

Intervencionismo na Gonartrose: Corticoesteróides versus Hialuronatos versus Plasma Rico em Plaquetas: Uma Revisão Narrativa

Knee Osteoarthritis Interventional Treatment: Corticosteroids versus Hyaluronates versus Platelet Rich Plasma: A Narrative Review

Diogo Ribeiro Martins⁽¹⁾ | Susana Rosa⁽¹⁾ | Jorge Dias⁽¹⁾ | Afonso Pegado⁽²⁾ | Miguel Reis e Silva⁽²⁾

Resumo

Introdução: A osteoartrose é uma patologia comum e incapacitante, associada a importante perda da qualidade de vida e gastos em saúde. Cursa habitualmente com dor, rigidez, redução das amplitudes articulares e perda da capacidade funcional.

O tratamento é multimodal, envolvendo medicação oral/tópica, educação para a saúde, fisioterapia; em casos refractários ao tratamento conservador e com dor moderada a grave o tratamento intervencionista é uma opção válida.

A injeção intrarticular é utilizada desde há décadas, sendo habitualmente três os fármacos/produtos injectados: corticoesteróides, hialuronatos e plasma rico em plaquetas.

O objectivo deste artigo é encontrar e sumarizar a evidência científica actual sobre o tratamento intervencionista da gonartrose, relativamente aos três fármacos/produtos supra-mencionados.

Métodos: Revisão narrativa da literatura publicada nas bases de dados Medscape, Cochrane Library e PubMed.

Resultados: Existe evidência de resultados positivos com as três opções em análise; o perfil de segurança é favorável.

Os corticoesteróides são uma opção segura e eficaz, sobretudo em fase inflamatória/*flare*, permitindo um alívio da dor de curto prazo.

Os hialuronatos demonstram eficácia, com possível benefício até às 24 semanas, com potencial perfil desfavorável de custo-efectividade.

O plasma rico em plaquetas, mais recente, apresenta um perfil promissor de eficácia sobre a dor e qualidade de vida, com potencial benefício até os 12 meses.

Discussão: O tratamento intervencionista da gonartrose é amplamente difundido e utilizado, no entanto, à data, não existem ainda guidelines formais que permitam guiar o clínico. Por outro lado, o conceito de osteoartrose merece, provavelmente, uma revisão, uma vez que se trata de uma patologia extremamente heterogénea e de difícil definição.

A semiologia e exame objectivo detalhados são de particular importância, uma vez que o foco deverá ser a identificação da origem dos estímulos algícos, com vista a um correcto raciocínio para seleccionar a abordagem que garanta um bom controlo sintomático.

A maioria dos estudos analisados apresentam uma qualidade metodológica subóptima, o que compromete a

(1) Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central - Serviço de Medicina Física e de Reabilitação, Lisboa, Portugal

(2) Centro Multidisciplinar de Dor - Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Autor correspondente: Diogo Ribeiro Martins. email: diogofrmartins@gmail.com. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa, Alameda Santo António dos Capuchos, 1169-050 Lisboa

Data de submissão: outubro 2019

Data de aceitação: fevereiro 2020

Data de publicação: junho 2020

análise dos resultados e eventuais ilações.

Conclusão: A gonartrose é um problema de saúde mundial, que tenderá a aumentar de acordo com a evolução da pirâmide demográfica.

A injeção intrarticular é uma opção válida e segura, que deverá ser ponderada de acordo com um exame clínico detalhado, e, consoante o objectivo, estadiamento e prognóstico funcional, deverá ser seleccionada a opção mais válida.

É necessária mais investigação, estudos com maior rigor metodológico e tempos de *follow-up* mais alargados para retirar conclusões mais robustas.

Palavras-chave: Ácido Hialurónico/uso terapêutico; Corticoesteróides/uso terapêutico; Injeções Intra-Articulares; Osteoartrite do Joelho/tratamento; Plasma Rico em Plaquetas/uso terapêutico; Viscosuplementos.

Abstract

Introduction: Osteoarthritis is a common and debilitating disease, associated with loss of quality of life and important healthcare costs. It usually presents with pain, stiffness, diminished range of motion and loss of functional capacity.

The treatment is multimodal, involving oral/topical medication, patient education, physiotherapy; in refractory cases with moderate to severe pain the interventional procedures are a valid option.

Intra-articular injection is a procedure for decades, and nowadays the components usually injected are: corticosteroids, hyaluronates and platelet rich plasma.

The objective of this paper is to find the evidence available to date related to the interventional treatment of the osteoarthritis of the knee, comparing the three options available and mentioned previously.

Methods: Narrative revision of the literature published on the following medical databases: Medscape, Cochrane Library and PubMed.

Results: There is evidence of positive results with the three options in analysis; the safety profile is favorable.

Corticosteroids are a safe and efficient option, mainly on inflammatory periods/flare, providing good short term pain relief.

Hyaluronates also show efficacy, with possible benefit up to 24 weeks, with a potentially unfavorable profile of cost/effectiveness.

Platelet rich plasma, more recent, presents a promising profile of efficacy on pain and quality of life, with potential benefit up to 12 months.

Discussion: The interventional treatment of the osteoarthritis of the knee is widely used, in the meanwhile, there are no formal guidelines to date. Other issue is the fact that the concept of osteoarthritis deserves, probably, a revision, since it is an extremely heterogeneous and hard to define disease.

In this sense, a detailed semiology and objective examination are of utmost importance, since the focus of the clinician should be the identification of the source of pain, leading to a correct line of thought that allows a selection of the best approach possible that guarantees a good symptomatic control

The majority of the studies analysed present a suboptimal methodological quality, which compromises the result analysis and eventual conclusions.

Conclusion: Osteoarthritis of the knee is a worldwide health issue, that tends to increase accordingly to the evolution of the demographic pyramid.

Intra-articular injections are a safe and valid option, that must be considered following a detailed clinical examinations and, given the objective, staging and functional prognosis the most valid option should be selected.

More investigation is necessary, studies with better methodological profiles and longer follow-up times, so that more robust conclusions can be achieved.

Keywords: Adrenal Cortex Hormones/therapeutic use; Hyaluronic Acid/therapeutic use; Injections, Intra-Articular; Platelet-Rich Plasma; Osteoarthritis, Knee/therapy; Viscosupplements.

Introdução

A osteoartrose do joelho é a patologia osteoarticular mais comum, afectando cerca de 38% - 47% da população acima dos 60 anos de idade,¹⁻² correspondendo à primeira causa de incapacidade crónica em idosos.³

Os custos de saúde directos e indirectos estão estimados em 185 biliões de dólares/ano nos EUA,² com grande impacto na qualidade de vida da população, estando ainda associada a um aumento da morbi-mortalidade.⁴

A osteoartrose era considerada classicamente como uma patologia meramente degenerativa, devida sobretudo a fenómenos de *wear and tear* e atingindo principalmente as articulações de carga. Dados recentes trouxeram uma nova visão sobre a etiopatogenia, de acordo, aliás, com a nomenclatura anglosaxónica *osteoarthritis* – sugerindo que se trata de uma patologia inflamatória de baixo grau, crónica, com envolvimento da resposta imunitária inata, infiltração local de citocinas inflamatórias e metaloproteinasas, envolvendo toda a articulação e não

apenas a estrutura cartilaginosa, afectando a sinovial, estruturas ligamentares e meniscais, cápsula e cursando com *remodeling* do osso subcondral, com degradação progressiva.⁵ Existe ainda evidência de que a etiologia é mais abrangente e multifactorial, envolvendo fenómenos de microtrauma repetidos, desregulação metabólica e bioquímica.⁶

As articulações mais frequentemente atingidas são o joelho, a coxofemoral e as interfalângicas do membro superior (sobretudo as distais).

O quadro clínico mais comum é caracterizado por dor, sobretudo de ritmo mecânico, podendo apresentar um ritmo misto/inflamatório em fase de *flare*/sinovite, cursando habitualmente com redução do arco de movimento, crepitação e rigidez de predomínio matinal inferior a 30 minutos.

O diagnóstico é feito de acordo com a apresentação clínica e exame objectivo, em combinação com achados radiológicos de diminuição da interlinha articular e osteofitose, de acordo com a escala de Kellgren-Lawrence,⁷ que serve também para a classificação radiológica da gravidade da gonartrose (I-IV).

Existe uma dificuldade intrínseca no que diz respeito ao diagnóstico, que se deve sobretudo a dois factores - pobre correlação entre a clínica e a imagem e a dificuldade em destringer se os estímulos algícos se devem a fenómenos intrarticulares/intracapsulares ou extrarticulares/extracapsulares. De facto, o exame objectivo e semiologia detalhados são absolutamente fundamentais, uma vez que a dor associada à gonartrose se pode dever a inúmeros factores - osteofitose, congestão do osso subcondral, sinovite com activação dos nociceptores e distensão capsular, fadiga/dor de etiologia muscular, contractura articular, patologia meniscal/tendinosa, alterações de biomecânica com sobrecarga compartimental, bem como fenómenos psicológicos e de sensibilização central.⁸

Apesar de ser uma patologia descrita e estudada desde há décadas, com enorme impacto sobre as populações e de afectar cerca de 250 milhões de pessoas em todo o mundo,⁹ a definição de osteoartrose não é consensual, variando consideravelmente entre sociedades científicas. Uma publicação de 2003 da OMS, refere que “Osteoarthritis is a complex disease entity that is difficult to diagnose and define⁹” o que nos parece uma súmula adequada.

O tratamento depende do grau da dor reportada e incapacidade funcional, envolvendo numa fase inicial medidas de educação para a saúde, perda ponderal e exercício físico de baixo impacto, medicação oral/tópica e fisioterapia. Em casos refractários que cursem com dor moderada a grave a injeção intrarticular é uma opção válida, segura e amplamente utilizada, sendo as opções

mais utilizadas os corticoesteróides, os hialuronatos e o plasma rico em plaquetas.

A injeção intrarticular é um tratamento eficaz, mas não existem *guidelines* formais para a selecção do fármaco mais adequado em determinada situação, pelo que é fundamental um conhecimento detalhado da patologia, das várias opções terapêuticas e suas eficácias.

O objectivo deste artigo é analisar e comparar as três opções terapêuticas mais utilizadas para injeção intrarticular na gonartrose, com base na evidência científica actual.

Métodos

Revisão narrativa da literatura publicada nas seguintes bases de dados: Medscape, Cochrane Library e PubMed. As palavras-chave/termos utilizados foram: “osteoarthritis”, “knee osteoarthritis”, “intraarticular steroid injection”, “viscosupplementation”; “platelet rich plasma”. Foram seleccionados trabalhos publicados até Setembro de 2019. Da pesquisa surgiram 137 artigos. Foram excluídos relatos de caso, artigos de rigor metodológico duvidoso e artigos não referentes especificamente ao tratamento intervencionista da osteoartrose. Após a pesquisa foram considerados como critérios de inclusão estudos de meta-análise, revisões sistemáticas e narrativas, ensaios clínicos, estudos observacionais e *guidelines* em língua inglesa. Aplicados os critérios de exclusão e inclusão foram seleccionados 85 artigos.

Resultados

Corticoesteróides

Os corticoesteróides são utilizados desde há mais de 50 anos¹⁰ com vários graus de sucesso. O mecanismo de acção e processos fisiopatológicos são os mais bem esclarecidos de todas as opções terapêuticas disponíveis para injeção intrarticular. Há uma alteração da função imune mediada por células B e T, inibindo a fosfolipase A2, o que conduz a uma diminuição da expressão de citocinas inflamatórias.¹¹ Existe ainda uma diminuição da permeabilidade vascular e inibição da acumulação de macrófagos e polimorfonucleares. Os corticoesteróides sintéticos possuem maior potência anti-inflamatória do que o cortisol e são todos derivados da prednisolona, um análogo do cortisol humano.¹² Os fármacos mais utilizados são a metilprednisolona (formulação *depot* da prednisolona) e os compostos fluorinados – betametasona, dexametasona e triancinolona. Na gonartrose utilizam-se sobretudo a metilprednisolona e triancinolona, que são equipotentes mas a última é menos solúvel em água,¹² sendo portanto mais

segura para doentes diabéticos. Apesar da duração de acção descrita ser consideravelmente diferente – 8 dias para a metilprednisolona e 14/28 dias para a triancinolona (consoante a formulação em acetono ou hexacetono, respectivamente),¹³ resultados de ensaios clínicos foram relativamente sobreponíveis: 8-56 dias para metilprednisolona e 14-66 dias para a triancinolona.¹⁴⁻¹⁶

Os corticoesteróides são habitualmente utilizados com analgésicos locais (AL) uma vez que permitem uma maior tolerância no período peri e pós-procedimento. Apresentam ainda uma acção importante sobre a dor a curto/médio prazo, já que o fenómeno de bloqueio parece ter efeitos centrais, nomeadamente com possíveis efeitos de *remapping* cortical. Os anestésicos locais mais utilizados são a lidocaína – rápido início de acção (2-3 min) com curta duração de acção (2-3 horas)¹⁷ e a bupivacaína – início de acção mais lento (5-10 min) com duração de acção mais longa (4-8 horas).¹⁷ Não há evidência de alteração das propriedades farmacológicas dos corticoesteróides *depot* quando em combinação com AL.¹⁸ Apesar de estudos de ciência básica terem demonstrado potencial condrotóxico dos anestésicos locais¹⁹ quando utilizados em perfusão contínua, nenhum estudo posterior demonstrou evidência de danos duradouros e significativos com a utilização de doses terapêuticas.²⁰

Estudos *in vitro* e de ciência básica descreveram potencial condrotóxico de injeções repetidas mas o risco clínico de degradação cartilágnea é considerado desprezível – 0,7% a 3%.²¹

Os efeitos secundários mais frequentes são o *flare* – 2%-25% dos pacientes^{22,23} – podendo durar de 2 a 3 dias e não comprometendo o *outcome* final,²² calcificação pericapsular, reacção vasovagal, despigmentação cutânea, necrose da gordura, rotura ligamentar/tendão (1%).²⁴

Evidência

Revisão sistemática da Cochrane de 2006 demonstrou eficácia dos corticoesteróides no alívio da dor até às 4 semanas, com potencial benefício até aos 24 meses, sem benefício descrito sobre capacidade funcional (rigidez, distância na marcha, QLF).²⁵

Nova revisão sistemática ulterior da Cochrane de 2015 (apenas estudos randomizados e quase-randomizados - 27 estudos com 1767 doentes) descreve benefícios de curto prazo (1-6 semanas) mas com efeito negligenciável sobre a dor e QLF aos 6 meses.²⁶

Uma metanálise de 2004 e uma revisão sistemática de 2009 demonstraram benefício no alívio da dor entre as 4 e as 12 semanas.^{27,28}

Estudo randomizado e controlado de 2008 demonstrou benefício no alívio da dor até às 26 semanas.²⁹

Um artigo de revisão de 2009 conclui que doentes com dor intensa associada a sinovite, proliferação da sinovial ou gonartrose radiologicamente menos evoluída teriam uma melhor resposta aos corticóides intrarticulares.¹²

Em 2013, a Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos (AAOS), após revisão sistemática, publicou um conjunto de *guidelines* referindo evidência inconclusiva para recomendar contra ou a favor da utilização dos corticoesteróides intrarticulares.³⁰

Hialuronatos

O ácido hialurónico (AH) é um polissacarídeo complexo, desenvolvido pela primeira vez em 1934,³¹ para utilização terapêutica em 1971³² e aprovado pela Food and Drug Administration nos Estados Unidos da América em 1997. É uma molécula que está naturalmente presente no líquido sinovial, sendo de resto a base dos proteoglicanos da matriz extracelular cartilágnea. Sinoviócitos, fibroblastos e condrócitos sintetizam e secretam ácido hialurónico para a articulação; sabe-se que o AH melhora a viscosidade e propriedades elásticas do líquido sinovial.³³

No líquido sinovial com concentrações normais de AH, este age como um lubrificante viscoso em movimentos articulares lentos, absorvendo o choque elástico em movimentos rápidos, reduzindo assim o *stress* mecânico e fricção.³³

Na osteoartrose (OA), o líquido sinovial apresenta níveis elevados de radicais livres, citocinas inflamatórias e enzimas proteolíticas, o que compromete a função do AH e contribui para a progressão da doença; na osteoartrose tanto o peso molecular como a concentração de AH estão diminuídas.³⁴

O racional clássico da injeção intrarticular de AH na AO é o de restaurar as capacidades viscoelásticas do líquido sinovial patológico, daí o termo clássico viscosuplementação,³⁴ que à luz de evidência mais recente poderá vir a ser alvo de revisão.

Pensa-se que o AH restaura temporariamente as capacidades lubrificantes e biomecânicas do líquido sinovial,³⁴ apresentando ainda propriedades anti-inflamatórias, anabólicas, analgésicas e condroprotectoras.³⁵

Estudos recentes demonstram que os hialuronatos possuem efeitos modificadores da doença – redução da inflamação da sinovial; protecção contra a erosão cartilágnea e aumento da produção de AH endógeno.^{32,36,37}

O efeito analgésico deve-se a dois mecanismos: efeito indirecto – propriedades anti-inflamatórias do AH; efeito

directo – inibição directa dos nociceptores e diminuição da síntese de bradicinina e substância P.^{38,39}

Relativamente à sua origem, o AH é produzido actualmente *in vitro* quer através de biofermentação bacteriana bem como através da purificação da crista do galo.⁴⁰ Em Portugal, os produtos derivados de biofermentação são: Durolaneã, Monovyscã, Structovialã e Orthoviscã (a partir de 2006); os produtos derivados da crista do galo são: Synviscã e Hyalartã.

Os AH são ainda classificados consoante o seu peso molecular, dividindo-se em alto e baixo peso, da seguinte forma – alto peso: Durolaneã, Monovyscã e Synviscã; baixo peso: Orthoviscã, Structovialã e Hyalartã.

O esquema de injeções varia consideravelmente consoante o fabricante, a concentração de AH da preparação, o peso molecular e os estudos apresentados pela própria farmacêutica, mas em geral seguem a seguinte lógica: baixo peso molecular - 3 injeções com um intervalo entre si de 1-2 semanas, com todo o procedimento a ser repetido aos 6 meses a um ano; alto peso molecular - 1 injeção a cada 6 meses a um ano.

Os efeitos secundários mais frequentes são o *flare*/reação pseudo-alérgica (2%-4%),⁴¹ mais frequentes nos produtos derivados da crista de galo, devido ao seu potencial imunogénico intrínseco; a inflamação granulomatosa e a infecção/artrite séptica (semelhante ao placebo).⁴¹

Evidência

Apesar de o AH ser utilizado de uma forma relativamente rotineira e de existirem inúmeros estudos sobre o tema, a verdade é que a evidência disponível é discordante e a interpretação dos dados é objecto de debate.⁴²

Das meta-análises publicadas, duas descrevem um efeito geral benéfico do AH na OA,^{43,44} quatro reportam um benefício diminuto^{42,45-47} e duas não encontraram evidência que sustente a injeção de AH na OA do joelho.^{48,49}

Outra metanálise publicada, contendo 89 estudos e 12667 doentes, concluiu não terem sido observados benefícios quer na intensidade da dor quer na frequência dos *flares* na OA.⁵⁰

Uma das metanálises supra-citadas⁴² concluiu que ainda que o efeito benéfico possa ser considerado como modesto até às 24 semanas, existem questões de custo-efectividade que deverão ser reavaliadas e ponderadas.

Apesar dos dados apresentados serem algo discordados, quando analisados individualmente a maior parte dos estudos reportam efeitos positivos do AH na OA, mas as

diferentes metodologias utilizadas nos estudos comprometem seriamente as conclusões.^{45,51,52}

O Colégio Americano de Reumatologia não faz recomendações sobre AH intrarticular e a Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos recomenda contra a utilização de AH nas suas *guidelines*.³⁰

Plasma Rico em Plaquetas (PRP)

Os PRP são preparados a partir da centrifugação de sangue venoso autólogo, com o objectivo de obter um preparado com elevada concentração de plaquetas, cerca de 4-8 vezes superior ao *baseline*. Os primeiros relatos da preparação de PRP datam da década de 50, em estudos sobre a cascata da coagulação.⁵³ Mais recentemente, o tema voltou a captar o interesse da comunidade médica, com um alargamento considerável das suas potenciais aplicações na prática clínica.^{54,55}

Quando as plaquetas desgranulam após a injeção, há uma libertação considerável de factores de crescimento e moléculas bioactivas - factor de crescimento 3 (GF3), factor de crescimento epidermal (EGF), factor de crescimento dos fibroblastos (FGF), factor de crescimento *insulin-like*⁵⁶ (IGF) aos quais são atribuídas também propriedades regenerativas.^{57,58}

Na osteoartrose, estas moléculas possuem sobretudo uma acção anti-inflamatória, quer através da estimulação das células B activadas e interleucina 1,⁵⁹ quer através da inibição do óxido nítrico e do *stress* oxidativo.

Existe evidência que o PRP estimula a produção endógena do AH e diminui a produção das metaloproteinases catalíticas que degradam a matriz cartilágnea,⁵⁷ o que confere ao PRP um potencial efeito condroprotector.⁶⁰

Apesar dos potenciais efeitos regenerativos, o efeito benéfico do PRP sobre a dor na osteoartrose deve-se provavelmente aos mecanismos anti-inflamatórios locais e, possivelmente, sistémicos.⁶¹

Os efeitos secundários descritos são a dor e o edema, sem descrição de efeitos secundários major com estudos mais robustos,^{61,62} e outros estudos referindo efeitos secundários sobreponíveis à injeção com placebo.⁶³ Apenas a relatar, em alguns casos, um agravamento da dor nos 2/3 primeiros dias pós-injeção, o que estará, de resto, atribuído a uma provável fase inicial pró-inflamatória.

Evidência

Estudo de 2013 randomizado e controlado demonstrou a eficácia do PRP no alívio da dor e melhoria da pontuação no WOMAC às 6 semanas e aos 3 meses,⁶⁴ com eficácia

superior ao placebo. Outros autores demonstraram melhoria clínica consistente na dor e capacidade funcional aos 6 e 12 meses.^{61,65,66}

Alguns estudos demonstraram melhor resultado clínico do PRP em doentes jovens e com menos evidência de degradação cartilaginosa^{65,66} e que o PRP pode atrasar a progressão da osteoartrose e a necessidade de artroplastia.⁶⁷

As duas últimas revisões sistemáticas citadas^{66,67} recomendam mesmo que o PRP deva ser considerado como arma terapêutica na abordagem inicial da gonartrose.

Uma das revisões sistemáticas descreveu uma melhoria das queixas álgicas até aos 12 meses após a injeção.⁶⁶

A Sociedade Americana de Cirurgiões Ortopédicos não faz recomendações acerca da utilização de PRP na gonartrose devido à falta de evidência de alta qualidade.³⁰

Estudos comparativos

Corticoesteróides *versus* Hialuronatos

Revisão da Cochrane de 2006 demonstrou eficácia semelhante às 4 semanas mas AH superior às 5-13 semanas pós injeção.²⁵

Metanálise com 7 estudos randomizados de 2009 descreve superioridade dos corticoesteróides na melhoria da dor até às 2 semanas, eficácia semelhante às 4 semanas e das 8 às 26 semanas superioridade do AH,⁶⁸ sem diferença estatisticamente significativa sobre as pontuações de funcionalidade, qualidade de vida e rigidez.

Hialuronatos *versus* PRP

Estudo comparativo de 2011 com 150 pacientes demonstrou superioridade dos PRP em relação ao AH na melhoria da dor e pontuação funcional aos 6 meses; PRP superiores sobretudo em doentes mais jovens com resultados sobreponíveis em doentes com mais de 50 anos.⁶⁹

Estudo comparativo de 2012 com 120 doentes demonstrou superioridade do PRP na melhoria da dor aos 3 e 6 meses.⁶¹

Três estudos de Nível 1: dois randomizados controlados e um controlado com *placebo* demonstraram que o PRP melhora a dor e a pontuação nas escalas funcionais em relação tanto ao AH como ao placebo.⁷⁰⁻⁷²

Revisão sistemática de 2017, Nível 1, com um total de 739

doentes e 817 injeções, demonstrou superioridade do PRP e maior eficácia no alívio sintomático aos 3 e 12 meses.⁷³

Corticoesteróides *versus* PRP *versus* Hialuronatos

Estudo de 2019, com 120 doentes, randomizado, com 3 braços: eficácia comparável nos três grupos aos 3 meses, com superioridade dos PRP relativamente ao AH e corticoesteróides a partir dos 3 meses, com efeitos mantidos até aos 12 meses.⁷⁴

Desenvolvimentos futuros

Desde a década de 60 que existem relatos da utilização de células estaminais autólogas na OA, na assumpção da sua capacidade para se diferenciarem em múltiplas linhagens celulares.⁷⁵ Estudos recentes descreveram a capacidade das células estaminais para se diferenciarem em osteócitos, miócitos, adipócitos e, mais importante no contexto da OA, em células de linhagem condrogénica.^{76,77} O potencial das células estaminais para regenerar componentes cartilaginosa seria particularmente útil no contexto da AO. Foi ainda descrita a capacidade para regenerar o osso subcondral, o que pode ser particularmente útil em caso de defeitos osteocondrais.⁷⁸ Foram ainda descritos efeitos anti-inflamatórios e imunossuppressores potentes⁷⁷ atribuídos à supressão de células T e inibição da apresentação de antígenos do complexo de histocompatibilidade classe II.⁷⁶ Considera-se que o mecanismo anti-inflamatório e imunossupressor é mais significativo na melhoria dos sintomas da OA do que o potencial regenerativo.

Estudos clínicos demonstraram resultados muito promissores: há relato de benefício entre 6 meses a 2 anos,^{79,80} com descrição de melhoria das queixas álgicas, crepitação e funcionalidade.^{80,81} Os resultados positivos parecem ser mais evidentes sobretudo em doentes com um grau de OA menos avançado, de acordo com a classificação radiológica de Kellgren-Lawrence.⁸²

Considera-se o risco teórico das células estaminais serem potencialmente carcinogénicas,⁸³ o que não foi definitivamente provado sendo, actualmente, considerado um tratamento seguro.⁸⁴

Uma vez que se trata de um tratamento relativamente recente, a falta de evidência de qualidade limita as conclusões sobre o potencial terapêutico desta intervenção, pelo que, actualmente, apesar de ser considerado um tratamento promissor, é utilizado apenas em regime *off-label*, e apenas com novos estudos robustos e bem desenhados se poderão tirar conclusões definitivas sobre eficácia, segurança e esquemas de injeção mais adequados.

Discussão

Apesar do tratamento intervencionista da gonartrose com recurso a injeções estar descrito há mais de cinquenta anos, a verdade é que não existem ainda guidelines formais sobre qual/quais o melhor/melhores fármacos para cada situação clínica, esquemas de injeção, *timings*, bem como não está definida cabalmente a superioridade de determinada intervenção em relação a outras.

É premente que a investigação clínica se foque nesta área com vista a um melhor entendimento da patologia e das intervenções disponíveis actualmente no mercado.

O próprio conceito de osteoartrose é complexo e extremamente difícil de definir e balizar, o que coloca consideráveis dificuldades diagnósticas e de abordagem.

Possivelmente esta é uma área que merece melhor esclarecimento, particularmente no caso da gonartrose que cursa com alterações de biomecânica muito próprias, com sobrecarga de estruturas ligamentares, musculares, maior incidência de patologia meniscal, e que torna a identificação da origem dos estímulos algícos em algo extremamente desafiante e complicado.

Os próprios critérios de diagnóstico, sobretudo o critério de gravidade definido essencialmente pelas características radiológicas (Kellgren-Lawrence), deverá ser alvo de revisão, já que, a correlação entre a clínica e a imagem é relativamente pobre e pode levar a um elevado número de falsos positivos, com iatrogenia e gastos de saúde consideráveis.

Um exame objectivo e semiologia detalhados e minuciosos, aliados a um bom conhecimento anatomofuncional deverão ser a pedra de toque na abordagem desta patologia, uma vez que, bem executados, sustentam a escolha da abordagem mais correcta e benéfica para o doente, porque permitem um diagnóstico o mais preciso possível.

Um exame objectivo e semiologia detalhados e minuciosos, aliados a um bom conhecimento anatomofuncional deverão ser a pedra de toque na abordagem desta patologia, uma vez que, se bem executados, colocarão o clínico mais próximo de escolher a abordagem mais correcta e mais benéfica para o doente, permitindo um diagnóstico mais preciso.

No que diz respeito aos estudos apresentados, estes devem ser analisados com a devida reserva, perante a possibilidade de enviesamento e interpretações demasiado simplistas.

Em relação aos estudos com corticoesteróides, os autores identificam evidência na melhoria da dor apenas até às 6 semanas. Após este período não existem conclusões efectivas, devido às diferentes metodologias utilizadas, com quase todos os estudos considerados de baixa qualidade metodológica²⁶ e com reduzido número de participantes.. Fazendo uma análise de múltiplos intervalos temporais, a evidência disponível é de que o efeito benéfico dos corticoesteróides sobre a dor decresce no tempo, sem evidência de quaisquer efeitos aos 6 meses pós-injeção.²⁶

Nos estudos sobre o AH, existe novamente uma enorme variabilidade metodológica: amostras com selecção de doentes com diferentes graus de gravidade da OA, critérios de inclusão e exclusão muito variáveis, utilização de AH com diferentes concentrações, estruturas bioquímicas e pesos moleculares e diferentes esquemas de injeção. Apesar das meta-análises, em geral, não demonstrarem um efeito considerável do AH na redução da dor e melhoria da funcionalidade, a verdade é que, quando analisados individualmente, a maior parte dos trabalhos reporta ganhos estatisticamente significativos com melhoria clínica associada.^{45,51,52}

A evidência disponível demonstra que o AH é uma opção segura, podendo apresentar eficácia no alívio da dor até às 24 semanas.

A relação custo-efectividade do procedimento deverá ser ponderada, porque, em geral, os produtos são dispendiosos, pelo que os doentes deverão ser informados dos resultados esperados para uma adequada gestão de expectativas.

Existe ainda o potencial viés de publicação e das diferenças consideráveis na interpretação do significado clínico dos efeitos observados por parte do tratamento.⁴⁵ Um trabalho de 2013,⁸⁵ investigou possíveis conflitos de interesse em estudos que envolviam a injeção intrarticular com AH na gonartrose e relatou que 63% dos estudos eram financiados pela indústria farmacêutica. Nenhum dos estudos nos quais estava presente como autor um funcionário da empresa reportou uma conclusão desfavorável a propósito da eficácia do AH no tratamento da gonartrose. Os autores, neste sentido, fizeram recomendações sobre a necessidade de maior objectividade e transparência no desenho e metodologias utilizadas nos estudos.

A grande maioria dos estudos envolvendo o PRP refere que estes são particularmente promissores no alívio da dor, melhoria da funcionalidade e da qualidade de vida.^{61,64-67} O potencial regenerativo do PRP deve ser analisado com

reserva porque apenas foi provado em estudos de ciência básica e carece de comprovação em estudos clínicos. Não existem actualmente dados que comprovem que o PRP irá causar regressão dos osteófitos ou dos defeitos cartilagíneos, reparação dos meniscos ou melhoria dos danos irreversíveis da cartilagem e osso subcondral. Chamar novamente a atenção que os dados mais promissores parecem ocorrer em doentes mais jovens e com OA menos avançada, o que pode ser importante aquando da selecção dos doentes. Apesar dos dados preliminares serem altamente promissores, o uso generalizado do PRP na gonartrose não está ainda suportado por evidência científica de alta qualidade, pelo que é fundamental que sejam feitos mais estudos, com metodologia de qualidade, amostragens consideráveis e tempos de follow-up alargados para que o potencial terapêutico do PRP possa ser efectivamente analisado e eventualmente validado.

Conclusão

A osteoartrose é uma patologia frequente e incapacitante, cuja prevalência irá aumentar nas próximas décadas atendendo à evolução da pirâmide demográfica, o que irá colocar uma pressão crescente sobre os serviços de saúde.

É uma doença heterogénea, complexa, difícil de caracterizar e de definir, que cursa habitualmente com dor, rigidez e incapacidade funcional, com grande perda de qualidade de vida.

Neste sentido são fundamentais uma semiologia e exame objectivo detalhados, bem como o eventual recurso a meios complementares de diagnóstico, como a radiografia simples, a ecografia articular e a ressonância magnética

nuclear, para melhorar a correlação clínica/imagem com o objectivo de obter um diagnóstico preciso mas, sobretudo, balizar a origem da dor.

O tratamento é multimodal; em casos refractários ao tratamento conservador e com dor moderada a grave, a injeção intrarticular é uma opção válida e segura.

Analisando as várias opções disponíveis, todas apresentam utilidade e eficácia, pelo que a sua selecção deverá ser adaptada ao doente e à situação clínica.

Em geral, os corticoesteróides deverão ser utilizados em fase hiperálgica, sobretudo na presença de sinovite/flare inflamatório, uma vez que garantem um alívio sintomático de curto prazo muito significativo.

Os hialuronatos demonstram eficácia, sobretudo de médio prazo (até às 24 semanas), mas dados recentes vêm levantar a necessidade de ponderar questões económicas, sendo sugerido que estes apresentem um potencial desfavorável de custo-efectividade.

Os PRP são um tratamento promissor, com descrição de melhoria da dor, funcionalidade e qualidade de vida até aos 12 meses, são pouco dispendiosos na sua preparação e particularmente eficazes em doentes jovens com OA menos avançada. Apesar dos resultados actuais serem satisfatórios, são necessários estudos mais robustos, de maior qualidade e com tempos de follow-up mais alargados.

É fundamental ainda que sejam efectuados estudos comparativos com qualidade metodológica inatacável uma vez que os estudos disponíveis à data, em geral, apresentam pouca qualidade metodológica, o que compromete seriamente os resultados, as possíveis ilações e conclusões.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsidio o bolsa ou bolsa. Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship. Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências / References

- Leyland KM, Hart DJ, Javaid MK, et al. The natural history of radiographic knee osteoarthritis: A fourteen-year population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2012;64:2243-51.
- Centers for Disease Control and Prevention. Osteoarthritis Fact Sheet. Centers for Disease Control and Prevention. Washington: CDC; 2019.
- Kotlarz H, Gunnarsson CL, Fang H, Rizzo JA. Insurer and out-of-pocket costs of osteoarthritis in the US: evidence from national survey data. *Arthritis Rheum*. 2009. 60 :3546-53.
- Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: Population based cohort study. *BMJ*. 2011;342:d1165.
- Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:580-92. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136.
- Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop*. 2014; 5:351-61.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Osteoarthritis and disk degeneration in an urban population. *Annals*. 1958; 17:388-97.
- Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008; 34:623-43.

9. Symmons D, Mathers C, Pflieger B. Global burden of osteoarthritis in the year 2000. WHO global burden of disease. Geneva: WHO; 2003.
10. Hollander JL, Brown EM, Jessar RA, Brown CY. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints; comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *J Am Med Assoc.* 1951;147:1629-35.
11. Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus* 2001;10:140-7.
12. MacMahon PJ, Eustace SJ, Kavanagh EC. Injectable corticosteroid and local anesthetic preparations: A review for radiologists. *Radiology.* 2009;252:647-61.
13. O'Connor FG. Common injections in sports medicine: general principles and specific techniques. In: O'Connor FG, editors. *Sports Medicine: Just the Facts.* New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2005.p.426-33.
14. Ostergaard M, Stoltenberg M, Gideon P, Sorensen K, Henriksen O, Lorenzen I. Changes in synovial membrane and joint effusion volumes after intraarticular methylprednisolone. Quantitative assessment of inflammatory and destructive changes in arthritis by MRI. *J Rheumatol.* 1996;23:1151-61.
15. Hollander JL, Jessar RA, Brown EM. Intra-synovial corticosteroid therapy: A decade of use. *Bull Rheum Dis.* 1961;11:239-240.
16. Blyth T, Hunter JA, Stirling A. Pain relief in the rheumatoid knee after steroid injection. A single-blind comparison of hydrocortisone succinate, and triamcinolone acetonide or hexacetonide. *Br J Rheumatol.* 1994;33: 461-3.
17. Swerdlow M, Jones R. The duration of action of bupivacaine, prilocaine and lignocaine. *Br J Anaesth.* 1970;42: 335-9.
18. Benzon HT, Chew TL, McCarthy RJ, Benzon HA, Walega DR. Comparison of the particle sizes of different steroids and the effect of dilution: A review of the relative neurotoxicities of the steroids. *Anesthesiology.* 2007;106: 331-8.
19. Gomoll AH, Kang RW, Williams JM, Bach BR, Cole BJ. Chondrolysis after continuous intra-articular bupivacaine infusion: An experimental model investigating chondrotoxicity in the rabbit shoulder. *Arthroscopy.* 2006;22:813-819.
20. Piper SL, Kramer JD, Kim HT, Feeley BT. Effects of local anesthetics on articular cartilage. *Am J Sports Med.* 2011;39:2245-53.
21. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48: 370-7.
22. Hollander JL, Jessar RA, Brown EM. Intra-synovial corticosteroid therapy: A decade of use. *Bull Rheum Dis.* 1961;11:239-40.
23. Friedman DM, Moore ME. The efficacy of intraarticular steroids in osteoarthritis: A double-blind study. *J Rheumatol* 1980;7:850-6.
24. Courtney P, Doherty M. Joint aspiration and injection. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:345-69.
25. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD005328.
26. Jüni P, Hari R, Rutjes AWS, Fischer R, Silleta MG, Reichenbach S, da Costa BR. Intraarticular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015: CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.
27. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ.* 2004;328:869.
28. Hepper CT, Halvorson JJ, Duncan ST, Gregory AJ, Dunn WR, Spindler KP. The efficacy and duration of intra-articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009;17:638-46.
29. Arden NK, Reading IC, Jordan KM, Thomas L, Platten H, Hassan A, et al. A randomised controlled trial of tidal irrigation vs corticosteroid injection in knee osteoarthritis: the KIVIS Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16:733-739.
30. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: Evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013;21:571-6.
31. Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. *J Biol Chem* 1934;107:629-34.
32. Balazs EA. Hyaluronic acid and matrix implantation: A report on the biologic activity and therapeutic use of hyaluronic acid. Arlington: Biotrix, 1971.
33. Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop.* 2014;5:351-61. doi:10.5312/wjo.v5.i3.351.
34. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther.* 2003; 5:54-67.
35. Axe JM, Snyder-Mackler L, Axe MJ. The role of viscosupplementation. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2013; 21:18-22.
36. Amiel D, Toyoguchi T, Kobayashi K, Bowden K, Amiel ME, Healey RM. Long-term effect of sodium hyaluronate (Hyalgan) on osteoarthritis progression in a rabbit model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003; 11:636-43.
37. Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005; 13:216-24.
38. Amiel D, Toyoguchi T, Kobayashi K, Bowden K, Amiel ME, Healey RM. Long-term effect of sodium hyaluronate (Hyalgan) on osteoarthritis progression in a rabbit model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003; 11:636-43.
39. Gomis A, Miralles A, Schmidt RF, Belmonte C. Intra-articular injections of hyaluronan solutions of different elastoviscosity reduce nociceptive nerve activity in a model of osteoarthritic knee joint of the guinea pig. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009; 17:798-804.
40. McArthur BA, Dy CJ, Fabricant PD, Valle AG. Long term safety, efficacy, and patient acceptability of hyaluronic acid injection in patients with painful osteoarthritis of the knee. *Patient Prefer Adherenc.e* 2012;6:905-10.
41. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157:180-191.
42. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis—meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011; 19:611-9.
43. Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86:538-45.
44. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD005321.
45. Divine JG, Shaffer MD. Use of viscosupplementation for knee osteoarthritis: an update. *Curr Sports Med Rep.* 2011; 10:279-84.
46. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA.* 2003; 290:3115-21.
47. Modawal A, Ferrer M, Choi HK, Castle JA. Hyaluronic acid injections relieve knee pain. *J Fam Pract.* 2005; 54:758-67.
48. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2005; 172:1039-43.
49. Medina JM, Thomas A, Denegar CR. Knee osteoarthritis: should your

- patient opt for hyaluronic acid injection? *J Fam Pract.* 2006; 55:669-75.
50. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012; 157:180-91.
 51. Kon E, Filardo G, Drobnic M, Madry H, Jelic M, van Dijk N, et al.. Non-surgical management of early knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20:436-49.
 52. Wang Y, Hall S, Hanna F, Wluka AE, Grant G, Marks P, et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Aug 24; 12(1):195.
 53. Kingsley CS. Blood coagulation; evidence of an antagonist to factor VI in platelet-rich human plasma. *Nature.* 1954;173:723-24.
 54. Filardo G, Kon E, Buda R, 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.* 2011;19:528-35.
 55. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001;10:225-8.
 56. 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;21:1627-37.
 57. 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;42:35-41.
 58. Sun Y, Feng Y, Zhang CQ, Chen SB, Cheng XG. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. *Int Orthop.* 2010;34: 589-97.
 59. Sundman EA, Cole BJ, Fortier LA. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2011;39:2135-40.
 60. 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.
 61. 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;91:411-7.
 62. 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;89:961-9.
 63. 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;24:1665-77. doi: 10.1007/s00167-015-3784-4.
 64. 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.
 65. Filardo G, Kon E, Buda R, 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.* 2011;19:528-35. doi: 10.1007/s00167-010-1238-6.
 66. Campbell KA, Saltzman BM, Mascarenhas R, Khair MM, Verma NN, Bach BR Jr, et al. 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.* 2015;31:2213-21.
 67. Laudy AB, Bakker EW, Rekers M, Moen MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2015;49:657-72.
 68. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61:1704-11.
 69. 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.* 2011; 27:1490-501.
 70. Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, García Gutierrez A, 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.* 2012; 28:1070-8.
 71. Cerza F, Carni S, Carcangiu A, Di Vavo I, Schiavilla V, Pecora A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med.* 2012; 40:2822-7.
 72. 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.
 73. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy.* 2016; 32:495-505.
 74. Huang Y, Liu X, Xu X, Liu J. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, hyaluronic acid or corticosteroids for knee osteoarthritis : A prospective randomized controlled study. *Orthopade.* 2019; 48:239-47.
 75. Friedenstein AJ, Piatetzky-Shapiro II, Petrakova KV. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol.* 1966;16:381-90.
 76. Barry F, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:584-94.
 77. Chen FH, Tuan RS. Mesenchymal stem cells in arthritic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:223.
 78. Hunziker EB, Rosenberg LC. Repair of partial-thickness defects in articular cartilage: Cell recruitment from the synovial membrane. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78:721-33.
 79. Orozco L, Munar A, Soler R, et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: A pilot study. *Transplantation.* 2013;95:1535-41.
 80. Wong KL, Lee KB, Tai BC, Law P, Lee EH, Hui JH. Injectable cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in varus knees with cartilage defects under- going high tibial osteotomy: A prospective, randomized controlled clinical trial with 2 years' follow-up. *Arthroscopy.* 2013;29:2020-2028.
 81. Jo CH, Lee YG, Shin WH, Oh S, Shin JS, Shim H, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: A proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells.* 2014;32:1254-66.
 82. Centeno C, Pitts J, Al-Sayegh H, Freeman M. Efficacy of autologous bone marrow concentrate for knee osteoarthritis with and without adipose graft. *Biomed Res Int.* 2014;2014:370621.
 83. Suzuki K, Sun R, Origuchi M, Kanehira M, Takahata T, Itoh J, et al. Mesenchymal stromal cells promote tumor growth through the enhancement of neovascularization. *Mol Med.* 2011;17:579-87.
 84. Yamasaki S, Mera H, Itokazu M, Hashimoto Y, Wakitani S. Cartilage repair with autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation: Review of preclinical and clinical studies. *Cartilage.* 2014;5: 196-202.
 85. Printz JO, Lee JJ, Knesek M, Urquhart AG. Conflict of interest in the assessment of hyaluronic acid injections for osteoarthritis of the knee: an updated systematic review. *J Arthroplasty.* 2013; 28(8 Suppl):30-33.e1.