Glynn L, Lenehan B. Platelet-rich plasma injections for hip osteoarthritis: a review of the evidence. *Ir J Med Sci.* 2021;190(3):1021-5.
24. Medina-Porqueres I, Ortega-Castillo M, Muriel-Garcia A. Effectiveness of platelet-rich plasma in the management of hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(1):53-64.
25. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(2):149-62.
26. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019.
27. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2022;30(9):e721-e9.

28. Bruyere O, Honvoa G, Veronesec N, Nigel K, Ardend NK, Brancof J, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) *Sem Arthritis Rheum.* 2019; 49(3): 337-350.

29. Rodriguez-García SC, Castellanos-Moreira R, Uson J, et al. Efficacy and safety of intra-articular therapies in rheumatic and musculoskeletal diseases: an overview of systematic reviews. *RMD Open* 2021;7:e001658.

30. Uson J, Rodriguez-García SC, Castellanos-Moreira R, O'Neill TW, I Doherty M, Boesen M, et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1299–1305.