

Injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas para osteoartrite de joelho: parecer técnico científico a respeito do uso

Intra-articular injection of platelet-rich plasma for knee osteoarthritis: scientific technical opinion on the use

Inyección intraarticular de plasma rico em plaquetas para las osteoartritis de rodilla: dictamen científico técnico sobre el uso

Recebido: 30/12/2020 | Revisado 31/12/2020 | Aceito: 04/01/2021 | Publicado: 06/01/2021

Carlos Eduardo Pessanha Boller

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5180-3159>

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Brasil
Fundação Oswaldo Cruz, Brasil
E-mail: kadu.boller@gmail.com

Fernanda de Oliveira Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8002-3661>

Instituição: Universidade Federal Fluminense, Brasil
E-mail: fernandalopesnutricionista@gmail.com

Resumo

Existem diversas publicações a respeito dessa temática disponível no meio científico, sendo a grande maioria defensor do uso do Plasma Rico em Plaquetas para tratamento de Osteoartrite de joelho, porém não existe um consenso entre os autores sobre as características do uso e manipulação, como por exemplo como preparar a substância e de quanto em quanto tempo administrar, dessa forma existem diversos relatos favoráveis, porém cada um com uma conduta clínica diferente. Objetivo: realizar uma revisão de literatura a respeito da osteoartrite e analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a eficácia e segurança da injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas para osteoartrite de joelho. Método: revisão de literatura, baseada em revisões sistemáticas publicadas na *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*. Resultados: A técnica em questão vem se mostrando promissora no tratamento, motivo esse que não foi contraindicada ao uso no meio clínico, porém visando incorporação em qualquer serviço médico será necessária uma definição do padrão de uso, assim como testes clínicos. Conclusão: Desta forma, o presente parecer se posiciona de forma não favorável a recomendação de uso no estado da arte existente no momento, recomendando criação de protocolos e novos estudos para uma possível incorporação posteriormente.

Palavras-chave: Osteoartrite de joelho; Plasma rico em plaquetas; Avaliação de tecnologia biomédica.

Abstract

There are several publications on this topic available in the scientific community, with the vast majority advocating the use of Plasma Rich in Platelets for the treatment of knee osteoarthritis, but there is no consensus among the authors on the characteristics of use and manipulation, such as how to prepare the substance and how often to administer it, so there are several favorable reports, but each with a different clinical approach. Objective: perform a literature review on osteoarthritis and analyze the scientific evidence currently available on the efficacy and safety of intra-articular injection of platelet-rich plasma for knee osteoarthritis. Method: literature review, based on systematic reviews published in the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online. Results: The technique in question has shown itself to be promising in the treatment, a reason that was not contraindicated for use in the clinical environment, but aiming at incorporation in any medical service, it will be necessary to define the usage pattern, as well as clinical tests. Conclusion: In this way, the present opinion is not favorable to the recommendation of use in the state of the art existing at the time, recommending the creation of protocols and new studies for a possible incorporation later.

Keywords: Osteoarthritis, knee; Platelet-rich plasma; Technology assessment, biomedical.

Resumen

Existen varias publicaciones sobre este tema disponibles en la comunidad científica, la gran mayoría abogando por el uso de Plasma Rico en Plaquetas para el tratamiento de la artrosis de rodilla, pero no existe consenso entre los autores sobre las características de uso y manipulación, como cómo preparar la sustancia y con qué frecuencia administrarla, por lo que hay varios informes favorables, pero cada uno con un enfoque clínico diferente. Objetivo: realizar una revisión de la literatura sobre osteoartritis y analizar la evidencia científica actualmente disponible sobre la eficacia y

seguridad de la inyección intraarticular de plasma rico en plaquetas para la artrosis de rodilla. Método: revisión de la literatura, basada en revisiones sistemáticas publicadas en el Medical Literature Analysis and Retrieval System Online. Resultados: La técnica en cuestión se ha mostrado prometedora en el tratamiento, razón que no estaba contraindicada para su uso en el ámbito clínico, pero de cara a su incorporación en cualquier servicio médico, será necesario definir el patrón de uso, así como las pruebas clínicas. Conclusión: De esta manera, el presente dictamen no es favorable a la recomendación de uso en el estado de la técnica existente en el momento, recomendando la creación de protocolos y nuevos estudios para una posible incorporación posterior.

Palabras clave: Osteoartritis de la rodilla; Plasma rico en plaquetas; Evaluación de la tecnología biomédica.

1. Introdução

A osteoartrose (ou osteoartrite) do joelho é uma síndrome de caráter inflamatório que compreende uma variedade de condições clínicas distintas, provocando a destruição da cartilagem e produzindo uma diminuição do espaço articular, levando a uma deformidade da articulação e consequentemente incapacitando o paciente (Camanho, 2001; Coimbra et al., 2002; Giorgi, 2005; Trevisan et al., 2020). Considerada a patologia reumática mais relevante e com um forte poder incapacitante, logo com um forte impacto socioeconômico, correspondendo a ordem de 7,5% dos afastamentos ao trabalho, representando a quarta principal causa de aposentadoria no Brasil (6,2% dos casos) e a segunda nos Estados Unidos, ficando atrás apenas de causas cardiovasculares. Vale salientar que a prevalência varia de acordo com a idade, sendo pouco observada em indivíduos com menos de 40 anos, porém apresentando evidências radiológicas e/ou clínicas em 85% da população a partir dos 75 anos (Giorgi, 2005). Estudos americanos apontam que mais de 50 milhões de pessoas acima dos 65 anos apresentam esta enfermidade no mundo. (Trevisan et al., 2020)

A osteoartrose pode ocorrer da forma assintomática (ou “muda”) e da forma sintomática (ou “doença”). Não é esclarecido o motivo pelas quais ambas as formas podem ocorrer, nem os fatores desencadeantes, contudo quando identificado a “artrose doença” seus primeiros sintomas podem ser uma rigidez fugaz e transitória, dor incipiente, crepitação articular discreta e/ou ligeira limitação da mobilidade. Embora a sintomatologia articular seja mais perceptível no período da manhã ou após períodos de inatividade, ela melhora com o movimento da articulação ou dos seguimentos afetados. Esse fenômeno é chamado de dor protocinética ou rigidez. (Giorgi, 2005)

Pesquisas recentes a respeito da fisiopatogenia da doença levaram a uma alteração no conceito, pois acreditava-se que a evolução arrastada, sem perspectivas de tratamento, era um processo natural do envelhecimento. Atualmente, no entanto, é vista como uma enfermidade possível de se modificar o curso evolutivo, tanto em relação ao seu prognóstico quanto ao tratamento sintomático imediato, devendo esse preferencialmente ser multidisciplinar e que busque a melhora funcional, mecânica e clínica (Coimbra et al., 2002). Em contrapartida a cirurgia ortopédica pode retardar a progressividade do processo artrósico, corrigindo as deformidades através das osteotomias, mesmo apesar de que recentes avanços já terem demonstrado que a resolução da artrose do joelho poderá ser por meios biológicos e não cirúrgicos. (Camanho, 2001)

Havendo uma diversidade de tratamentos para esta patologia, e observando que a tecnologia estudada vem emergindo no campo da condução terapêutica, propõe-se com essa pesquisa: Realizar uma revisão de literatura a respeito da Osteoartrite e Analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a eficácia e segurança da injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas para osteoartrite de joelho.

2. Metodologia

Foi realizada a revisão qualitativa da literatura. Segundo Pereira e colaboradores (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018), não basta a prática, para ocorrer o aprendizado é preciso ocorrer a reflexão sobre a prática e justamente por isso optou-se por essa metodologia, pois busca-se compilar as práticas e refletir sobre a realidade como um todo.

Utilizou-se a *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via acesso PubMed, para responder a seguinte pergunta: A aplicação intra-articular de plasma rico em plaquetas é eficaz para osteoartrite de joelho?

A questão norteadora foi elaborada segundo a estratégia PICO tendo como eixos norteadores: População - Pacientes com osteoartrite de joelho; Intervenção - Injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas; Comparador - Demais tratamentos; Desfecho - Redução dos sinais e sintomas da patologia.

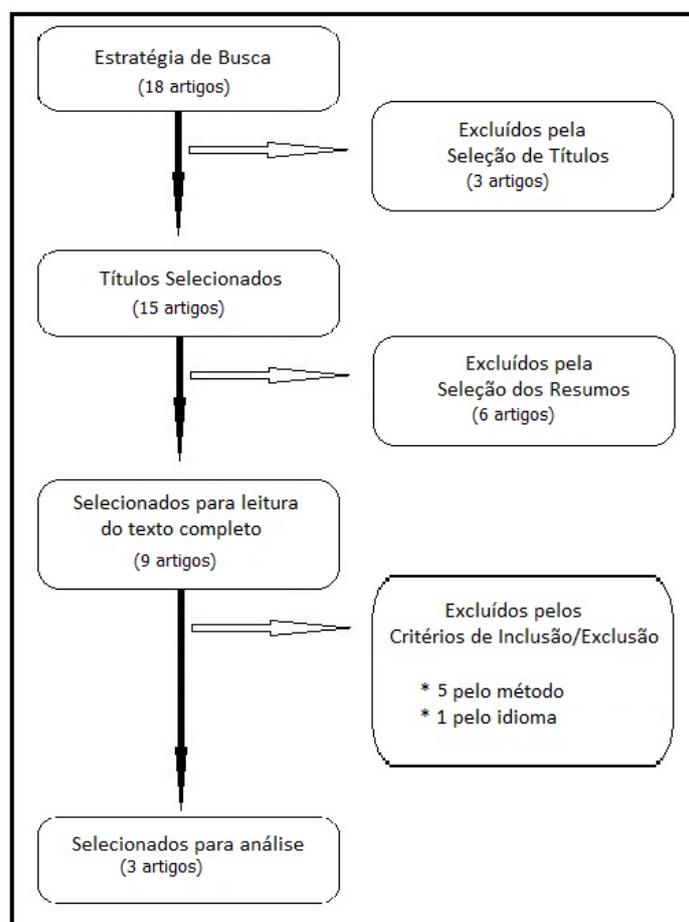
Para responder esta inquietação, utilizou-se a seguinte estratégia de busca (*platelet-rich plasma [Mesh] OR Plasma [tiab]*) AND (*Injections, Intra-Articular [Mesh] OR intraarticular [tiab]*) AND (*Osteoarthritis, Knee [Mesh] OR osteoarthritis [tiab] AND knee [tiab]*)).

Os critérios de seleção são: Revisões Sistemáticas com ou sem meta-análise realizadas em pacientes portadores de osteoartrite de joelho, submetidos a infusão de plasma rico em plaquetas (PRP). Não tendo sido aplicado qualquer restrição de ano de publicação e de idade dos pacientes.

Foram excluídos estudos em idioma diferentes de Inglês, Espanhol e Português, cuja população fosse pacientes portadores de osteorrites em grandes articulações e que o uso do PRP fosse comparador.

A Figura 1 apresenta o diagrama com os estudos encontrados e selecionados nesta pesquisa.

Figura 1 - PRISMA de seleção.



Fonte: Autores.

Dos 18 artigos que correspondem a busca realizada, apenas 3 foram selecionados devido diversos motivos apresentados na imagem.

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada pelas revisões sistemáticas, utilizou-se o modelo proposto pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, baseada na tabela de nível de evidência do Oxford Centre for Evidence Based Medicine.

Uma sistematização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas de eficácia e segurança pode ser visualizada no Quadro 1.

Quadro 1 – Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas selecionadas.

Parâmetros	(Khoshbin et al., 2013)	(Lai et al., 2015)	(Campbell et al., 2015)
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	+	-	+
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	+	+	+
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	+	+	+
Evidência direta?	+	+	+
Os estudos incluídos apresentam limitações importantes?	+	+	+
Consistência dos resultados entre os estudos?	+	-	-
Precisão dos resultados adequada?	+	-	-
Desfecho clinicamente relevante?	-	+	+
Livre de viés de publicação?	+	-	+
Conflitos de interesse nos estudos primários?	X	X	X
Os conflitos de interesse foram declarados na revisão?	+	-	-

Legenda: + Parâmetro contemplado; - Parâmetro não contemplado; X Parâmetro não considerado. Fonte: Autores.

3. Resultados

A partir da busca e pós-seleção pelo prisma foram selecionados três artigos para compor esta revisão sistemática descritos a seguir.

The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis (Khoshbin et al., 2013)

Objetivou sintetizar a literatura Nível I e Nível II disponível a respeito do uso do PRP como uma intervenção terapêutica no tratamento da osteoartrite (AO) de joelho sintomático através da realização de uma revisão sistemática nas bases Pubmed, Embase e Cochrane e www.clinicaltrials.gov. Analisou um total de 267 artigos, sendo selecionados apenas 6, dentre eles 4 de nível I e 2 de Nível II.

Como critérios de inclusão foram analisados: Ensaios Clínicos Randomizados controlados ou estudo prospectivos de coorte que avaliassem a eficácia clínica do PRP intra-articular contra injeção de Ácido Hialurônico (HA) ou placebo no

tratamento de AO de joelho em seres humanos em uma população adulta (com idade entre 18 anos ou mais) e com um acompanhamento mínimo do quadro de 24 semanas. E com exclusão estudos com pacientes que tinham feito apenas uma aplicação; estudos não publicados; pesquisas classificadas como de baixa qualidade pela escala Detsky (inferior a 75%) ou pela Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (inferior a 7).

Os desfechos analisados foram o Índice de Artrite Ontário e McMaster Ocidental (WOAC) após 24 semanas de acompanhamento, Escala Visual Analógica (EVA) para dor, International Knee Documentation Committee (IKDC) - fórmula subjetiva de avaliação do joelho, Satisfação do paciente e Número de pacientes com efeitos adversos no momento da injeção. Como resultados foi observado que a gravidade da doença, segundo a escala KLG, dos indivíduos analisados foi semelhante (2,14 para os submetidos ao PRP e 2,04 para os submetidos a injeção de HA).

Achados abordados: a técnica de preparação do PRP variou entre os estudos; a quantidade de aplicações variou de duas a quatro durante no período de acompanhamento; o período de acompanhamento variou de seis meses a um ano; o intervalo entre as aplicações variou de uma a três semanas; quando avaliado com 24 semanas, as escalas aferidas (WOMAC e IKDC) favoreceram o uso de PRP; não houve diferença nos dados quando analisado EVA, nem a satisfação do paciente; não houve um padrão na ocorrência de efeitos adversos, porém após análises estatísticas, o PRP apresentou maior incidência.

Foi concluído que múltiplas e sequenciais injeções intra-articulares de PRP no joelho melhorou o índice das análises funcionais (WOMAC e IKDC) no período mensurado (24 semanas), porém nenhum benefício do PRP foi identificado para medidas como “dor” ou “satisfação do paciente”. Segundo o autor não há estudos comparando resultados funcionais com resultados subjetivos e todos os dados são desconhecidos para um período superior a 6 meses.

Use of platelet-rich plasma in intra-articular knee injections for osteoarthritis: a systematic review (Lai et al., 2015)

Objetivou sintetizar a literatura sobre a utilização do PRP para injeções intra-articulares do joelho e sua eficácia no tratamento da osteoartrite de joelho através da realização de revisão sistemática nas bases Pubmed, Embase e CINAHL, analisando um total de 319 artigos, porém através dos critérios de seleção, o estudo final se baseou em apenas 8.

Como critérios de inclusão foram analisados: os estudos em seres humanos, com perspectiva clínica e publicados em inglês e como exclusão estudos em animais; retrospectivos; e que tenham analisado pacientes com intervenção cirúrgica prévia de artroplastia total do joelho ou reconstrução dos ligamentos anteriores.

Como resultados foi observado que a quantidade de aplicações variou de 1 a 3 durante o período de acompanhamento, sendo esse variando de 6 meses até superior a 2 anos e com intervalo de aplicações de 1 semana a 1 mês. Os principais desfechos medidos foram: função motora, dor e qualidade de vida.

Achados abordados: o efeito do PRP reduz com o aumento do período de acompanhamento (tempo médio de acompanhamento foi de 9 meses, porém um tempo avaliado como satisfatório para bons resultados foi entre 2 e 3 meses); a injeção intra-articular de PRP quando comparado com a mesma injeção com Ácido Hialurônico (HA) apresenta resultados mistos; quando em análise por subgrupo, os resultados são inconclusivos; a manipulação e consequente composição do PRP não seguiu um padrão entre os estudos.

Principais pontos discutidos: a injeção de PRP vinha sendo preferida no meio médico devido a simplicidade do procedimento associado ao baixo custo; não havia resultados confirmados que demonstrassem eficácia a curto prazo, assim como não havia clareza nos resultados em longo prazo de acompanhamento; a composição de plaquetas e leucócitos são os principais responsáveis pela melhoria apresentada, segundo a maioria dos estudos, porém há uma composição padrão determinada, proporcionando ação desconhecida em outras concentrações.

Foi concluído que pode ser um tratamento alternativo eficaz, porém os estudos atuais são inconclusivos, sendo necessário um ensaio clínico com método bem delimitado para viabilizar conclusões.

Does Intra-articular Platelet- Rich Plasma Injection Provide Clinically Superior Outcome Compared With Other Therapies in the Treatment of Knee Osteoarthritis? A systematic Review of Overlapping Meta-analyses (Campbell et al., 2015)

Objetivou realizar uma revisão sistemática da sobreposição de meta-análises comparando a eficácia de injeções intra-articular de PRP para o tratamento da OA de joelho como uma terapêutica independente em comparação com AINES's orais ou outros compostos de substância placebo, fornecendo um quadro para a análise e interpretação da melhor evidência disponível e identificar possíveis lacunas na literatura. A revisão foi realizada nas bases Pubmed, Cochrane, Embase, Scopus e CINAHL tendo analisado 68 artigos e seleciona apenas 3 segundo os critérios de seleção.

Como critérios de Inclusão: Meta-análises comparando o uso de injeção intra-articular de PRP para tratamento de OA de joelho com a utilização de placebo intra-articular ou corticosteroides intra-articulares ou HA intra-articular ou AINE oral. *Critérios de Exclusão:* Estudos cadavéricos; Estudos em animais; Estudos Biomecânicos; Estudos não comparativos utilizando HA ou PRP.

Como resultados obteve-se que os estudos possuíam uma grande heterogeneidade entre si, com quantidade de aplicações variando de uma a quatro durante o período de acompanhamento, sendo esse com variação de dois até doze meses; as aplicações variaram de um a três semanas. Observou-se também que não houve uma padronização na forma de preparo e composição das substâncias injetadas, assim como no volume administrado.

Ainda nos achados do artigo, quando se avaliou aos seis meses após o tratamento, o PRP apresentou melhores resultados quanto a percepção de dor (escala EVA) quando comparado com HA e quanto ao placebo, porém quando realizada a avaliação IKDC, o PRP se mostrou superior ao HA, assomo como quando realizada a avaliação WOMAC aos seis meses após o tratamento. O PRP apresentou um aumento de reações adversas quando realizado dois ou mais infusões, em contrapartida não existe correlação entre a quantidade de aplicações e a resposta clínica do paciente. Apesar do PRP apresentar melhoras globais a partir dois meses, não esta claro a que múltiplas injeções, ou técnicas como duplas fixação ou uso de agentes de ativação influenciam na melhor resposta.

A forma de preparo do PRP não impactou na satisfação do paciente e pacientes portadores da doença em menor grau de gravidade possuíam melhores respostas clinicas.

Principais pontos discutidos: não houve consenso na ocorrência de reações adversas, porém várias injeções de PRP podiam aumentar o risco de reações locais e os estudos primários tem alto risco de viés.

Tendo concluído que a injeção intra-articular de PRP é um tratamento viável para OA do joelho e tem o potencial de levar ao alívio sintomático durante até 12 meses. Parecia haver um aumento do risco de reações adversas locais após múltiplas injeções. A infusão oferece melhor alívio sintomático aos pacientes com baixo grau degenerativo na articulação e seu uso deve ser considerado para pacientes com OA do joelho.

4. Discussão

Por se tratar de uma revisão foi observado que 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 esse tipo de tratamento tem se concentrado na redução da dor e na melhoria da qualidade de vida, como observado no estudo realizado por Sampson et al. (2008), quando em

um estudo-piloto com 13 pacientes descreveu-se melhora da dor e da atividade física diária com o uso da injeção intra-articular de PRP.

Segundo Giorgi (2005), existem diferentes classificações e as mais utilizadas por ser mais abrangente, se divide em: a Osteoartrite em primária (ou idiopática), que corresponde quanto a abrangência da patologia, e em secundária, que analisa o desenvolvimento da doença. No quadro abaixo observa-se detalhadamente a classificação primária e secundária.

Quadro 1 - Classificação primária e secundária da Osteoartrite.

I. Primária
A. Localizada
1. Mãos
2. Pés
3. Joelhos
4. Quadril
5. Coluna
6. Outros locais isolados
B. Generalizada
Inclui três ou mais das áreas articulares relacionadas
II. Secundária
A. Pós-traumática
1. Aguda
2. Crônica (doenças ocupacionais, esportes)
B. Doença congênita ou do desenvolvimento
1. Doenças do quadril
2. Displasias ósseas
3. Fatores mecânicos
C. Doenças metabólicas
1. Ocronose
2. Hemocromatose
3. Doença de Gaucher
4. Doença de Wilson
D. Doenças endócrinas
1. Acromegalia
2. Hipotireoidismo
3. Diabetes Mellitus
4. Hipertireidismo
E. Doenças de depósito de cálcio
1. Doença de depósito de pirofosfato de cálcio
2. Artropatia por apatita
F. Outras doenças ósseas articulares

1. Localizadas

2. Difusas

G. Artropatia neuropática de Charcot

H. Doenças endêmicas: doença de Kashin-Beck

I. Miscelânea: hemoglobinopatias, frostbite, doença de Caisson

Fonte: Autores.

Quanto ao uso do Plasma Rico em Plaquetas, sua produção é mediante o processamento por centrifugação do sangue do próprio paciente extraindo assim a maior concentração possível de plaquetas. Na centrifugação diferencial a aceleração é ajustada para sedimentar certos constituintes celulares com base na diferença de massa específica. (Schneider & da Silva, 2020)

Não há um consenso sobre as questões referentes ao manuseio do PRP, sendo grande as lacunas de conhecimento que envolvem a melhor forma de extração e preparação do PRP, a quantidade de etapas de centrifugação, os métodos de ativação, a quantidade de aplicações, o intervalo entre elas, desta forma encontra-se na literatura diversos relatos de formulações e, assim sendo, há relatos diversos sobre os resultados obtidos (Schneider & da Silva, 2020).

A extração é comumente realizada sob a utilização de kits específicos ou sob manuseio manual, já a preparação identifica-se duas técnicas de preparação: técnica aberta e técnica fechada. Na técnica aberta o produto é exposto ao ambiente da área de trabalho e entra em contato com os diferentes materiais utilizados na sua produção. Nesse tipo de processamento, uma preocupação é que o produto não seja contaminado no manuseio. Na técnica fechada são utilizados dispositivos disponíveis comercialmente, impedindo assim a exposição ao ambiente. (Schneider & da Silva, 2020)

Apesar da incerteza de muitos fatores relacionados ao uso do PRP, outras alternativas terapêuticas também sofrem constantes avanços na pesquisa visando carrear confiança não só aos pacientes como nos profissionais que as indicam. Através dessa revisão foram observados alguns tratamentos e alternativas como terapêutica da referida doença são elas:

Infusão intra-articular: Esta conduta terapêutica visa aumentar a viscosidade do fluido sinovial, pois almeja que a libertação supra fisiológica de fatores derivados das plaquetas diretamente no local da doença, incluindo a cartilagem de AO podem estimular a cascata de cura natural e a regeneração do tecido e mediam ainda mais a resposta anti-inflamatória. (Campbell et al., 2015; Khoshbin et al., 2013)

Tratamento Medicamentoso: Apesar da etiopatogenia do processo medicamentoso ainda não ser bem clara, essa conduta vem possibilitando algumas propostas terapêuticas. (Camanho, 2001)

A literatura existente contém algumas revisões sistêmicas e metanálises que descrevem a eficácia aprimorada do PRP em comparação a outras técnicas. Assim foi observado que apesar das técnicas de infusão intra-articular e tratamento medicamentoso terem seus processos mais padronizados e definidos em comparação com o uso do Plasma Rico em Plaqueta, os resultados clínicos apresentados pelo PRP têm sido melhores, quando comparado a essas outras terapias, em especial para tratamento de problemas articulares. Destaca-se que ao comparar com o uso de corticoides, o PRP tem mostrado resultados mais positivos, podendo ser considerado como uma boa alternativa para o tratamento de doenças osteoarticulares, especialmente em pacientes com contraindicação à administração dos esteroides. (Schneider & da Silva, 2020)

5. Conclusão e Recomendações

A conclusão observada é que a literatura disponível mostra resultados favoráveis ao uso do PRP para tratamento de OA em joelho, porém também foi observado que grande maioria dos estudos clínicos realizados utilizaram intervenções distintas, assim sendo, apesar de existir uma convergência ao uso do tratamento, não há uma conduta clínica definida nem método de manipulação laboratorial para terapêutica índice deste parecer.

Desta forma, esta revisão, recomenda uma padronização do processo de produção da intervenção seguido da realização de uma pesquisa clínica afim de identificar resultados mais precisos para o tratamento, pois apesar da literatura apresentar uma técnica promissora, novos estudos são necessários

Referências

- Camanho, G. L. (2001). Tratamento da osteoartrose do joelho. *Rev Bras Ortop*, 36(5), 135-140.
- Campbell, K. A., Saltzman, B. M., Mascarenhas, R., Khair, M. M., Verma, N. N., Bach, B. R., & Cole, B. J. (2015). Does intra-articular platelet-rich plasma injection provide clinically superior outcomes compared with other therapies in the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 31(11), 2213-2221.
- Coimbra, I. B., Pastor, E. H., Greve, J. M. D., Puccinelli, M. L. C., Fuller, R., Cavalcanti, F. S., & Honda, E. (2002). Consenso brasileiro para o tratamento da osteoartrite (artrose). *Rev Bras Reumatol*, 42(6), 371-374.
- Giorgi, R. D. N. (2005). A osteoartrose na prática clínica. *Temas de Reumatologia Clínica*, 6(1), 17-30.
- Khoshbin, A., Leroux, T., Wasserstein, D., Marks, P., Theodoropoulos, J., Ogilvie-Harris, D., & Chahal, J. (2013). The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 29(12), 2037-2048.
- Lai, L. P., Stitik, T. P., Foye, P. M., Georgy, J. S., Patibanda, V., & Chen, B. (2015). Use of platelet-rich plasma in intra-articular knee injections for osteoarthritis: a systematic review. *PM&R*, 7(6), 637-648.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. RS: UFSM.
- Sampson, S., Gerhardt, M., & Mandelbaum, B. (2008). Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Current reviews in musculoskeletal medicine*, 1(3-4), 165-174.
- Schneider, K. V. M., & da Silva, R. B. B. (2020). Plasma rico em plaquetas (PRP): classificação, mecanismos de ação e métodos de obtenção. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*(47), e3184-e3184.
- Trevisan, E. S., Martignago, C. C., dos Santos, L., Assis, L., Macedo, D. B., Salman, S., & Tim, C. R. (2020). Uso do fotobiomodulação no tratamento de osteoartrite de joelhos: avaliação da marcha. *Research, Society and Development*, 9(10), e659108098-e659108098.