



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Efetividade do plasma rico em plaquetas no tratamento da dor em osteoartrite de joelho: estudo comparativo randômico e duplo-cego



Babita Ghai^a, Vasudha Gupta^b, Ashish Jain^c, Nitika Goel^{a,*}, Devender Chouhan^e
e Yatinder Kumar Batra^d

^a Post Graduate Institute of Medical education and Research, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Chandigarh, Índia

^b All India Institute of Medical Sciences, Department of Anaesthesiology, Pain Medicine and Critical Care, Nova Deli, Índia

^c Institute of Medical Education and Research, Department of Transfusion Medicine, Chandigarh, Índia

^d Max Hospital, Department of Anaesthesia, Mohali, Índia

^e Post Graduate Institute of Medical Education and Research, Department of Orthopaedics, Chandigarh, Índia

Recebido em 20 de janeiro de 2019; aceito em 9 de junho de 2019

Disponível na Internet em 28 de outubro de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Osteoartrite
de joelho;
Plasma rico
em plaquetas;
Escore WOMAC

Resumo

Justificativa e objetivos: Injeções intra-articulares de plasma rico em plaquetas têm sido usadas com sucesso para tratar os sintomas da osteoartrite de joelho em pacientes jovens. Porém, na maioria desses estudos, os joelhos de controle e teste estavam presentes em diferentes pacientes, o que incorporou uma grande quantidade de viés aos resultados. Portanto, o projeto do presente estudo incluiu pacientes com osteoartrite em ambos os joelhos, com a administração de plasma rico em plaquetas em um dos joelhos e de solução salina normal no outro joelho do mesmo paciente.

Métodos: 20 pacientes, de ambos os sexos, com idades entre 30-65 anos e portadores de osteoartrite bilateral de joelho (classificação ASA I e II) foram incluídos no estudo. Os pacientes foram randomizados para receber plasma rico em plaquetas e solução salina normal em um dos dois joelhos. O desfecho primário foram os escores VAS e WOMAC seis meses após o procedimento. O desfecho secundário incluiu alterações na rigidez articular, função física e qualquer efeito adverso observado durante o curso do estudo.

Resultados: O escore VAS basal para o joelho que recebeu plasma rico em plaquetas foi $8,4 \pm 0,88$ e melhorou significativamente para $4,85 \pm 2,48$ ($p < 0,001$) após seis meses, comparado ao joelho que recebeu solução salina normal ($p = 0,017$). A intensidade da dor avaliada com o WOMAC também melhorou de $14,5 \pm 1,3$ na fase basal para $7,00 \pm 4,24$ após seis meses ($p < 0,001$) nos joelhos que receberam plasma rico em plaquetas, enquanto nenhuma mudança significativa ocorreu nos joelhos que receberam solução salina normal.

* Autor para correspondência.

E-mail: nitikagoel7@gmail.com (N. Goel).

entre a fase basal e após seis meses ($10,2 \pm 1,2$ a $10,05 \pm 1,23$). Além disso, houve uma diminuição significativa da rigidez e melhora da atividade física nos joelhos que receberam plasma rico em plaquetas, comparados aos joelhos que receberam salina normal.

Conclusão: O presente estudo identificou uma diminuição significativa da dor e da rigidez e uma melhora das funções físicas da articulação do joelho com a injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas, comparada à solução salina normal.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Osteoarthritis knee;
Platelet rich plasma;
WOMAC score

Effectiveness of platelet rich plasma in pain management of osteoarthritis knee: double blind, randomized comparative study

Abstract

Background: Intra-articular injections of platelet-rich plasma to treat symptoms of knee osteoarthritis have been successfully used in young patients. However in most of these studies the control and test knees were present in different patients thus incorporating a large amount of bias in the results. Therefore, the present study was designed in which patients with bilateral osteoarthritis knee were included and platelet-rich plasma was administered in one knee and normal saline in another knee of same patient.

Methods: 20 patients aged 30-65 years with bilateral osteoarthritis knees (ASA class I and II) of either gender were included in the study. Patients were randomized to receive platelet-rich plasma and normal saline in one of the two knees. The primary outcome was VAS and WOMAC score at 6 months after procedure. The secondary outcome included changes in joint stiffness, physical function, any adverse effects noted during the course of study.

Results: The baseline VAS score in platelet-rich plasma knee was 8.4 ± 0.88 which improved significantly to 4.85 ± 2.48 ($p < 0.001$) at 6 months as compared to normal saline knee ($p = 0.017$). The WOMAC pain score also improved from baseline (14.5 ± 1.3) to over 6 month 7.00 ± 4.24 ($p < 0.001$) in platelet-rich plasma knee while in the normal saline knee, no significant change occurred from baseline to six months (10.2 ± 1.2 to 10.05 ± 1.23). There was also significant decrease in stiffness and improvement of physical activity in the platelet-rich plasma knee as compared to normal saline knee.

Conclusion: The present study showed significant decrease in pain and stiffness and improvement of physical functions of knee joint with intra-articular platelet-rich plasma injection as compared to normal saline.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A osteoartrite (OA) é o distúrbio articular crônico mais comum e afeta negativamente a qualidade de vida e o estado funcional.¹ A quantidade de pessoas afetadas com OA sintomática de joelhos provavelmente crescerá com o aumento da taxa de obesidade na população em geral.² Vários métodos são usados para aliviar a dor dos pacientes com OA de joelho, inclusive medicamentos e suplementos (AINEs, glucosamina e sulfato de condritina), injeções intra-articulares (glicocorticoides, ácido hialurônico), agentes físicos (aparelhos, sapatos e palmilhas, terapia com exercícios, aplicação de frio e calor etc.) e intervenção cirúrgica.³⁻⁵ Como a osteoartrite altera o metabolismo normal e diminui o anabolismo das articulações, sabe-se que a administração de plasma rico em plaquetas (PRP) com grande quantidade de fatores de crescimento, tais como fatores de crescimento de hepatócitos (*Hepatocyte Growth Factors* – HGF), fator

de crescimento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor* – VEGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (*Platelet Derived Growth Factor* – PDGF) e fator de transformação do crescimento (*Transforming Growth Factor* – TGF) altera a fisiologia da OA.⁶

Nos últimos anos, vários estudos encontraram resultados positivos para o PRP em osteoartrite inicial de joelho.¹ Porém, a maioria desses estudos apresentou um grau de viés moderado a alto em seus resultados. Portanto, planejamos fazer este estudo que incluiu pacientes com OA de joelho bilateral (Graus 1 e 2), nos quais o PRP foi administrado em um joelho e solução salina normal no outro joelho do mesmo paciente. O mesmo paciente serviu como teste e controle. Esperava-se que tal estudo anulasse um grande número de fatores de confusão, mantivesse as mesmas características da linha de base quanto a IMC, altura, peso, estado físico ASA e, portanto, eliminasse a chance de viés de seleção e viés de observação nos resultados.

Metodologia

Este foi um estudo comparativo unicêntrico, randômico e duplo cego feito em um dos centros de atendimento terciário. O estudo foi feito de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque. Obtivemos a aprovação do Comitê de Ética do instituto e os termos de consentimento livre e esclarecido foram assinados por todos os participantes. Os pacientes foram recrutados na clínica de dor após serem encaminhados pela clínica OPD ortopédica (Pgimer, Chandigarh).

Critérios de inclusão e exclusão

Os pacientes entre 30–65 anos, OA de joelho bilateral (ASA I e II), de ambos os sexos, com história de dor ou inchaço no joelho > 4 meses e aqueles com achados de alterações degenerativas da articulação em testes de imagem (radiografia ou tomografia) sem deformidade significativa (diagnosticada pela classificação KLGrau 1 e 2) foram incluídos no estudo.

Os pacientes com história de diabetes melito, em uso de imunossupressores, distúrbios vasculares do colágeno, câncer ou doenças malignas e aqueles com infecção/ferida ativa no joelho foram excluídos. Também excluímos os pacientes com distúrbios autoimunes e plaquetários e aqueles em tratamento com medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários 10 dias antes da injeção ou uso de AINEs dois dias antes da injeção ou história de injeção de corticosteroide na articulação do joelho nos últimos três meses ou uso de corticosteroides sistêmicos duas semanas antes da injeção de PRP. Além disso, os pacientes com *genu valgum/varum* superior a 20 graus e os casos positivos para vírus da imunodeficiência humana/hepatite B/hepatite C e diagnóstico laboratorial de vírus transmissor de doença venérea foram excluídos.

Randomização e ceguidade dos pacientes

Os joelhos dos pacientes foram alocados randomicamente em dois grupos, mediante o uso de uma tabela de números aleatórios gerados por computador. Os números aleatórios foram mantidos em envelopes opacos, numerados sequencialmente e cada envelope foi aberto imediatamente antes do início do procedimento. Os joelhos foram designados para um dos dois grupos: o joelho que recebeu 8 mL de plasma rico em plaquetas foi denominado Grupo PRP e o joelho que recebeu 8 mL de solução salina normal foi denominado Grupo SN (controle).

Houve um intervalo de 30 minutos entre as injeções nos dois joelhos. Um dos pesquisadores aplicou todas as injeções nos joelhos. O paciente e os pesquisadores que coletaram os dados desconheciam o tratamento recebido por cada joelho.

Procedimento intervencionista

O paciente foi posicionado em decúbito dorsal e, sob condições assépticas e auxílio do ultrassom, 8 mL de solução salina normal ou concentrado de plaquetas foram injetados na bolsa suprapatelar, via abordagem superolateral com uma agulha de calibre 18G. No joelho que recebeu PRP, 2 mL de CaCl_2 (M/40) foram injetados e, no outro joelho, placebo foi injetado. Os joelhos foram imobilizados por 10 minutos após a injeção. Os dados coletados por um observador

independente de cada joelho incluíram os escores iniciais da VAS (*Visual Analog Scale*) e do WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* – WOMAC).

Cointervenções e medicamentos pós-intervenção

O paciente permaneceu em decúbito dorsal por duas horas e monitorado para frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), saturação de oxigênio (SpO_2) e quaisquer eventos adversos. Todos os participantes recebiam tratamento conservador (medicamentos adjuvantes: AINEs e/ou um programa de exercícios terapêuticos) antes de ingressar no estudo e foram instruídos a interromper todos os medicamentos para dor dois dias antes da injeção e subsequentemente. Os participantes que apresentaram melhoria substancial com a intervenção do estudo reduziram ou interromperam seus medicamentos; para os outros pacientes, as dosagens foram aumentadas ou continuadas nas mesmas dosagens. Acetaminofeno (500 mg) foi recomendado como analgesia de resgate de primeira linha e tramadol oral como analgesia de resgate de segunda linha, caso necessário. Os exercícios e o comparecimento ao trabalho permaneceram. Não foram oferecidos outros tratamentos adicionais, como fisioterapia (terapia ultrassônica, diatermia por micro-ondas, calor úmido) ou outras intervenções além da intervenção instituída pelo estudo.

Desfechos primários e secundários

Definimos a abordagem como “eficaz” quando o alívio da dor foi $\geq 50\%$ aos valores de referência (linha de base). O desfecho primário do estudo foi a alteração percentual no escore VAS seis meses após o procedimento. Os desfechos secundários incluíram alterações nos escores WOMAC, rigidez articular, função física e quaisquer efeitos adversos observados durante o curso do estudo. A natureza, o tempo de início, a duração, a gravidade e a relação do efeito adverso ao tratamento foram registrados em cada consulta.

Acompanhamento

Os pacientes foram avaliados no dia da injeção e após duas semanas, um mês e meio, três meses e seis meses por um observador em caráter cego que avaliou a intensidade da dor com VAS e WOMAC. Qualquer evento adverso relatado pelo paciente durante o estudo foi registrado em cada consulta de avaliação.

Preparação do PRP

Fornecido pelo Departamento de Medicina Transfusional (Pgimer, Chandigarh), o plasma rico em plaquetas necessário para a injeção foi preparado no dia do procedimento intervencionista. Cerca de 50–60 mL de sangue foram coletados da veia antecubital do paciente, com precauções assépticas para evitar irritações e traumas às plaquetas que se encontram em repouso. O sangue foi coletado em uma bolsa de sangue (Terumo Penpol Ltd., Thiruvanthapuram, Kerala, Índia) com citrato fosfato dextrose adenina-1 (CPDA-1) como solução conservante anticoagulante. Essas bolsas de sangue continham 49 mL de anticoagulante e também uma bolsa satélite vazia conectada à bolsa principal por um selador

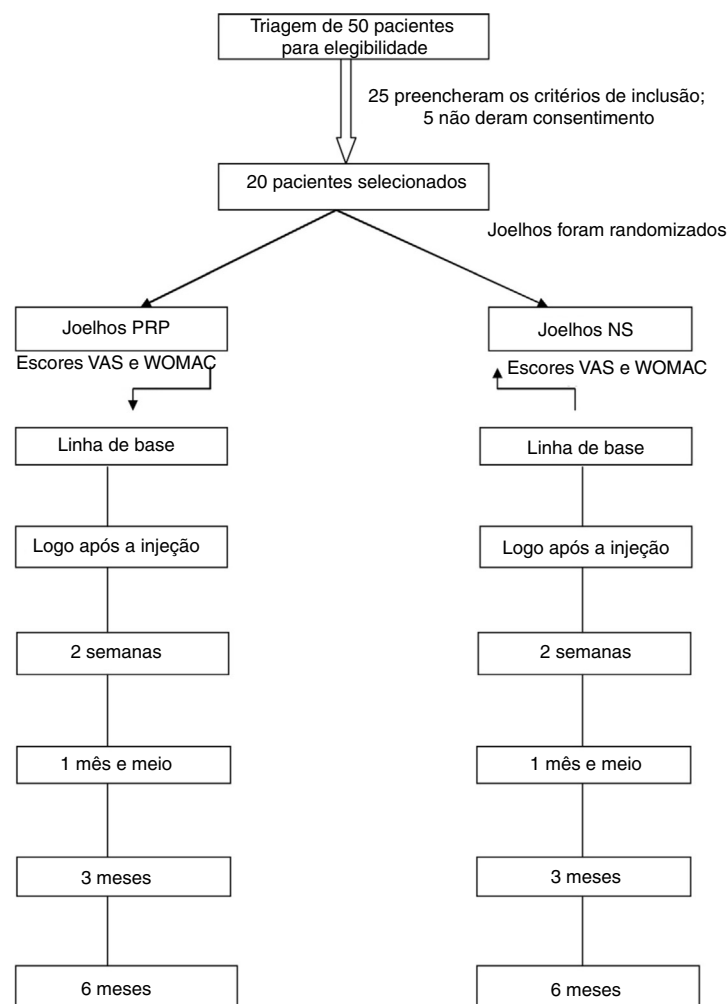


Figura 1 Fluxograma dos pacientes deste estudo (sem perdas no acompanhamento).

interno. Antes de coletar o sangue do paciente, 40 mL de CDPA-1 foram desviados da bolsa principal para a bolsa satélite e o tubo de conexão foi selado com um selador de tubo portátil (Terumo Penpol Ltd., Thiruvanthapuram, Kerala, Índia). Assim, a bolsa principal na qual o sangue do paciente foi coletado continha 9 mL de CDPA-1, o suficiente para fornecer anticoagulação para 50–60 mL de sangue do paciente. O sangue total foi então transferido da bolsa de sangue para tubos estéreis (Tarsons, Índia), com um conjunto de transfusão de sangue, dentro de um gabinete de biossegurança, classe IIA (Bioair Safe flow 1.2, Euroclone, Siziano, Itália). Esses tubos foram então centrifugados por 15 minutos a 1.300 rpm em uma centrífuga de bancada. O sangue total foi separado em plasma rico em plaquetas (PRP) e glóbulos vermelhos residuais (hemácias) com o revestimento Buffy. Os tubos foram então novamente colocados dentro do gabinete de biossegurança. O PRP foi pipetado e transferido para outro tubo estéril e novamente submetido a uma segunda centrifugação por 5 minutos a 2.200 rpm em uma centrífuga de bancada. Subsequentemente, o plasma pobre em plaquetas sobrenadante foi pipetado dentro do gabinete de biossegurança para outro tubo, de modo a deixar 8–10 mL juntamente com o sedimento de plaquetas no

fundo. O sedimento de plaquetas foi então ressuspensão no plasma remanescente como o PRP final e recolhido em uma seringa estéril; 1 mL de cloreto de cálcio (CaCl_2) (M/40) para cada 4 mL de PRP final também foi recolhido em uma seringa separada para a injeção com o PRP final. A contagem de plaquetas do sangue periférico do paciente e do PRP final também foi feita com um analisador automático de hematologia (Orion 60, Ocean Medical Technologies, Nova Délhi, Índia). A contagem média de plaquetas alcançada pelo nosso método foi de $310,14 \times 10^3/\text{mL}$, e a quantidade média de plaquetas injetadas por joelho foi de $238,56 \times 10^7$. O produto é do tipo 4 B, conforme a classificação de Mishra.⁷

Análise estatística

Os dados foram expressos em média $\pm$ DP. O teste Z de Kolmogorov-Smirnov foi usado para a análise dos dados quanto à normalidade. Os dados demográficos foram analisados com o teste *t* de Student ou o teste qui-quadrado. Os dados categóricos, inclusive o desfecho primário, foram analisados com o teste qui-quadrado. A análise de variância de medidas repetidas bidirecionais foi feita para analisar os escores VAS e WOMAC ao longo do tempo. Para

Tabela 1 Características demográficas da população avaliada

Idade (anos)	49,8 ± 9,42
Gênero (%)	75% mulheres; 25% homens
Peso (kg)	67 ± 9,56
ASA	80% ASA I; 20% ASA 2
Hemoglobina (g.dL ⁻¹)	11,5 ± 1,26
Plaquetas (×10 ⁹ .L ⁻¹)	227,25 ± 9,40
Leucócitos totais (.L ⁻¹)	5.130 ± 939

Valores expressos em média ± desvio-padrão ou porcentagem.

isso, os dados foram testados quanto à normalidade, homogeneidade e igualdade de covariância com o teste Z de Kolmogorov-Smirnov, o teste de Levene e o teste de Box, respectivamente. A suposição de esfericidade foi testada com o teste de Mauchly. Caso o teste de Mauchly fosse significativo, indicasse violação da suposição de esfericidade, o teste de Greenhouse-Geisser seria usado com ajuste para tempo × fator, tempo × interação de grupo e entre os efeitos apresentados pelos participantes na VAS e WOMAC. Em caso de significância, a análise do acompanhamento foi feita com correção de Bonferroni para múltiplas comparações. O programa estatístico SPSS versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) foi usado para a análise; um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Cálculo do tamanho da amostra

A estimativa do tamanho de nossa amostra para o estudo teve como base um poder estatístico de 80%, erro alfa de 0,05 e expectativa mínima de uma redução de 50% no escore VAS do grupo de tratamento (diferença do desvio padrão = 2,5). Com o uso desses parâmetros, aproximadamente 10 pacientes por grupo eram necessários.

Resultados

Foram triados para os critérios de elegibilidade 40 pacientes (fig. 1); 25 pacientes preencheram os critérios de inclusão, dos quais cinco não assinaram o termo de consentimento para o procedimento. Portanto, 20 pacientes com osteoartrite inicial em ambos os joelhos foram selecionados com base nos critérios de inclusão pré-definidos após assinar os termos de consentimento. As características demográficas da população estudada são apresentadas na tabela 1.

Parâmetros de dor nos scores VAS e WOMAC

A análise entre os joelhos revelou que os escores VAS e WOMAC para dor foram significativamente mais baixos no joelho do Grupo PRP do que no joelho do Grupo SN nos diferentes intervalos de tempo, exceto na linha de base (tabela 2). A análise intragrupo durante o acompanhamento também revelou uma redução significativa nos escores VAS e WOMAC em todos os intervalos de tempo, comparada aos valores na linha de base do Grupo PRP (figs. 2 e 3). Os resultados da análise de variância de medidas repetidas revelaram interação entre tempo × fator ($p < 0,001$ para ambos VAS e WOMAC) e tempo × grupo ($p < 0,001$ para VAS e $p < 0,001$ para WOMAC).

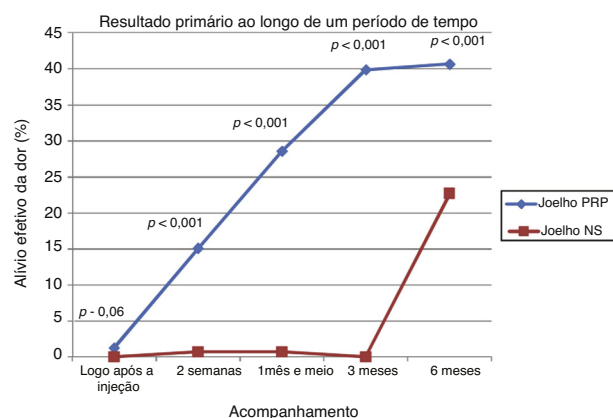


Figura 2 Alteração percentual no escore VAS em relação à linha de base. VAS, Visual.

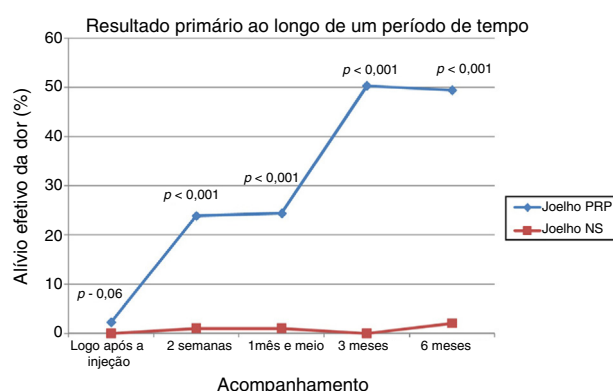


Figura 3 Alteração percentual no escore WOMAC (dor) em relação à linha de base.

0,001 para WOMAC). O efeito entre os joelhos também foi significativo ($p = 0,001$ para VAS e $p = 0,001$ para WOMAC).

Análise das tendências de rigidez em geral

O escore WOMAC para rigidez foi analisado em dois aspectos (rigidez matinal e diurna). Cada aspecto recebeu uma pontuação entre 0 e 4 e o valor de cada aspecto foi somado. O resultado foi apresentado como escore geral de 8. A análise entre os grupos revelou uma redução significativa na rigidez do joelho que recebeu PRP comparado ao joelho que recebeu SN nos diferentes intervalos de tempo, exceto na linha de base (tabela 2 e fig. 4). Os resultados da análise de variância de medidas repetidas revelaram tempo × fator ($p < 0,001$ para rigidez geral).

Análise das tendências de atividade física em geral

O escore WOMAC para dificuldade na atividade física diária foi analisado em seis aspectos (descer escada, subir escada, levantar da cadeira, ficar em pé, inclinar-se para o chão e caminhar em superfície plana). Cada aspecto recebeu uma pontuação entre 0 e 4 e o valor de cada aspecto foi somado. O resultado foi apresentado como escore geral de 24. A análise intergrupos revelou uma diminuição significativa na rigidez do joelho que recebeu PRP comparado ao joelho

Tabela 2 Escores VAS e WOMAC em diferentes intervalos de tempo

Grupo tratado	Acompanhamento	VAS	WOMAC (Total)	WOMAC (Dor)	WOMAC (Rigidez)	WOMAC (Atividade física diária)
Grupo PRP	Linha de base	8,40 ± 0,883	37,5 ± 3	14,15 ± 1,3	5,5 ± 0,8	17,7 ± 1,34
	Logo após injeção	8,30 ± 0,979	36,9 ± 3,1	13,75 ± 1,2	5,5 ± 0,9	17,7 ± 1,34
		$p = 0,157$	$p = 0,008$	$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$
	2 semanas	7,10 ± 1,4	27,75 ± 27,75	10,65 ± 1,72	4,2 ± 0,6	12,9 ± 2,2
		$p = 0,005$	$p < 0,001$	$p = 0,005$	$p = 0,00$	$p = 0,00$
	1 mês e meio	5,95 ± 1,8	27,75 ± 4,75	10,60 ± 1,6	4,2 ± 0,8	12,9 ± 2,2
		$p = 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,005$	$p = 0,00$	$p = 0,00$
Grupo SN	3 meses	5,0 ± 2,3	18,0 ± 9,6	6,9 ± 3,68	2,7 ± 1,5	8,4 ± 4,5
		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,00$	$p = 0,00$
	6 meses	4,85 ± 2,48	18,1 ± 11	7 ± 4,24	2,7 ± 1,5	8,4 ± 5,3
		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,00$	$p = 0,00$
	Linha de base	7,15 ± 0,93	26,65 ± 2,9	10,2 ± 1,2	4,1 ± 0,45	12,3 ± 1,34
	Logo após injeção	7,2 ± 0,95	26,65 ± 2,9	10,25 ± 1,11	4,1 ± 0,45	12,3 ± 1,34
		$p = 0,317$	$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$
	2 semanas	7,15 ± 0,93	26,75 ± 2,9	10,35 ± 1,13	4,1 ± 0,45	12,3 ± 1,34
		$p = 1,00$	$p = 0,157$	$p = 0,157$	$p = 1,00$	$p = 1,00$
	1 mês e meio	7,15 ± 0,93	26,75 ± 2,9	10,35 ± 1,11	4,1 ± 0,45	12,3 ± 1,34
		$p = 1,00$	$p = 0,157$	$p = 0,157$	$p = 1,00$	$p = 1,00$
	3 meses	7,15 ± 0,93	26,65 ± 2,9	10,35 ± 1,11	4,1 ± 0,45	12,3 ± 1,34
		$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$	$p = 1,00$
	6 meses	5,7 ± 2,9	26,45 ± 2,9	10,05 ± 1,23	4,1 ± 0,45	12,3 ± 1,34
		$p = 0,017$	$p = 0,046$	$p = 0,046$	$p = 1,00$	$p = 1,00$

Valores expressos em média ± desvio-padrão.

VAS, Visual Analogue Scale; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

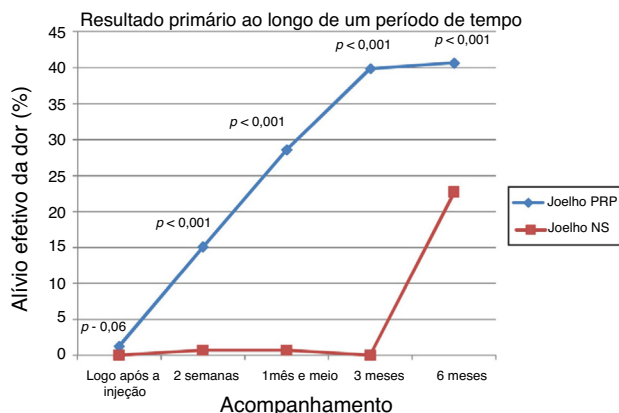


Figura 4 Alteração percentual no WOMAC (rigidez) em relação à linha de base. WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

que recebeu SN nos diferentes intervalos de tempo, exceto na linha de base (tabela 2 e fig. 4). Os resultados da análise de variância de medidas repetidas revelaram tempo × fator ($p < 0,001$ para atividades físicas diárias) (fig. 5).

Análise da mudança de tendência no escore total do WOMAC

Os escores para cada aspecto foram somados e o resultado foi apresentado como escore total WOMAC de 52

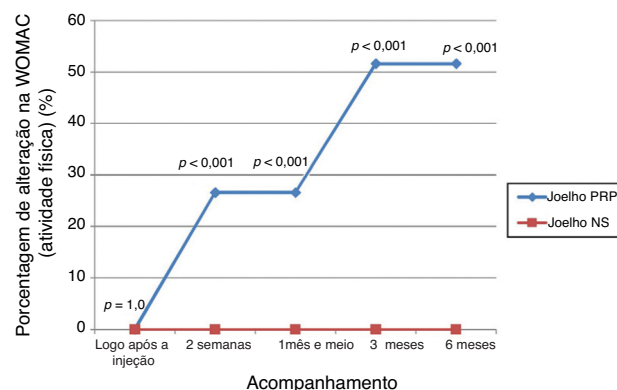


Figura 5 Alteração percentual no WOMAC (atividade física) em relação à linha de base.

(tabela 2). No Grupo PRP houve redução gradual do escore total WOMAC, variou de 1% (imediatamente após a injeção) a 25% na segunda semana e persistiu por até um mês e meio. Houve uma melhoria adicional no terceiro e no sexto mês de aproximadamente 51%. No Grupo SN houve uma redução de 30% no escore total no fim do sexto mês (fig. 6).

Índice de satisfação

Para o joelho que recebeu PRP, 70% ficaram satisfeitos com o tratamento, 10% ficaram parcialmente satisfeitos e 20% não ficaram satisfeitos. Já para o joelho que recebeu SN,

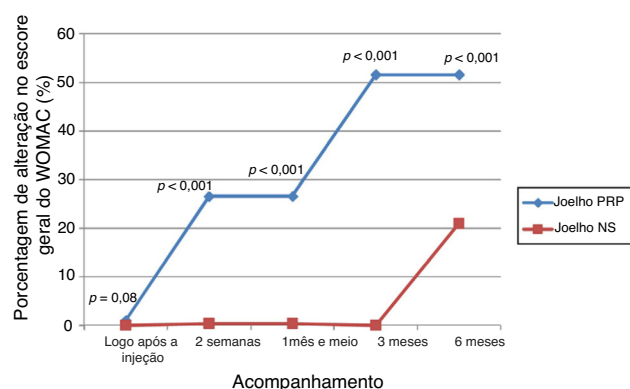


Figura 6 Alteração percentual no escore geral do WOMAC em relação à linha de base.

apenas 10% ficaram satisfeitos e 90% insatisfeitos ($p = 0,001$) (tabela 3).

Complicações

No Grupo PRP, um paciente desenvolveu grave inflamação, inchaço e rigidez do joelho imediatamente após a injeção, o que persistiu por duas semanas, após as quais a dor e a rigidez melhoraram. Nenhum efeito adverso significativo foi observado no Grupo SN.

Discussão

Este é um estudo randômico, duplo-cego e controlado, no qual o mesmo paciente serviu como teste e controle. Selecionamos pacientes com osteoartrite inicial em ambos os joelhos, nos quais injetamos PRP em um joelho e solução salina normal no outro joelho, serviram como controle fisiológico. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo do tipo no qual o mesmo paciente foi usado como grupo controle e também como grupo de estudo. Isso elimina muitas variáveis de confusão relacionadas à percepção individual do paciente.

Nosso estudo mostrou redução do escore médio de dor duas semanas após a injeção de PRP no joelho. O alívio da dor foi de 24% e 50% na segunda semana e no terceiro mês, respectivamente. No joelho que recebeu SN, nenhuma

melhoria da dor foi observada na escala VAS na segunda semana, em um mês e meio e em três meses. No sexto mês, a redução da dor no joelho PRP foi de 49%, em comparação com apenas 21% de redução no joelho NS.

A injeção intra-articular de PRP autólogo tem sido considerada como uma das opções de tratamento em joelho com OA. A maioria dos estudos sobre injeção autóloga de PRP tem se concentrado na redução da dor e na melhoria da qualidade de vida. Patel et al. fizeram um ensaio clínico randômico com 78 pacientes com OA de joelho.⁸ Os pacientes foram divididos aleatoriamente em três grupos. O 1º grupo recebeu uma injeção única de PRP, o 2º recebeu duas injeções de PRP com três semanas de intervalo e o 3º recebeu uma única injeção de SN. Os desfechos clínicos foram avaliados com o questionário WOMAC. Uma melhoria estatisticamente significativa foi observada em todos os parâmetros do WOMAC no 1º e 2º grupos entre a segunda e terceira semanas e durou até o fim do acompanhamento de seis meses. No grupo SN, o escore médio do WOMAC foi inferior ao da linha de base até o fim do acompanhamento. O estudo também mostrou escores VAS semelhantes nos pacientes que receberam uma ou mais injeções de PRP. Portanto, usamos apenas injeção única de PRP nos joelhos tratados.

Sampson et al., em um estudo-piloto com 13 pacientes, também relataram melhoria da dor e da atividade física diária com injeção intra-articular de PRP, usou-se para avaliação o escore KOOS (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Scores*). Seu estudo não tinha um grupo controle.⁹

Wang et al. também relataram melhoria com o PRP intra-articular nos escores VAS, SF-36, WOMAC e índice de Lequesne. O estudo também não tinha um grupo controle.¹⁰ Filardo et al. relataram efeitos positivos nos escores IKDC e VAS no fim do estudo com acompanhamento de dois anos.⁴ O estudo também não tinha um grupo controle.

O PRP também foi comparado com outras modalidades de tratamento, como AH e TENS. Sanchez et al. fizeram um estudo de coorte retrospectivo, compararam PRGF intra-articular e AH e relataram melhoria mais acentuada da dor e da qualidade de vida com a injeção de PRGF.¹¹ Porém, seu estudo não foi randômico e faltou-lhe a ceguidade dos grupos controle.

Kon et al. compararam a injeção intra-articular de PRP com ácido hialurônico (AH) de baixo e alto peso molecular.¹²

Tabela 3 Comparação do índice de satisfação do paciente com o tratamento recebido

n = 20			Grupos	
			PRP	SN
Satisfação	Insatisfeito	Contagem	4	18
		% intragrupo	20%	90%
	Parcialmente satisfeito	Contagem	2	0
		% intragrupo	10%	0%
	Satisfeito	Contagem	14	12
		% intragrupo	70%	10%
Total	Contagem		20	20
	% intragrupo		100%	100%

Valores expressos em números absolutos ou porcentagem.

A avaliação foi feita com os escores IKDC e VAS. Os autores encontraram melhores resultados com a injeção de PRP comparada ao AH. No entanto, seu estudo não conseguiu usar um método randômico e duplo-cego. Nossa técnica de preparação do PRP foi padronizada pelo nosso Departamento de Medicina Transfusional e nenhum filtro comercial foi usado. Conseguimos obter uma concentração padronizada de plaquetas sem leucócitos para todos os casos que, segundo a classificação de Mishra,⁷ eram do Tipo 4B. O número de plaquetas injetadas em nossa série foi em média de 2,5 bilhões, comparado aos 6,5 milhões usados por Kon et al.¹² era quase 400 vezes maior.

Raeissadat et al. avaliaram questionários WOMAC e SF-36 nos grupos PRP e AH. Os autores encontraram melhores resultados com PRP aos 12 meses de acompanhamento.¹³ Angoorani et al. fizeram um estudo comparativo entre PRP intra-articular e TENS mais exercício com 54 pacientes. Embora reduções significativas tenham sido encontradas nos escores VAS nos dois grupos até o fim do estudo, o tempo médio do Grupo PRP até sentir dor intolerável no joelho durante a caminhada em esteira aumentou significativamente em relação à linha de base.¹⁴ Jubert et al. testaram a eficácia da injeção intra-articular de PRP em joelho com OA em estágio avançado (Grau KL 3 e 4) e não relataram resultados estatisticamente significativos com o PRP comparada à injeção intra-articular de corticosteroide.¹⁵

A literatura contém muitas revisões sistêmicas e meta-análises que descrevem a eficácia aprimorada do PRP em comparação ao ácido hialurônico, corticosteroides e solução salina normal.¹⁶⁻²⁰ A maioria dos ensaios clínicos randômicos incluídos nessas revisões sistêmicas apresentou um grau de viés moderado a alto. Nosso estudo também demonstrou resultados semelhantes, mas como o paciente atuou como estudo e controle, as variáveis de confusão relacionadas ao paciente foram removidas. Contudo, nosso estudo deve ser lido à luz de poucas limitações que podem ser vistas como benefício para os pesquisadores que planejam estudos semelhantes. Em nosso estudo, o mesmo paciente recebeu tratamento diferente nos dois joelhos, o que tornou o procedimento complicado. Embora pudéssemos avaliar a dor e a rigidez com o WOMAC separadamente para cada joelho, a avaliação da atividade física de cada joelho separadamente pode ter sido afetada pela patologia no outro joelho. Além disso, a duração de nosso acompanhamento foi de seis meses, o que não é suficiente para avaliar adequadamente uma condição crônica como a OA de joelho. Avaliamos apenas os parâmetros clínicos com o sistema de pontuação WOMAC e VAS. Nenhum acompanhamento radiográfico foi feito. Nosso estudo incluiu apenas joelhos com OA em estágio inicial (Grau KL 1 e 2). Portanto, os resultados não podem ser aplicáveis aos Graus KL 3 e 4.

O presente estudo mostrou melhoria significativa da dor, rigidez e funções físicas da articulação do joelho com injeção intra-articular de PRP comparada à SN. A maior força do nosso estudo é que o mesmo paciente serviu como controle e também como tratamento. Embora um paciente tenha desenvolvido dor e inchaço inflamatório após a injeção de PRP, é difícil determinar a relação exata entre a ocorrência de complicações e a administração de PRP. Portanto, recomendamos a administração criteriosa de PRP em joelho com OA.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Kavadar G, Demircioglu DT, Celik MY, et al. Effectiveness of platelet-rich plasma in the treatment of moderate knee osteoarthritis: a randomized prospective study. *J Phys Ther Sci*. 2015;27:3863-7.
2. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010;26:355-69.
3. Crane D, Everts P. Platelet Rich Plasma (PRP) matrix grafts. *Pract Pain Manage*. 2008;8:12-26.
4. Filardo G, Kon E, Buda R, et al. Platelet rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19:528-35.
5. Kon E, Buda R, Filardo G. Platelet rich plasma: intra-articular knee injections produced favourable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;18:427-79.
6. Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, et al. Platelet rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy*. 2012;28:429-39.
7. Mishra A, Harmon K, Woodall J, et al. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13:1185-95.
8. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, et al. 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.
9. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: A review. *Ethics Science Environmental Politics*. 2008;1:165-74.
10. Wang-Saegusa A, Cugat R, Ares O, et al. Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short term effects on function and quality of life. *Archives Orthopand Trauma Surg*. 2011;131:311-7.
11. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, et al. 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;26:910-3.
12. Kon E, Buda R, Filardo G. Platelet rich plasma: intra-articular knee injections produced favourable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18:472-9.
13. Raeissadat SA, Rayegani SM, Ghorbani E. The effect of Platelet-Rich Plasma on Pain Function and quality of life of patients with knee osteoarthritis: *Pain Res Treat*. 2013: 165-967.
14. Angoorani H, Mazeherinezhad A, Marjomaki O, et al. Treatment of knee osteoarthritis with platelet rich plasma in comparison with transcutaneous electrical nerve stimulation plus exercise: a randomized clinical trial. *Med J Islam Repub Iran*. 2015;27:223.
15. Joshi Jubert N, Rodríguez L, Reverté-Vinaixa MM, et al. Platelet-rich plasma injections for advanced knee osteoarthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Orthop J Sports Med*. 2017;13:5.
16. Fotouhi A, Maleki A, Dolati S, et al. Platelet rich plasma, stromal vascular fraction and autologous conditioned serum in treatment of knee osteoarthritis. *Biomed Pharmacother*. 2018;104:652-60.
17. Shen L, Yuan T, Chen S, et al. 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;23:12.
18. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, et al. efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy.* 2017;33:659–70.
19. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, et al. Efficacy of intra-articular platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: a systematic review. *Arthroscopy.* 2016;32:495–505.
20. Lai LP, Stitik TP, Foye PM, et al. use of platelet-rich plasma in intra-articular knee injections for osteoarthritis: a systematic review. *PM R.* 2015;7:637–48.