

Lauro Augusto Veloso Costa

**COMO O PLASMA RICO EM PLAQUETAS SE COMPARA
CLINICAMENTE A OUTRAS TERAPIAS NO TRATAMENTO DA
OSTEOARTRITE DO JOELHO? Revisão sistemática e meta-análise**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutor em Ciências
da Saúde.

São Paulo

2021

Lauro Augusto Veloso Costa

**COMO O PLASMA RICO EM PLAQUETAS SE COMPARA
CLINICAMENTE A OUTRAS TERAPIAS NO TRATAMENTO DA
OSTEOARTRITE DO JOELHO? Revisão sistemática e meta-análise**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutor em Ciências
da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Mário Ferretti Filho

Coorientador: Prof. Dr. Mário Lenza

São Paulo

2021

Costa, Lauro Augusto Veloso

Como o plasma rico em plaquetas se compara clinicamente a outras terapias no tratamento da osteoartrite do joelho? Revisão sistemática e meta-análise / Lauro Augusto Veloso Costa. -- São Paulo, 2021.

xii, 44 f.

Tese (Doutorado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *How does platelet-rich plasma (PRP) compare clinically to other therapies in the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis.*

1. Plasma rico em plaquetas. 2. Osteoartrite do joelho. 3. Revisão sistemática. 4. Metanálise.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Lauro Augusto Veloso Costa

**COMO O PLASMA RICO EM PLAQUETAS SE COMPARA
CLINICAMENTE A OUTRAS TERAPIAS NO TRATAMENTO DA
OSTEOARTRITE DO JOELHO? Revisão sistemática e meta-análise**

Presidente da banca: Prof. Dr. Mário Ferretti Filho

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Prof. Dr. José Mauro Kutner

Prof. Dr. Alberto de Castro Pochini

Prof. Dr. Adriano Marques de Almeida

Membros suplentes:

Prof. Dr. Luciano Miller Reis Rodrigues

Prof. Dr. Alessandro Rozim Zorzi

Prof. Dr. Reynaldo Jesus Garcia Filho

Aprovada em: 02/12/2021.

Dedicatória

À minha esposa, pela compreensão durante essa difícil, mas gratificante jornada.

Aos meus pais, por todo o esforço que tiveram para me educar, e conseguirem me mostrar a importância de uma boa educação.

Aos meus orientadores, Dr. Mário Ferretti e Dr. Mário Lenza, por confiarem em mim e acreditarem que eu seria capaz.

Agradecimentos

Ao meu amigo Noel Oizerovici Foni, pelas conversas sempre inspiradoras e ajuda nessa tese.

À Isadora Oliveira, por toda a ajuda na tese.

À Eliane Antonioli, pelos ensinamentos relativos à pesquisa durante nossas reuniões semanais.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras	ix
Lista de tabelas	x
Lista de abreviaturas	xi
Resumo	xii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Descrição da condição investigada	1
1.2 Descrição da intervenção	1
1.3 Como a intervenção funciona	2
1.4 Por que esta revisão é importante?	3
1.5 Objetivos.....	3
2 MÉTODOS	5
2.1 Critérios para escolha dos estudos	5
2.1.1 Tipos de estudos	5
2.1.2 Participantes	5
2.1.3 Tipos de intervenção	6
2.1.4 Tipos de desfechos analisados	6
2.2 Estratégia de busca para identificação dos estudos.....	7
2.2.1 Plataformas eletrônicas	7
2.2.2 Outras fontes de busca.....	8
2.3 Coleta e análise dos dados	8
2.3.1 Seleção dos estudos	8
2.3.2 Manejo e extração dos dados.....	8
2.3.3 Avaliação do risco de viés	9
2.3.4 Medidas de efeito do tratamento	9
2.3.5 Unidades de análise	9
2.3.6 Lidando com dados ausentes ou perdidos	10
2.3.7 Avaliação da heterogeneidade	10
2.3.8 Avaliação do viés de publicação.....	10
2.3.9 Síntese dos dados	10

2.3.10 Análise de subgrupo e investigação de heterogeneidade	11
2.3.11 Análise de sensibilidade	11
2.3.12 Avaliação da qualidade da evidência	11
3 RESULTADOS	13
3.1 Resultados da busca	13
3.2 Características dos estudos incluídos	15
3.3 Risco de viés dos estudos incluídos	18
3.3.1 Alocação.....	20
3.3.2 Cegamento	20
3.3.3 Dados de desfechos incompletos	21
3.3.4 Relato seletivo	21
3.3.5 Outros vieses.....	21
3.3.6 Efeito das intervenções para os desfechos analisados	21
3.3.6.1 Dor.....	21
3.3.6.2 Função.....	25
3.3.6.3 Falha do tratamento.....	29
3.3.6.4 Desfechos secundários	30
3.3.7 Análise de sensibilidade	31
3.3.8 Análise de subgrupo	32
3.3.9 Resumo dos achados e qualidade da evidência	33
4 DISCUSSÃO	34
4.1 Resumo dos principais achados.....	34
4.2 Aplicabilidade da evidência	34
4.3 Qualidade da evidência	35
4.4 Potenciais vieses no processo de revisão	36
4.5 Concordâncias e discordâncias com outras revisões.....	36
5 CONCLUSÕES	38
6 REFERÊNCIAS	39
Abstract	
Apêndices	

Lista de figuras

Figura 1. Processo de seleção dos estudos	14
Figura 2. Risco de viés em cada item para cada estudo incluído	19
Figura 3. Risco de viés em cada item apresentado como porcentagem entre todos os estudos	20
Figura 4. Representação gráfica (<i>forest plot</i>) da comparação entre plasma rico em plaquetas e placebo para o desfecho dor	23
Figura 5. Representação gráfica (<i>forest plot</i>) da comparação entre plasma rico em plaquetas e ácido hialurônico para o desfecho dor	23
Figura 6. Representação gráfica (<i>forest plot</i>) da comparação entre plasma rico em plaquetas e Corticosteroide para o desfecho dor	24
Figura 7. Comparação entre plasma rico em plaquetas e ácido hialurônico em médio prazo para o desfecho dor	24
Figura 8. Representação gráfica (<i>forest plot</i>) da comparação entre plasma rico em plaquetas e placebo para o desfecho função	26
Figura 9. Representação gráfica (<i>forest plot</i>) da comparação entre plasma rico em plaquetas e ácido hialurônico para o desfecho função	27
Figura 10. Representação gráfica (<i>forest plot</i>) da comparação entre plasma rico em plaquetas e corticosteroide para o desfecho função	28
Figura 11. Comparação entre plasma rico em plaquetas e ácido hialurônico em médio prazo para o desfecho função	28
Figura 12. Falha do tratamento	29

Lista de tabelas

Tabela 1. Características dos estudos quanto ao preparo e administração do PRP	16
Tabela 2. Estimativas de efeito para o desfecho dor entre todas as comparações em todos os tempos de seguimento.....	22
Tabela 3. Estimativas de efeito para o desfecho função entre todas as comparações em todos os tempos de seguimento.....	25
Tabela 4. Estimativas de efeito para o desfecho rigidez entre todas as comparações em todos os tempos de seguimento.....	30
Tabela 5. Estimativas de efeito para o desfecho qualidade de vida entre todas as comparações em todos os tempos de seguimento	31

Lista de abreviaturas

AH	Ácido hialurônico
DM	Diferença entre médias
DPM	Diferença padronizada entre as médias
EVA	Escala Visual Analógica
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
KOOS	<i>Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score</i>
PRP	Plasma rico em plaquetas
PRP-PL	Plasma rico em plaquetas e pobre em leucócitos
PRP-RL	Plasma rico em plaquetas e leucócitos
RR	Risco relativo
WOMAC	<i>Western Ontario e McMaster Universities</i>

Resumo

Introdução: Tem ocorrido um crescente interesse no uso de terapias biológicas para as patologias ortopédicas, tais como osteoartrite do joelho. A injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas é uma dessas terapias e ainda carece de resultados consistentes. **Objetivo:** Avaliar os efeitos do plasma rico em plaquetas por via intra-articular comparados com outros métodos de tratamento não-cirúrgicos para a osteoartrite do joelho. **Métodos:** Nessa meta-análise de estudos clínicos randomizados ou quase randomizados, buscamos identificar estudos relevantes publicados até janeiro de 2021 em três importantes plataformas eletrônicas. Desfechos primários de interesse foram dor, função e falha de tratamento. O risco de viés de todos os estudos foi avaliado por meio da ferramenta proposta pela Cochrane. A ferramenta GRADE foi utilizada para a avaliação do grau de recomendação e qualidade da evidência. **Resultados:** Quarenta estudos com 3.035 participantes foram incluídos. O foco da análise foi a comparação do plasma rico em plaquetas com injeções intra-articulares de ácido hialurônico, corticosteroide e placebo, uma vez que acreditamos que essas são as comparações mais relevantes e com o maior número de estudos disponíveis. A maioria dos estudos apresentou um tempo de seguimento dos participantes de 6 meses e, neste ponto, o plasma rico em plaquetas foi significativamente mais efetivo que outras terapias, em relação ao controle da dor, e melhora da função e rigidez do joelho. Entretanto, a evidência atual tem baixa ou muito baixa qualidade a depender do desfecho analisado, e é baseada em estudos com alto risco de viés e heterogeneidade considerável entre eles. Nenhuma diferença significativa entre os tratamentos foi encontrada com relação aos eventos adversos e falha do tratamento. **Conclusão:** Importantes limitações metodológicas e considerável heterogeneidade em relação ao protocolo de tratamento entre os estudos são evidentes. A qualidade da evidência foi baixa ou muito baixa para todos os desfechos analisados. Portanto, não é possível recomendar o uso de plasma rico em plaquetas no tratamento da osteoartrite do joelho.

Identificador PROSPERO: CRD42018093247.

Descritores: Plasma rico em plaquetas; Osteoartrite do joelho; Revisão sistemática; Metanálise

1 INTRODUÇÃO

1.1 Descrição da condição investigada

A osteoartrite do joelho é um problema de saúde pública devido à sua alta prevalência na população, disfunção causada, e custos para tratamento.⁽¹⁾ Sua prevalência aumenta com a idade, e sua incidência em adultos acima de 55 anos é maior entre mulheres do que homens.⁽²⁾ É uma condição onde há áreas de perda de cartilagem dentro da articulação, que são associadas com hipertrofia óssea (osteófitos e esclerose do osso subcondral) e espessamento da cápsula. Clinicamente, caracteriza-se por dor, limitação de movimento, crepitação e efusão articular e variáveis graus de inflamação.⁽³⁾ Os fatores de risco em adultos incluem aumento de massa corporal, lesão prévia no joelho, presença de artrose em mãos, sexo feminino, aumento da idade e certas atividades físicas de alto impacto ou que exijam movimentos com o joelho em altos graus de flexão.⁽⁴⁾ De maneira geral, a osteoartrite é tratada por uma combinação de métodos de tratamento, tais como intervenções biomecânicas, corticoide intra-articular, exercícios para fortalecimento muscular, hidroterapia, redução de peso e educação do paciente.⁽⁵⁾ Mais recentemente, tem surgido interesse no uso de terapias biológicas em condições ortopédicas tais como tendinites e osteoartrite. O plasma rico em plaquetas (PRP) tem aparecido como uma interessante opção de tratamento.⁽⁶⁾

1.2 Descrição da intervenção

O PRP é uma fração do plasma sanguíneo com concentração de plaquetas acima do valor basal e produzido por centrifugação do sangue total. O processo de preparo envolve a extração de uma quantidade variável de sangue do paciente (sangue autólogo) que é então centrifugada para obter uma suspensão concentrada de plaquetas.⁽⁷⁾ Para a sua produção, há atualmente uma série de *kits* disponíveis comercialmente. Tais *kits* diferem principalmente quanto à força, tempo e número de centrifugações, o que altera o produto final, em especial, quanto ao número de plaquetas e presença de leucócitos.⁽⁷⁾ Por conta dessas inúmeras diferenças, a

definição do PRP ainda é arbitrária e baseada apenas na quantidade absoluta de plaquetas (maior que 4-5x a quantidade basal de plaquetas ou acima de 1.000.000 de plaquetas/ μ L).^(8,9) O produto final pode ser classificado de acordo com suas propriedades biológicas: 1) plasma rico em plaquetas e pobre em leucócitos (PRP-PL); 2) plasma rico em plaquetas e leucócitos (PRP-RL); 3) plasma rico em fibrina; 4) plasma rico em fibrina e leucócitos.^(10,11) Não apenas o tipo e a preparação mas também o protocolo de administração (número de injeções e intervalo entre elas) é muito variado, com a maioria dos estudos utilizando entre uma e três injeções intra-articulares. O intervalo entre as aplicações costuma ser de uma até quatro semanas.⁽¹²⁾

1.3 Como a intervenção funciona

O PRP pode potencialmente aumentar o processo de cicatrização no nível celular, através da liberação de vários fatores de crescimento e citocinas contidas nas plaquetas, modificando a resposta inflamatória ao atuar no recrutamento celular, proliferação, angiogênese e diferenciação de células envolvidas na regeneração tecidual.⁽¹³⁾ Além disso, é teorizado que o fibrinogênio quando ativado pode atuar produzindo matriz de fibrina capaz de preencher defeitos de cartilagem, o que teria uma função benéfica em se tratando de tratamento para osteoartrite.⁽¹⁴⁾ Os fatores de crescimento, contidos em grânulos citoplasmáticos nas plaquetas, são liberados pelas plaquetas no tecido lesionado. Para que ocorra essa liberação, é preciso que ocorra o processo chamado de “ativação do PRP”. A ativação do PRP se refere primordialmente ao processo de degranulação das plaquetas e posterior liberação dos fatores de crescimento. A ativação pode ser feita de forma exógena ao utilizar produtos específicos para essa função (ex.: CaCl_2 a 10%) ou mesmo de forma endógena (pelo simples contato do PRP com o tecido lesionado). Defensores da ativação exógena citam o possível aumento na quantidade de fatores de crescimento liberados, mas a superioridade entre um ou outro método ainda carece de confirmação.⁽⁸⁾ A resposta regenerativa induzida pelo PRP se daria pela potencialização das funções metabólicas no tecido danificado.⁽⁶⁾ E também já é teorizado o potencial efeito na condrogênese e proliferação de células mesenquimais.⁽⁶⁾ Os principais fatores de crescimento identificados em plaquetas incluem o fator de crescimento transformador beta, derivado de plaquetas, insulínico, fibroblástico, epidermal, endotelial vascular, e endotelial

celular.⁽¹³⁾ Após a injeção do PRP, os fatores de crescimento parecem aumentar em pontos diferentes ao longo das próximas 96 horas, o que sugere que o PRP aplicado ativa outros caminhos biológicos para liberação desses fatores ao invés de simplesmente liberar esses fatores por si só.^(15,16) Apesar desse conhecimento teórico, ainda não há consenso de qual seria a composição ideal dentro do PRP, além de ser sabido que diferentes métodos de preparo do PRP podem originar produtos diferentes, no que se refere à quantidade de citocinas, fatores de crescimento e concentração de plaquetas.⁽⁷⁾ Também permanece incerta se existe uma relação direta entre quantidade de plaquetas e concentração de fatores de crescimento.⁽⁹⁾

1.4 Por que esta revisão é importante?

O PRP tem atualmente sido usado em várias condições ortopédicas como tendinopatias e artrose. O produto ainda carece de padronização e seu preparo varia em muitos aspectos, incluindo o processo de centrifugação, concentração de plaquetas, presença de leucócitos, e número e intervalo de injeções, o que torna difícil a comparação entre os estudos. Além disso, a qualidade metodológica baixa dos estudos disponíveis é uma queixa frequente nas revisões sobre o tema.^(17,18) E por esse mesmo motivo, há ainda conclusões inconsistentes sobre o uso do PRP na artrose do joelho. Com novos estudos clínicos sendo publicados a cada ano, revisões sistemáticas tornam-se necessárias para avaliar a evidência desta intervenção.

1.5 Objetivos

1. Avaliar a qualidade da evidência disponível para cada desfecho de interesse entre o plasma rico em plaquetas e os principais métodos de tratamento não-cirúrgicos;
2. Avaliar os efeitos (benefícios e eventos adversos) da injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas comparada a outros métodos de tratamento para osteoartrite do joelho;

3. Analisar os principais pontos de melhoria metodológica dos estudos que podem levar a um aumento da qualidade da evidência para os principais desfechos clínicos analisados.

2 MÉTODOS

O protocolo dessa revisão foi registrado no Sistema de Gerenciamento de Projetos de Pesquisa sob o número 3495-18 e considerado isento do Comitê de Ética. O protocolo também foi registrado na plataforma PROSPERO em 18 de abril de 2018 (ID de registro: CRD42018093247) e foi realizado seguindo as recomendações da *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*.⁽¹⁹⁾ Sempre que possível, o método do protocolo publicado previamente foi estritamente seguido. A ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) foi utilizada para avaliar a qualidade de evidência relacionada aos desfechos analisados.

2.1 Critérios para escolha dos estudos

2.1.1 Tipos de estudos

Foram incluídos estudos clínicos randomizados ou quase-randomizados (método de alocação dos participantes que não é estritamente aleatório, ex.: por data de aniversário, ou número de registro hospitalar) publicados na língua inglesa comparando injeção intra-articular de PRP a qualquer outro tipo de tratamento para artrose do joelho (placebo oral ou intra-articular, corticosteroide oral ou intra-articular, ácido hialurônico (AH) intra-articular, anti-inflamatórios ou outros agentes farmacológicos, e exercício), exceto opções cirúrgicas.

2.1.2 Participantes

Foram incluídos estudos clínicos com participantes de qualquer idade diagnosticados com artrose do joelho, usando qualquer critério diagnosticado reconhecido na literatura.

2.1.3 Tipos de intervenção

A injeção intra-articular de PRP foi considerada a intervenção de interesse quando utilizada como tratamento em um dos grupos do estudo. O estudo que usou cointervenção foi incluído desde que tenha sido usada em ambos os grupos do estudo. Não foi considerada como cointervenção o uso de substância anestésica quando utilizada junto com a intervenção testada (ex.: lidocaína, bupivacaína). Foram excluídos estudos comparando métodos de preparação ou diferentes doses de PRP, sem um grupo controle tratado com outro método que não o PRP.

2.1.4 Tipos de desfechos analisados

Os desfechos analisados foram classificados quanto ao tempo de avaliação em três períodos de seguimento: avaliação de curto prazo (mensurado até um mês após o tratamento), médio prazo (um a seis meses), e avaliação de longo prazo (mais de 6 meses após o tratamento). Quando em um estudo houve duas avaliações dentro do mesmo intervalo considerado nessa revisão (ex.: para o médio prazo, houve uma avaliação aos 3 meses e outra aos 6 meses), foi utilizada a avaliação mais próxima do final daquele prazo.

2.1.4.1 Desfechos primários

- Avaliação funcional, por meio da escala de *Western Ontario e McMaster Universities* (WOMAC), *International Knee Documentation Committee* (IKDC), e subescala do *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS);
- Dor, avaliada por meio da subescala de dor do WOMAC, Escala Visual Analógica (EVA), ou subescala de dor do KOOS;
- Falha de tratamento, definida pela necessidade de cirurgia ou qualquer outro tipo de tratamento, e pela avaliação subjetiva de ausência de melhora após o tratamento.

2.1.4.2 Desfechos secundários

- Qualidade de vida, avaliada por meio da escala EuroQoL-VAS ou SF-36;
- Rigidez, avaliada pela subescala de rigidez do WOMAC;
- Eventos adversos graves, definidos por qualquer evento adverso onde o paciente deixou o estudo devido a recomendação médica ou por desejo próprio motivado pelo evento.

Como nem todos os estudos usam o mesmo instrumento para avaliar os resultados ou mesmo um único estudo usa duas medidas para o mesmo desfecho, foi criada uma hierarquia para avaliar cada desfecho de interesse da revisão. Para o desfecho dor, foi seguida a seguinte hierarquia: WOMAC, EVA, e subescala KOOS. Para a avaliação funcional, a hierarquia usada foi WOMAC, IKDC e KOOS função. Finalmente, para qualidade de vida foi seguida a hierarquia EuroQoL-VAS e SF-36.

2.2 Estratégia de busca para identificação dos estudos

2.2.1 Plataformas eletrônicas

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada usando as bases de dados eletrônicas PubMed (de 1966 a fevereiro de 2021), Embase (de 1974 a fevereiro de 2021) e Scopus (de 1966 a fevereiro de 2021). A estratégia de busca utilizada foi: *((("Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh]) OR ((osteoarthritis[Text Word] OR osteoarthroses[Text Word] OR osteoarthrosis[Text Word] OR "Osteo arthritis"[Text Word]) AND knee[Text Word] OR "knee joint"[MeSH Terms])) NOT ("osteoarthritis, hip"[MeSH Terms] OR "osteoarthritis, spine"[mesh terms])) AND (((("platelet-rich plasma"[MeSH Terms] OR "platelet-rich fibrin"[MeSH Terms]) OR "platelet rich plasma"[All Fields]) OR "Blood platelet*"[All Fields]) OR "PRP"[All Fields] OR "PRF"[All Fields])) NOT ("Temporomandibular Joint"[Mesh] OR "Temporomandibular Joint Disorders"[Mesh])).*

2.2.2 Outras fontes de busca

As referências de revisões sistemáticas similares e dos artigos incluídos nessa revisão foram também revisadas para encontrar potenciais estudos elegíveis.

2.3 Coleta e análise dos dados

2.3.1 Seleção dos estudos

A seleção dos artigos por títulos e resumos, e a exclusão dos artigos duplicados identificados na busca, foram realizadas por dois autores, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. O artigo completo foi lido quando a decisão não pôde ser tomada pela leitura do resumo.

2.3.2 Manejo e extração dos dados

Após seleção dos estudos, os seguintes dados foram extraídos: informações gerais de cada estudo (título, autores, local do estudo, ano de publicação, tipo de estudo, duração, se o protocolo foi publicado antes de recrutar os participantes, se houve fonte de pagamento para o estudo, detalhes de registro do estudo clínico, tempo de seguimento dos participantes), detalhes dos participantes (número de participantes recrutados e avaliados, perda de participantes no seguimento, critérios de inclusão e exclusão, idade, gênero, índice de massa corporal (IMC) e gravidade de artrose), detalhes das intervenções (método de preparo e administração) e dados dos desfechos primários e secundários analisados.

Qualquer discordância em relação à seleção de estudos ou extração de dados foi resolvida por discussão entre autores.

2.3.3 Avaliação do risco de viés

O risco de viés de todos os estudos incluídos foi avaliado utilizando as recomendações da Cochrane⁽¹⁹⁾ e o *software* Review Manager 5.3. Para classificar o risco de viés como alto, baixo ou incerto, foi avaliado para cada estudo: geração da sequência de randomização, sigilo da alocação dos participantes, cegamento dos participantes, cegamento dos investigadores, cegamento dos avaliadores, dados ausentes, relato seletivo e outras fontes de vieses (por exemplo, estudo que não alcançou o número calculado no tamanho amostral necessário, ausência do cálculo amostral e poder da análise, diferenças estatisticamente significativas quanto as características dos participantes em cada grupo).

2.3.4 Medidas de efeito do tratamento

O risco relativo (RR) com 95% de intervalo de confiança (IC) foi calculado para desfechos dicotômicos e diferença entre médias (DM) com 95% IC foi utilizado para desfechos contínuos derivados do mesmo instrumento de avaliação com a mesma unidade de medida. Quando estudos reportaram a mesma variável, mas usando diferentes instrumentos e unidades de medida, os dados foram analisados usando a diferença padronizada entre médias (DPM). Quando apropriado, resultados de grupos comparáveis de estudos foram analisados na meta-análise usando o modelo de efeito fixo, exceto para DPM onde o modelo de efeito aleatório foi usado.

O número de ocorrências do total de participantes por grupo foi considerado para eventos adversos graves e falha de tratamento.

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o Review Manager 5.3 e valor-p <0,05 foi considerado como indicativo de significância estatística em todos os resultados.

2.3.5 Unidades de análise

O joelho do participante incluído no estudo foi considerado como a unidade de randomização. Portanto, em estudos onde os dois joelhos do participante

foram analisados, por exemplo, foram consideradas duas unidades de análise para cada participante.

2.3.6 Lidando com dados ausentes ou perdidos

Optou-se por excluir um estudo da análise de determinado desfecho, quando não pudemos extrair os dados por qualquer motivo (por exemplo, na situação onde os dados foram transformados em gráficos ou se os dados foram reportados de uma maneira não usual).

2.3.7 Avaliação da heterogeneidade

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada por análise visual dos gráficos de funil e ainda usamos o teste I^2 para quantificar o grau, como: 0 a 40% pode não ser importante, 30 a 60% pode representar moderada heterogeneidade, 50 a 90% pode representar heterogeneidade substancial, e 75 a 100% uma considerável heterogeneidade.⁽²⁰⁾ Em casos de heterogeneidade considerável os dados foram explorados comparando-se as características dos estudos individuais e uma análise de subgrupo foi ainda conduzida.

2.3.8 Avaliação do viés de publicação

Em meta-análises com mais de 10 estudos incluídos, foi realizada a inspeção visual do gráfico de funil para avaliar o potencial viés de publicação.

2.3.9 Síntese dos dados

Quando apropriado, os resultados de grupos comparáveis de estudos foram agrupados usando o modelo de efeito fixo e 95% de IC. Em contrapartida, o modelo de efeito aleatório foi utilizado quando houve diversidade de instrumentos para avaliação da mesma variável.

2.3.10 Análise de subgrupo e investigação de heterogeneidade

As seguintes análises de subgrupo foram realizadas a fim de avaliar se os desfechos primários função e dor são modificados por fatores pré-determinados: número de injeções de PRP (1 ou ≥ 2), produto fresco *versus* congelado, PRP-PL *versus* PRP-RL, e a concentração de plaquetas $<4x$ o valor de base *versus* $>4x$ o valor de base. O objetivo foi identificar se os resultados da análise de subgrupos eram significativamente diferentes da análise geral.

2.3.11 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada para avaliar o impacto na dor e função (desfechos que consideramos mais relevantes) removendo estudos com potencial viés de seleção e performance (sigilo de alocação incerto ou inadequado e cegamento dos participantes incerto ou inadequado, respectivamente). A análise de sensibilidade e de subgrupos foi restrita às seguintes comparações: AH, placebo e corticosteroide.

2.3.12 Avaliação da qualidade da evidência

A ferramenta GRADE⁽¹⁹⁾ foi utilizada para avaliar a qualidade da evidência (alta, moderada, baixa ou muito baixa) relacionada a cada um dos desfechos. Trata-se de uma ferramenta disponível gratuitamente na *internet*, que permite incluir os dados do conjunto de estudos analisados em cada desfecho e classificá-los quanto aos vieses. Para meta-análises com estudos clínicos randomizados, 5 domínios de potenciais vieses são analisados: Risco de viés, Inconsistência, Evidência indireta, Imprecisão, e Viés de publicação. Quanto ao risco de viés, o conjunto daqueles estudos são avaliados quanto ao sigilo da alocação, o cegamento dos participantes e a perda de dados. A inconsistência diz respeito à heterogeneidade observada naquele desfecho. Evidência indireta trata-se da situação onde determinadas características dos estudos incluídos na revisão (população, intervenções analisadas, etc.) diferem da pergunta da revisão, o que reduz, portanto, o grau de confiança na estimativa do efeito.

Na imprecisão, é julgada principalmente a amplitude do intervalo de confiança. Intervalos muito amplos demonstram um resultado pouco preciso. Por fim, deve ser avaliado o viés de publicação, onde julga-se se o resultado foi influenciado por estudos com amostras pequenas e, portanto, pouco precisos.

Na avaliação pelo sistema GRADE, quando incluídos apenas estudos clínicos randomizados, a qualidade da evidência inicia com nível alto. Caso haja risco de viés, o grau de confiança na estimativa do efeito analisado é reduzido.

A tabela de resumo dos achados foi construída usando a avaliação no prazo intermediário para as seguintes comparações: PRP *versus* AH, PRP *versus* corticosteroide, e PRP *versus* placebo.

3 RESULTADOS

3.1 Resultados da busca

A busca inicial identificou um total de 1.440 artigos (dois artigos foram identificados através da busca nas referências de outras revisões). Depois de remover os artigos duplicados, restaram 908 artigos. Depois da análise de títulos e resumos, houveram 52 artigos para potencial inclusão. Desses, 12 artigos foram excluídos após avaliar o artigo completo. Finalmente, 40 artigos encontraram critérios de inclusão pré-definidos e foram incluídos nessa meta-análise. A figura 1 apresenta o processo de seleção dos estudos.

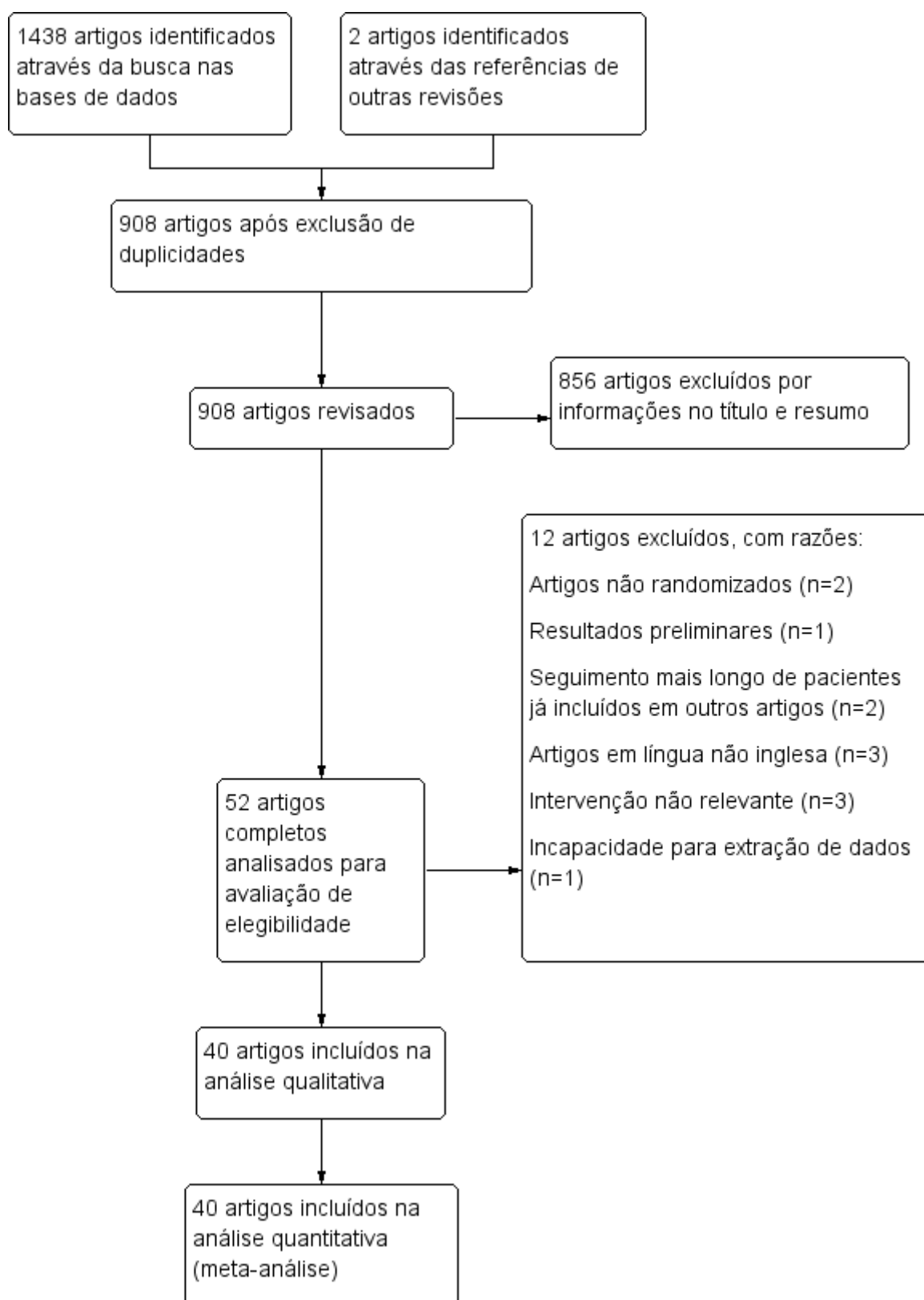


Figura 1. Processo de seleção dos estudos

3.2 Características dos estudos incluídos

Comparação entre PRP e AH foram reportadas por 23 estudos. Comparação entre PRP e placebo foram reportadas por 7 estudos. Comparação entre PRP e corticosteroide foi reportada por 6 estudos. Comparação com exercício foi reportada por 5 estudos e com terapia farmacológica por outros 2 estudos. Finalmente, 2 estudos fizeram comparação entre PRP e terapia com ozônio. Uma tabela resumida com as principais características dos estudos quanto aos pacientes analisados e os grupos de cada estudo podem ser encontrados no apêndice 1. Os estudos compreenderam 3.035 participantes (joelhos), em que 1.444 participantes (joelhos) estavam no grupo PRP e 1.591 participantes nos outros grupos. A média de idade e do IMC no grupo PRP variou de $49,8 \pm 9,4$ a $66,5 \pm 11,3$ e $23,9 \pm 2,6$ a $33,6 \pm 5,2 \text{ kg/cm}^2$, respectivamente. Nos outros grupos a média dessas mesmas variáveis variou de $46,6 \pm 9,3$ a $70,2 \pm 9,2$ e $24,1 \pm 2,9$ a $32,7 \pm 12 \text{ kg/cm}^2$, respectivamente. A gravidade da artrose foi classificada por Kellgren e Lawrence (I-IV) por quase todos os estudos, exceto 4 estudos que reportaram o grau de artrose usando a escala de Ahlbäck (I-IV),⁽²¹⁻²⁴⁾ e um estudo que classificou de acordo com o sistema de classificação de Shahriaree modificado.⁽²⁵⁾ Mais detalhes sobre as características de cada estudo podem ser encontrados no apêndice 1.

O protocolo de tratamento com o PRP variou entre os estudos quanto ao preparo (velocidade e tempo de centrifugação, produto fresco ou congelado, e rico ou pobre em leucócitos) e quanto ao regime de administração (dose e intervalo entre as doses). Essas informações podem ser encontradas na tabela 1.

Tabela 1. Características dos estudos quanto ao preparo e administração do PRP

Estudo	Centrifugação	Tempo (minutos)	Velocidade (rpm)	Condição	Volume, número de injeções e intervalo (semanas)	PL/RL	Concentração de plaquetas (x basal)
Sanchez et al. ⁽²¹⁾	1x	8	NR	Fresco	8mL, 3, 1	PL	<4
Tavassoli et al. ⁽²²⁾	2x	15, 7	1500, 3500	Fresco	4-6mL, 2, 3 4-6mL, 1	RL	NR
Patel et al. ⁽²³⁾	1x	15	1500	Fresco	8mL, 2, 3 8mL, 1	PL	<4
Wu et al. ⁽²⁴⁾	1x	15	3400	Fresco	4mL, 1	PL	<4
Lisi et al. ⁽²⁵⁾	1x	7	900	Fresco	NR, 3, 4	NR	NR
Ahmad et al. ⁽²⁶⁾	1x	9	3500	Fresco	4mL, 3, 2	RL	NR
Akan et al. ⁽²⁷⁾	2x	10, 10	NR	Fresco	1mL, 3, 3	RL	>4
Angoorani et al. ⁽²⁸⁾	2x	6, 5	1600, 2000	Fresco	5mL, 2, 4	RL	>4
Buendía-López e t al. ⁽²⁹⁾	2x	15, 10	1050, 2000	Fresco	5mL, 1	PL	<4
Cerza et al. ⁽³⁰⁾	1x	5	1500	Fresco	5.5mL, 4, 1	PL	<4
Cole et al. ⁽³¹⁾	1x	5	1500	Fresco	4mL, 3, 1	PL	<4
Duymus et al. ⁽³²⁾	1x	7	3700	Fresco	5mL, 2, 4	PL	> 4
Elik et al. ⁽³³⁾	2x	10, 5	2000, 4000	Fresco	4mL, 3, 1	RL	> 4
Elksniņš-Finogejevs et al. ⁽³⁴⁾	1x	8	1800	Fresco	8mL, 1	PL	NR
Filardo et al. ⁽³⁵⁾	2x	6, 15	1480, 3400	Congelado	5mL, 3, 1	RL	> 4
Forogh et al. ⁽³⁶⁾	2x	6, 6	1600, 2000	Fresco	5mL, 1	RL	>4
Gaballa et al. ⁽³⁷⁾	2x	15, 10	1800, 3500	NR	NR, 2, 2	NR	NR
Ghai et al. ⁽³⁸⁾	2x	15, 5	1300, 2200	Fresco	8mL, 1	PL	<4
Görmeli et al. ⁽³⁹⁾	2x	6, 12	1500, 3500	Congelado	5mL, 3, 1 5mL, 1	RL	>4
Huang et al. ⁽⁴⁰⁾	1x	5	3500	Fresco	4mL, 3, 3	PL	<4
Joshi Jubert et al. ⁽⁴¹⁾	2x	15, 20	NR	Fresco	4mL, 1	PL	>4
Kesiktaş et al. ⁽⁴²⁾	1x	6-7	3000	Fresco	2-3mL, 1	RL	NR
Lana et al. ⁽⁴³⁾	2x	5, 17	300G, 700G	Fresco	5mL, 1	RL	>4

continua...

...continuação

Lin et al. ⁽⁴⁴⁾	1x	8	1500	Fresco	2mL, 3, 1	PL	<4
Louis et al. ⁽⁴⁵⁾	2x	15, 15	NR	Fresco	3mL, 1	PL	<4
Montañez-Heredia et al. ⁽⁴⁶⁾	2x	NR	NR	Congelado	5mL, 3, 2	PL	NR
Nabi et al. ⁽⁴⁷⁾	2x	15, 6	1200, 2700	Fresco	5mL, 3, 4	PL	>4
Paterson et al. ⁽⁴⁸⁾	2x	5, 3	2000, 3000	Fresco	3mL, 3, 1	RL	NR
Phul et al. ⁽⁴⁹⁾	2x	15, 7	1600, 2800	Fresco	4-6mL, 1	RL	>4
Raeissadat et al. 2015 ⁽⁵⁰⁾	2x	15, 7	1600, 2800	Fresco	4-6mL, 2, 4	RL	>4
Raeissadat et al. 2017 ⁽⁵¹⁾	3x	15, 7, 4	1600, 3500, 4000	Fresco	4-6mL, 2, 3	RL	>4
Raeissadat et al. 2020 ⁽⁵²⁾	2x	15, 7	1600, 2800	Fresco	4-6mL, 2, 4	RL	>4
Rayegani et al. ⁽⁵³⁾	2x	15, 7	1600, 2800	Fresco	4-6mL, 2, 4	RL	>4
Simental-Mendía et al. ⁽⁵⁴⁾	2x	10, 12	1800, 3400	Fresco	3mL, 3, 2	PL	<4
Smith ⁽⁵⁵⁾	1x	5	1500	Fresco	3-8mL, 3, 1	PL	<4
Spaková et al. ⁽⁵⁶⁾	3x	15, 10, 10	3200, 1500, 3200	Fresco	3mL, 3, 1	RL	>4
Su et al. ⁽⁵⁷⁾	2x	6, 15	1480, 3400	Fresco	6mL, 2, 2	RL	>4
Uslu Güvendi et al. ⁽⁵⁸⁾	1x	5	3600	Fresco	NR, 3, 1 NR, 1	RL	>4
Vaquerizo et al. ⁽⁵⁹⁾	1x	8	NR	Fresco	8mL, 3, 2	PL	<4
Yaradilmis et al. ⁽⁶⁰⁾	1x	5	NR	Fresco	NR, 3, 1	PL	<4
						RL	>4

NR: não reportado; rpm: rotações por minuto; PL: pobre em leucócitos; RL: rico em leucócitos.

Entre os estudos incluídos, quatro deles incluíram dois grupos PRP cada. Patel et al.⁽²³⁾ e Tavassoli et al.⁽²²⁾ incluíram um grupo submetido a apenas uma injeção e outro submetido a duas injeções. Para ambos os estudos, extraiu-se os dados do grupo submetido a duas injeções, e uma análise de sensibilidade foi realizada usando os dados do outro grupo. Görmeli et al.⁽³⁹⁾ e Uslu Guvendi et al.⁽⁵⁸⁾ incluíram um grupo submetido a uma injeção e outro submetido a três injeções. Para ambos os estudos, extraiu-se dados do grupo submetido a três injeções, e uma análise de sensibilidade foi realizada usando dados do outro grupo. Finalmente, Yaradilmis et al.⁽⁶⁰⁾ incluiu um grupo que se submeteu ao tratamento com PRP-PL e outro ao tratamento com PRP-RL. Para esse estudo, foram extraídos os dados do grupo PRP-PL, e uma análise de sensibilidade foi realizada usando dados do grupo PRP-RL. Dois estudos não deixaram claro se o PRP utilizado era pobre ou rico em leucócitos.^(25,37)

3.3 Risco de viés dos estudos incluídos

A figura 2 mostra o risco de viés em cada item para cada estudo incluído. A figura 3 mostra o risco de viés em cada item apresentado como porcentagem entre todos os estudos incluídos.

	Gerção da sequência de randomização (viés de seleção)	Sigilo de alocação (viés de seleção)	Ocultamento de participantes (viés de performance)	Ocultamento do staff (viés de performance)	Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Dados de defeitos incompletos (viés de atrito)	Relato seletivo (viés de publicação)	Outros vieses
Ahmad 2018	+	?	-	-	+	+	-	+
Akan 2018	+	?	-	-	+	+	-	+
Angoorani 2018	+	?	-	-	+	+	+	+
Buendía-López 2018	+	?	-	-	+	+	-	+
Cerza 2012	-	?	-	-	+	+	-	+
Cole 2017	+	+	+	?	+	+	+	+
Duymus 2017	+	?	-	-	+	+	-	+
Elik 2019	+	+	+	-	+	+	-	+
Elksniņš-Finoģejevs 2020	+	?	-	?	+	+	+	+
Filardo 2015	+	+	+	?	+	+	+	+
Forogh 2016	+	?	+	?	+	+	+	+
Gaballa 2019	?	?	-	-	+	+	-	+
Ghai 2019	+	+	+	-	+	+	-	+
Görmeli 2017	+	+	?	-	+	+	-	+
Huang 2019	?	?	-	?	?	+	-	+
Jubert 2017	+	+	+	-	+	+	-	+
Kesiktaş 2020	+	?	-	-	+	+	-	+
Lana 2016	+	?	?	-	+	+	-	+
Lin 2019	+	+	+	-	+	+	+	+
Lisi 2018	+	+	-	-	+	+	+	+
Louis 2018	+	+	+	+	+	+	+	+
Montañez-Heredia 2016	+	?	+	-	+	+	-	+
Nabi 2018	+	?	-	-	+	+	+	+
Patel 2013	+	?	+	?	+	+	-	+
Paterson 2016	+	+	+	+	+	+	+	+
Phul 2018	?	?	-	?	?	+	-	+
Raeissadat 2015	+	?	-	-	+	+	-	+
Raeissadat 2017	+	?	-	-	+	+	+	+
Raeissadat 2020	+	?	-	-	+	+	+	+
Rayegani 2014	+	?	-	-	+	+	-	+
Sánchez 2012	+	+	+	?	+	+	-	+
Simental-Mendía 2016	?	?	-	?	?	+	+	+
Smith 2016	+	+	+	+	+	+	-	+
Spaková 2012	?	?	?	?	?	?	-	+
Su 2018	+	?	-	-	+	+	+	+
Tavassoli 2019	+	?	-	-	+	+	+	+
Uslu Gündü 2018	+	?	-	-	+	+	-	+
Vaquerizo 2013	+	+	-	?	+	+	-	+
Wu 2018	+	?	+	-	+	+	+	+
Yaradilmis 2019	+	+	+	?	+	+	-	+

Figura 2. Risco de viés em cada item para cada estudo incluído

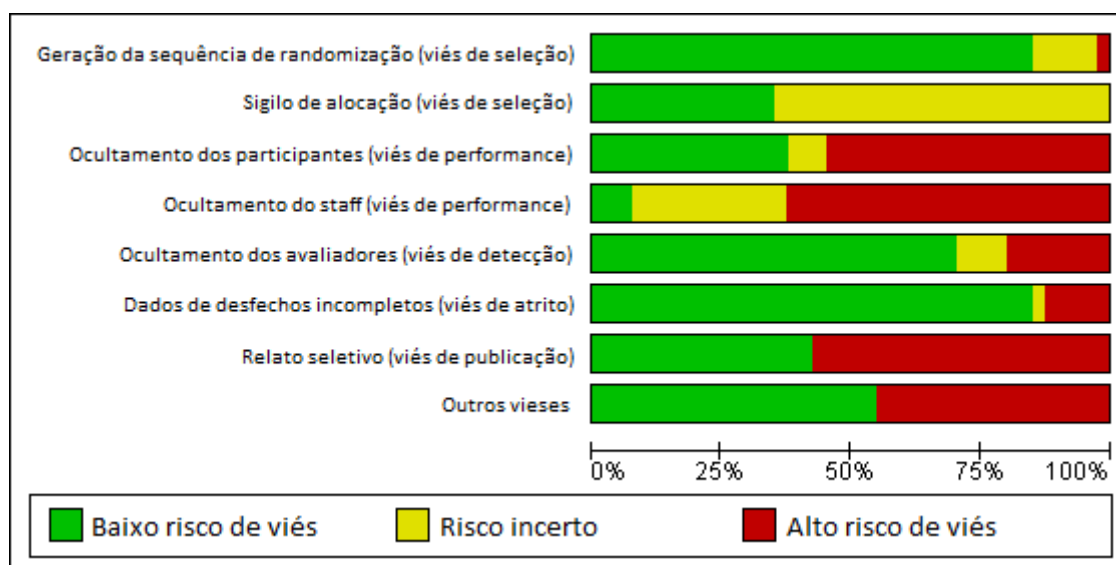


Figura 3. Risco de viés em cada item apresentado como porcentagem entre todos os estudos

3.3.1 Alocação

A geração da sequência de randomização foi considerada adequada em 34 estudos. Cerza et al.⁽³⁰⁾ foi considerado de alto risco pois a randomização foi baseada na admissão do paciente ao hospital. Cinco outros estudos não descreveram o processo de randomização e por isso foram considerados como de risco incerto.

O sigilo da alocação foi considerado apropriado em apenas 14 estudos. Os estudos que não descreveram esse processo (envelopes selados e opacos) foram considerados como de risco incerto.

3.3.2 Cegamento

Participantes e avaliadores foram cegos à intervenção em 15 e 28 estudos, respectivamente. Estudos considerados como de alto risco de viés para o cegamento dos participantes relataram explicitamente não terem ocultado a intervenção ou foram estudos que não conseguiram realizar adequadamente o cegamento pelo fato de não terem coberto as seringas de tratamento, ou não terem retirado amostra de sangue de todos os participantes, ou ainda por terem grupos em que o cegamento não seria possível (ex.: grupo submetido à reabilitação e grupo submetido à injeção intra-articular).

3.3.3 Dados de desfechos incompletos

Seis estudos foram considerados como de alto risco ou risco incerto para dados ausentes ou incompletos. Foi considerado como de baixo risco quando houve menos de 20% de perda de seguimento no estudo, ou quando a perda de seguimento foi balanceada entre os grupos. Estudos considerados como de risco incerto foram estudos que não trouxeram esses dados de forma explícita.

3.3.4 Relato seletivo

Entre todos os estudos, 23 não publicaram um protocolo ou não reportaram todos os desfechos como especificado no protocolo, e por essa razão foram considerados como de alto risco para viés de publicação.

3.3.5 Outros vieses

Considerou-se que 18 estudos apresentavam outros vieses em virtude desses estudos não terem calculado a amostra ou o poder da análise, ou ainda por eles terem diferenças significativas entre os grupos antes mesmo da intervenção (grupos não homogêneos).

3.3.6 Efeito das intervenções para os desfechos analisados

3.3.6.1 Dor

À curto prazo, o PRP foi superior apenas quando comparado com exercício (Tabela 2). Entretanto, essa análise foi baseada em apenas dois estudos. Não houve estudo comparando PRP com terapia farmacológica oral à curto prazo. Em médio prazo, o PRP foi mais efetivo quando comparado a todas as outras terapias, porém com heterogeneidade em todas elas (Tabela 2).

Finalmente, no seguimento de longo prazo, houve diferença significativa favorável ao PRP quando comparado ao AH, terapia farmacológica oral e terapia com ozônio (Tabela 2). As figuras 4, 5, e 6 trazem a representação gráfica (*forest plot*) da análise para o desfecho dor em todos os tempos de seguimento para as principais comparações (placebo, AH e corticosteroide).

Uma inspeção visual do gráfico de funil (Figura 7) para a única comparação com mais de 10 estudos incluídos (comparação com AH no seguimento com prazo intermediário) sugeriu assimetria (viés de publicação).

Tabela 2. Estimativas de efeito para o desfecho dor entre todas as comparações em todos os tempos de seguimento

Desfecho: dor	Estudos	Participantes	Método estatístico (95% IC)	Estimativa do efeito
PRP <i>versus</i> AH	16		DPM (IV, Aleatório)	Apenas subtotal
Curto prazo	5	275	DPM (IV, Aleatório)	-0,25 [-0,92, 0,43]
Médio prazo	14	1176	DPM (IV, Aleatório)	-0,47 [-0,79, -0,15]
Longo prazo	8	748	DPM (IV, Aleatório)	-0,88 [-1,43, -0,34]
PRP <i>versus</i> Corticosteroide	7		DPM (IV, Aleatório)	Apenas subtotal
Curto prazo	3	167	DPM (IV, Aleatório)	-0,00 [-0,49, 0,49]
Médio prazo	6	317	DPM (IV, Aleatório)	-1,34 [-1,93, -0,75]
Longo prazo	2	116	DPM (IV, Aleatório)	-0,54 [-1,90, 0,83]
PRP <i>versus</i> Placebo	4		DPM (IV, Aleatório)	Apenas subtotal
Curto prazo	3	137	DPM (IV, Aleatório)	-0,48 [-1,16, 0,20]
Médio prazo	4	235	DPM (IV, Aleatório)	-1,54 [-2,22, -0,86]
PRP <i>versus</i> Exercício	5		DPM (IV, Aleatório)	Apenas subtotal
Curto prazo	2	90	DPM (IV, Aleatório)	-1,96 [-2,47, -1,44]
Médio prazo	4	212	DPM (IV, Aleatório)	-1,60 [-2,73, -0,46]
Longo prazo	1	42	DPM (IV, Aleatório)	-0,06 [-0,67, -0,54]
PRP <i>versus</i> Terapia oral	2		DM (IV, Fixo)	Apenas subtotal
Médio prazo	2	131	DM (IV, Fixo)	-1,11 [-1,44, -0,79]
Longo prazo	1	66	DM (IV, Fixo)	-0,88 [-1,16, -0,60]
PRP <i>versus</i> Ozonioterapia	2		DPM (IV, Aleatório)	Apenas subtotal
Curto prazo	2	108	DPM (IV, Aleatório)	-0,52 [-1,74, 0,69]
Médio prazo	2	108	DPM (IV, Aleatório)	-2,31 [-3,16, -1,46]
Longo prazo	1	68	DPM (IV, Aleatório)	-1,82 [-2,39, -1,25]

DPM: diferença padronizada entre as médias; DM: diferença entre médias; IC: intervalo de confiança; PRP: plasma rico em plaquetas; AH: ácido hialurônico.

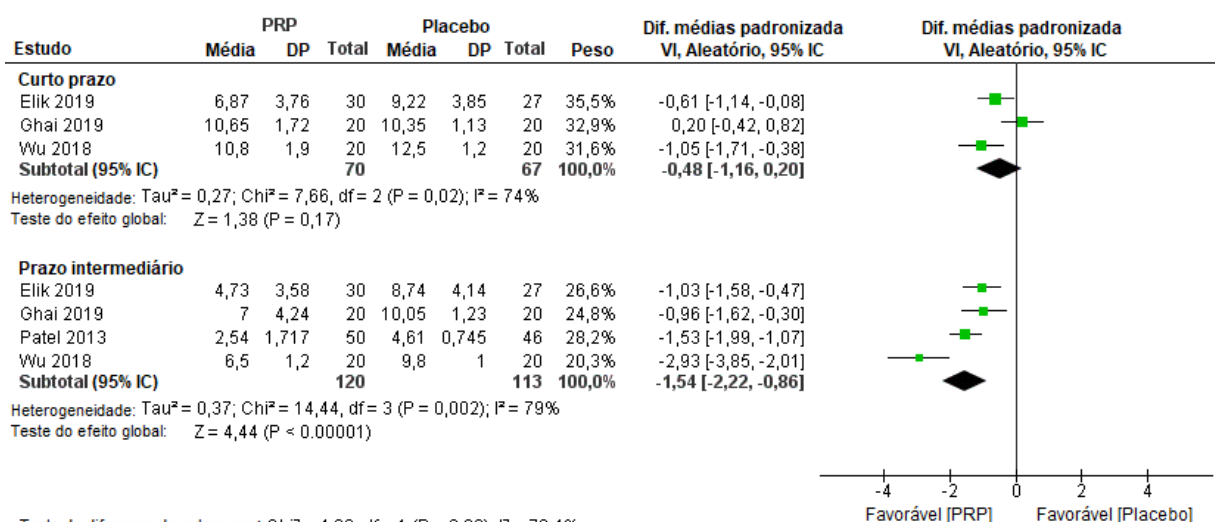


Figura 4. Representação gráfica (*forest plot*) da comparação entre plasma rico em plaquetas e placebo para o desfecho dor

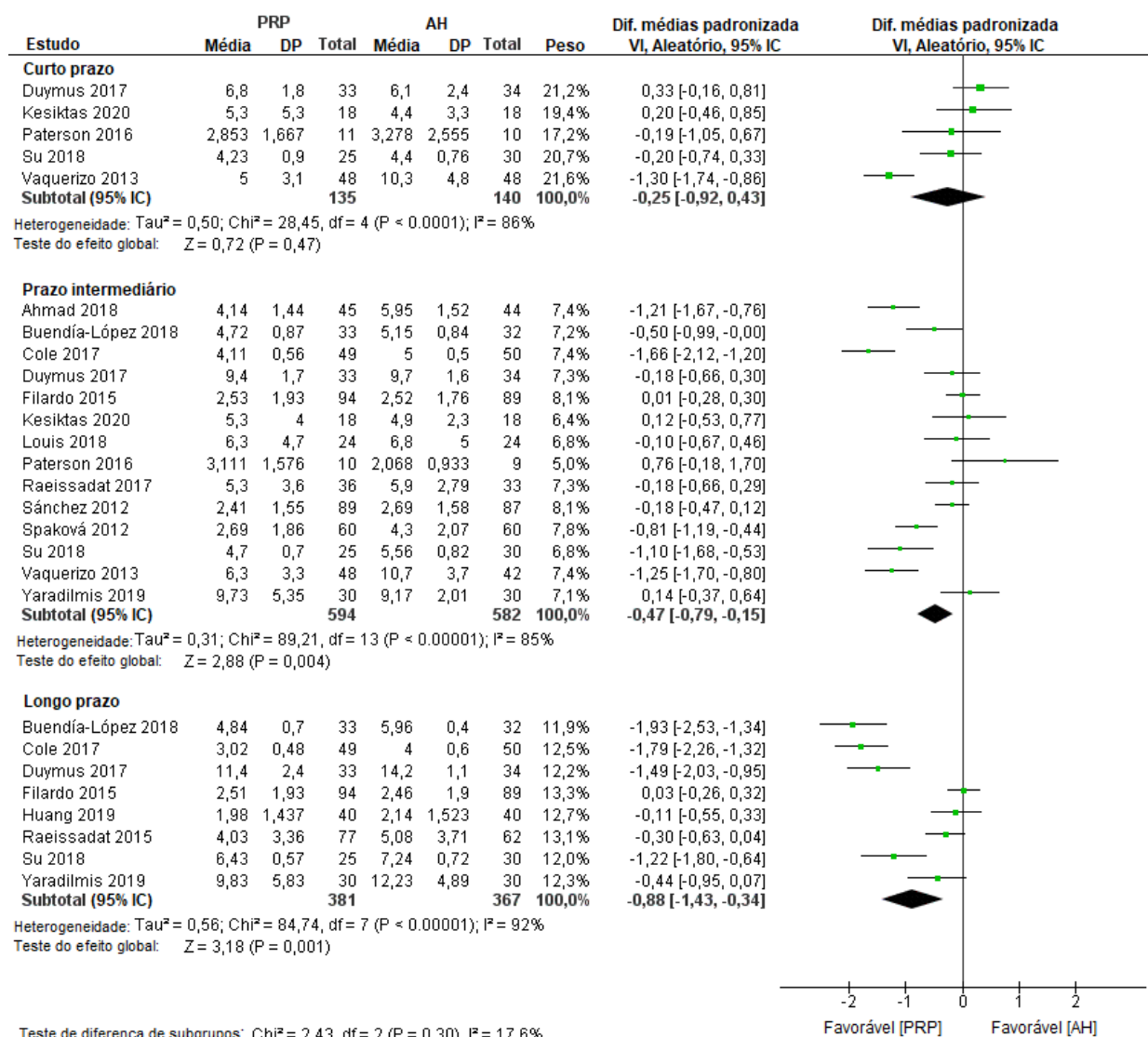


Figura 5. Representação gráfica (*forest plot*) da comparação entre plasma rico em plaquetas e ácido hialurônico para o desfecho dor

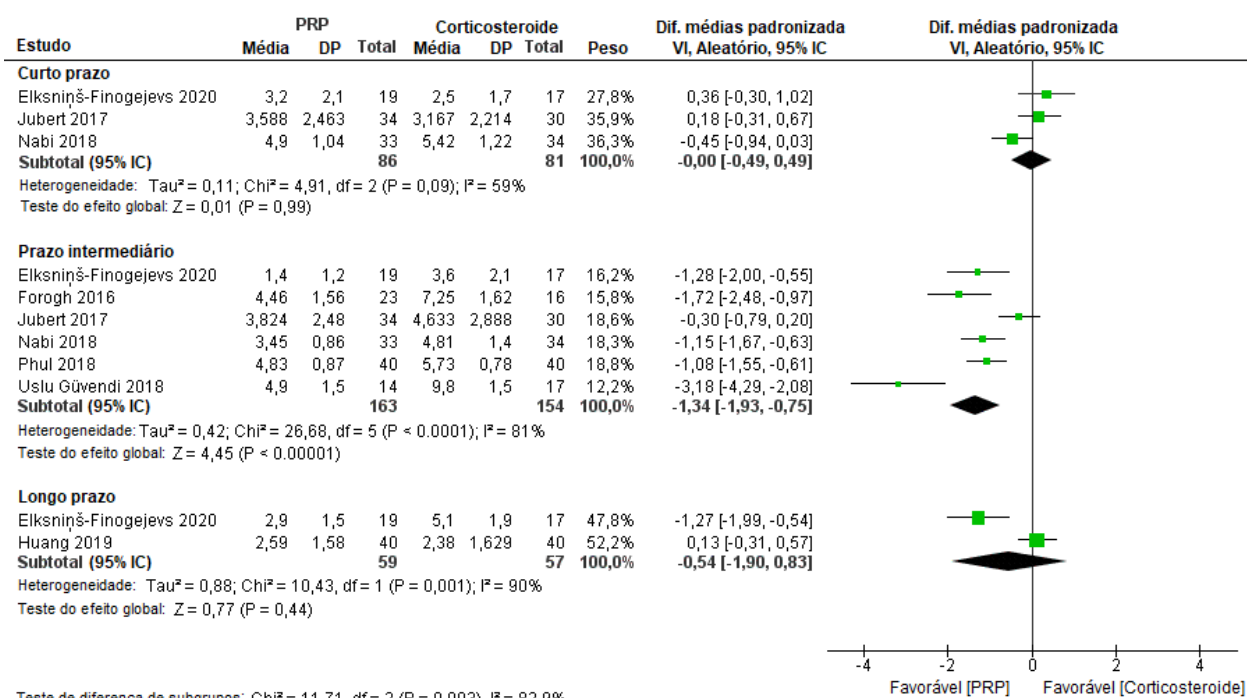


Figura 6. Representação gráfica (*forest plot*) da comparação entre plasma rico em plaquetas e Corticosteroide para o desfecho dor

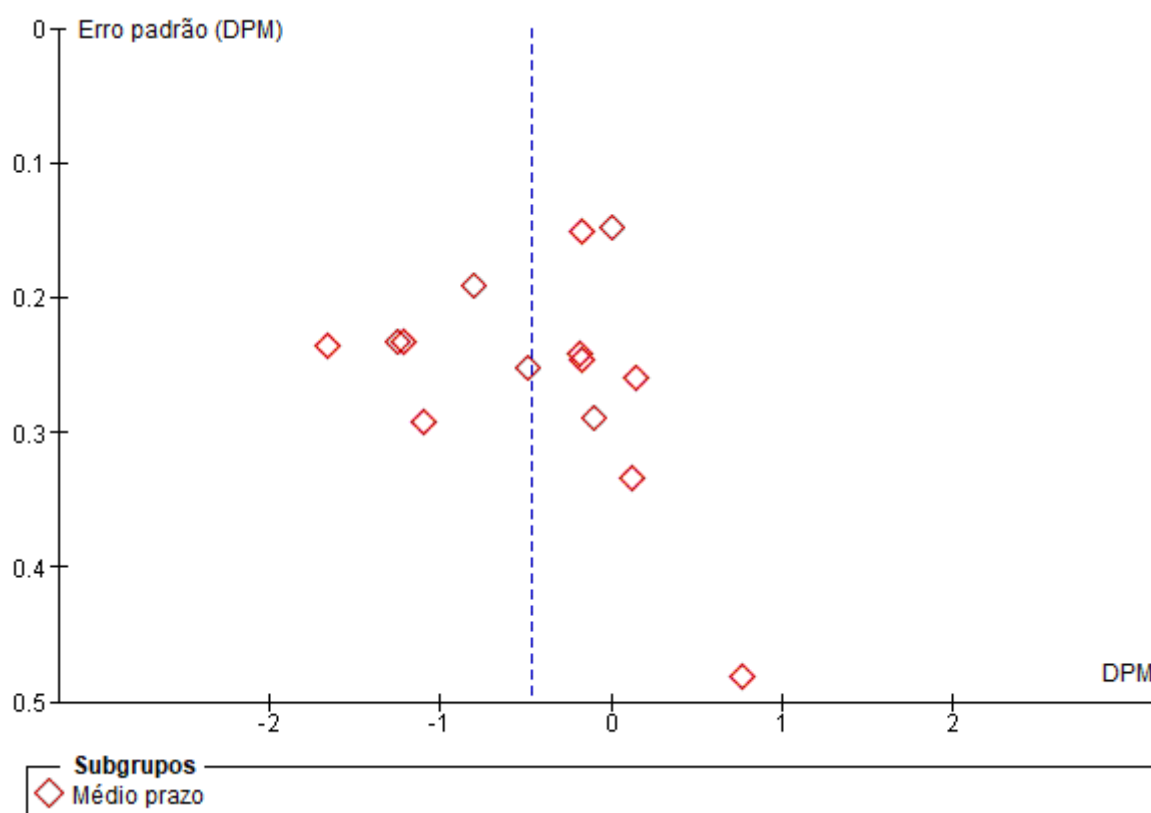


Figura 7. Comparação entre plasma rico em plaquetas e ácido hialurônico em médio prazo para o desfecho dor

3.3.6.2 Função

No seguimento de curto prazo, houve diferença significativa favorável ao PRP para todas as comparações, exceto corticosteroide (DPM -0,25, 95% IC -1,19 a 0,69, $p=0,61$). Em médio prazo, PRP foi superior a todas as outras terapias, exceto exercício (DPM -2,07, 95% IC -4,37 a 0,24, $p=0,08$). Entretanto, considerável heterogeneidade foi observada em todas as comparações, exceto na comparação com terapia farmacológica oral. Em longo prazo, o PRP foi significativamente mais efetivo que as outras terapias. Entretanto, exceto para a comparação com AH, todas as outras comparações foram baseadas em um único estudo. As figuras 7, 8, e 9 trazem a representação gráfica (*forest plot*) da análise para o desfecho função em todos os tempos de seguimento para as principais comparações (AH, corticosteroide e placebo). Na inspeção visual do gráfico de funil para a única comparação com mais de 10 estudos (PRP *versus* AH no seguimento intermediário) foi observada simetria, sugerindo viés de publicação (Figura 11).

Tabela 3. Estimativas de efeito para o desfecho função entre todas as comparações em todos os tempos de seguimento

Desfecho: Função	Estudos Participantes		Método estatístico (95% IC)	Estimativa do efeito
PRP <i>versus</i> AH	19		DPM (IV, Aleatório)	Apenas subtotal
Curto prazo	6	359	DPM (IV, Aleatório)	-0.31 [-0.53, -0.08]
Médio prazo	18	1506	DPM (IV, Aleatório)	-0.88 [-1.29, -0.46]
Longo prazo	10	898	DPM (IV, Aleatório)	-1.67 [-2.40, -0.93]
PRP <i>versus</i> Corticosteroide	6		DPM (IV, Aleatório)	Apenas subtotal
Curto prazo	3	167	DPM (IV, Aleatório)	-0.25 [-1.19, 0.69]
Médio prazo	6	317	DPM (IV, Aleatório)	-1.37 [-2.10, -0.63]
Longo prazo	2	116	DPM (IV, Aleatório)	-1.84 [-2.72, -0.97]
PRP <i>versus</i> Placebo	5		DPM (IV, Aleatório)	Apenas subtotal
Curto prazo	4	195	DPM (IV, Aleatório)	-0.37 [-0.66, -0.09]
Médio prazo	5	274	DPM (IV, Aleatório)	-1.57 [-2.40, -0.74]
Longo prazo	1	58	DPM (IV, Aleatório)	-1.11 [-1.67, -0.56]
PRP <i>versus</i> Exercício	4		DPM (IV, Aleatório)	Apenas subtotal
Curto prazo	2	90	DPM (IV, Aleatório)	-3.11 [-3.74, -2.48]
Médio prazo	3	152	DPM (IV, Aleatório)	-2.07 [-4.37, 0.24]
Longo prazo	1	42	DPM (IV, Aleatório)	-0.25 [-0.85, 0.36]
PRP <i>versus</i> Terapia oral	2		DM (IV, Fixo)	Apenas subtotal
Médio prazo	2	131	DM (IV, Fixo)	-9.05 [-9.58, -8.51]
Longo prazo	1	66	DM (IV, Fixo)	-8.27 [-8.81, -7.73]
PRP <i>versus</i> Ozonioterapia	2		DM (IV, Fixo)	Apenas subtotal
Curto prazo	2	108	DM (IV, Fixo)	-9.54 [-13.06, -6.03]

continua...

...continuação

Médio prazo	2	108	DM (IV, Fixo)	-29.91 [-33.12, -26.70]
Longo prazo	1	68	DM (IV, Fixo)	-22.10 [-27.08, -17.12]

DPM: diferença padronizada entre as médias; DM: diferença entre médias; IC: intervalo de confiança;
PRP: plasma rico em plaquetas; AH: ácido hialurônico.

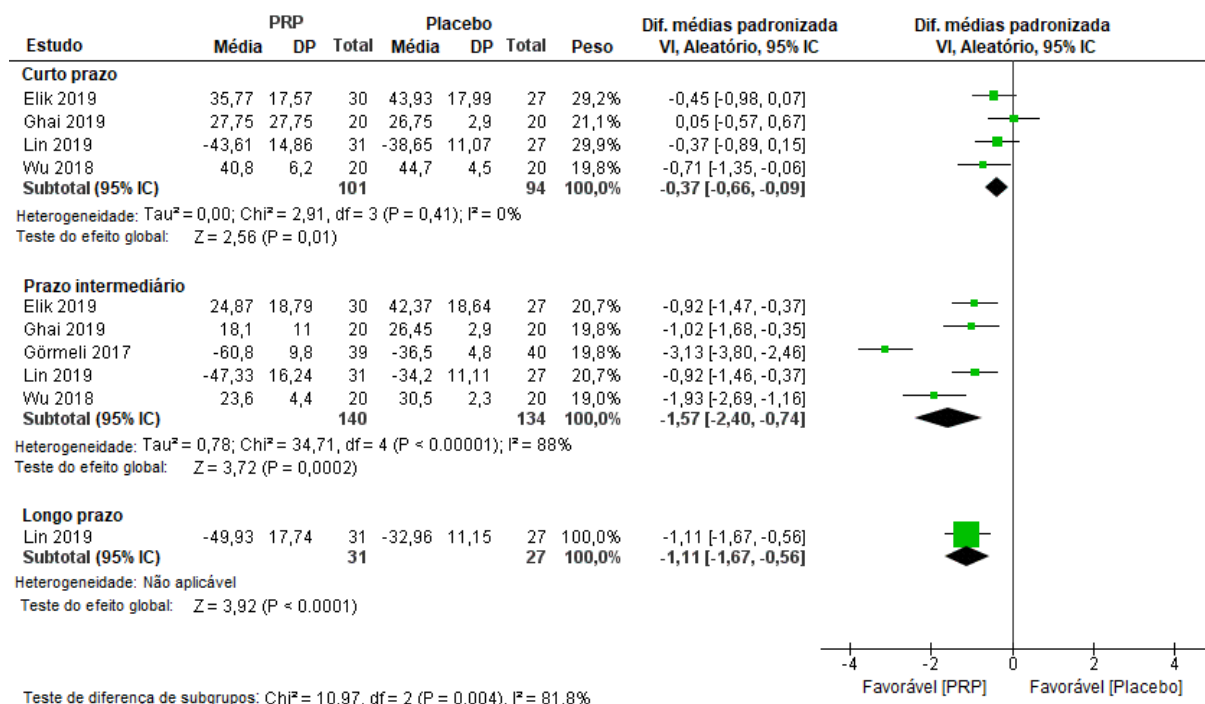


Figura 8. Representação gráfica (*forest plot*) da comparação entre plasma rico em plaquetas e placebo para o desfecho função

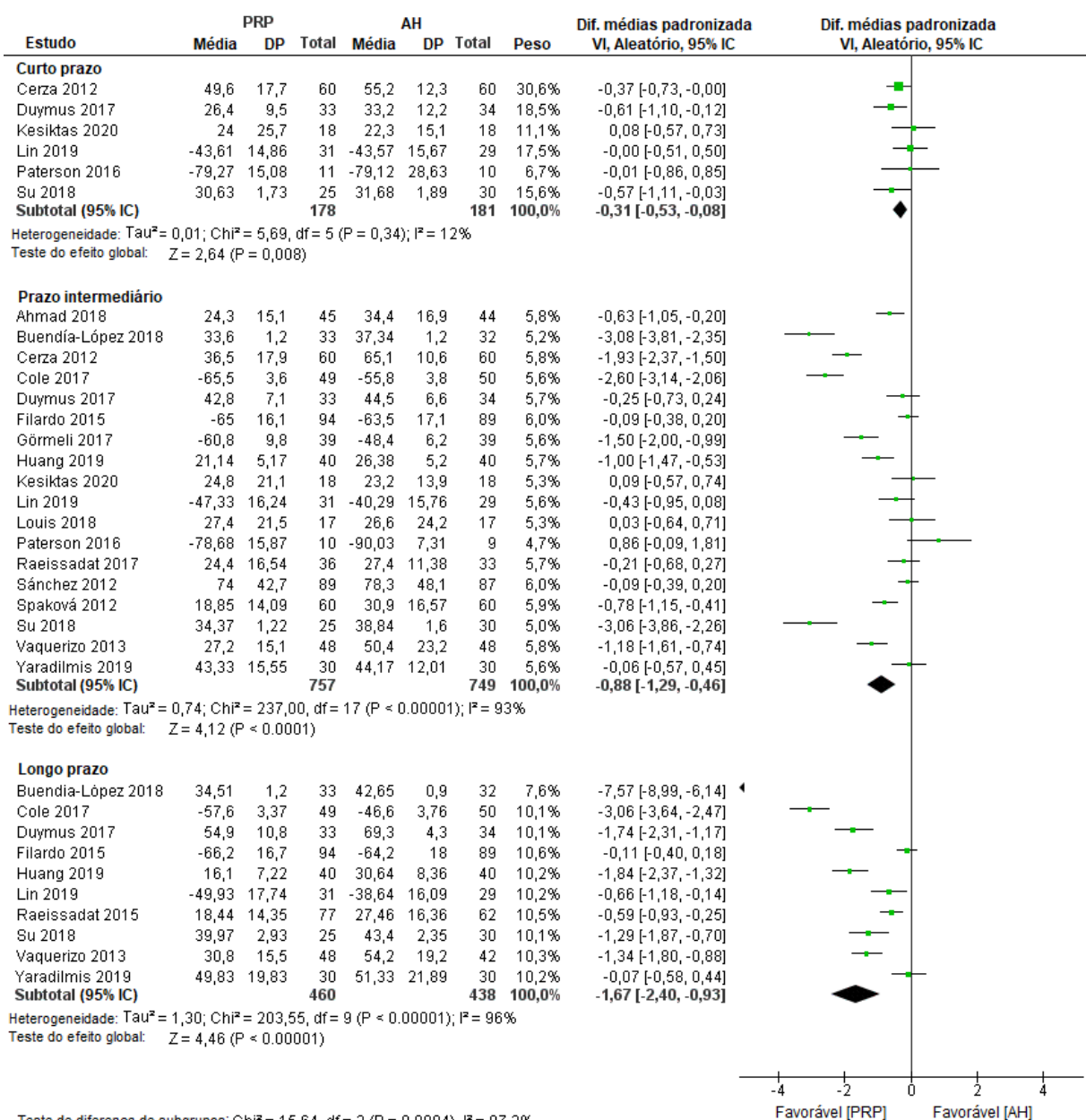


Figura 9. Representação gráfica (*forest plot*) da comparação entre plasma rico em plaquetas e ácido hialurônico para o desfecho função

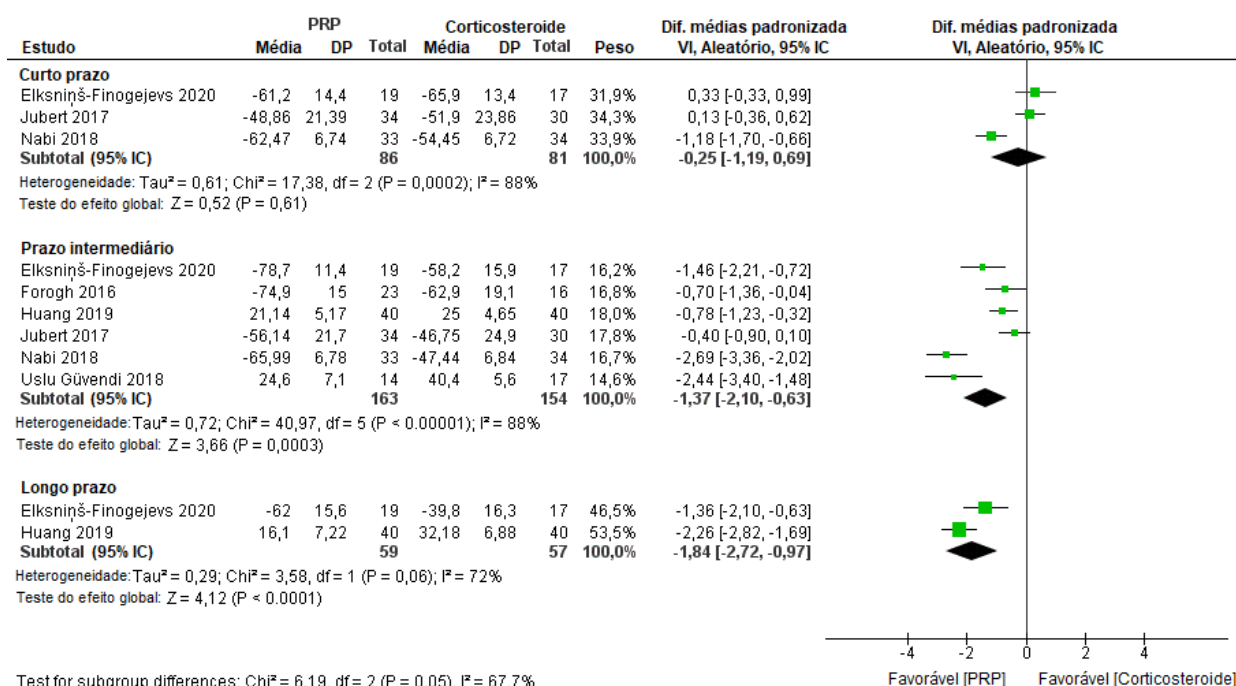


Figura 10. Representação gráfica (*forest plot*) da comparação entre plasma rico em plaquetas e corticosteroide para o desfecho função

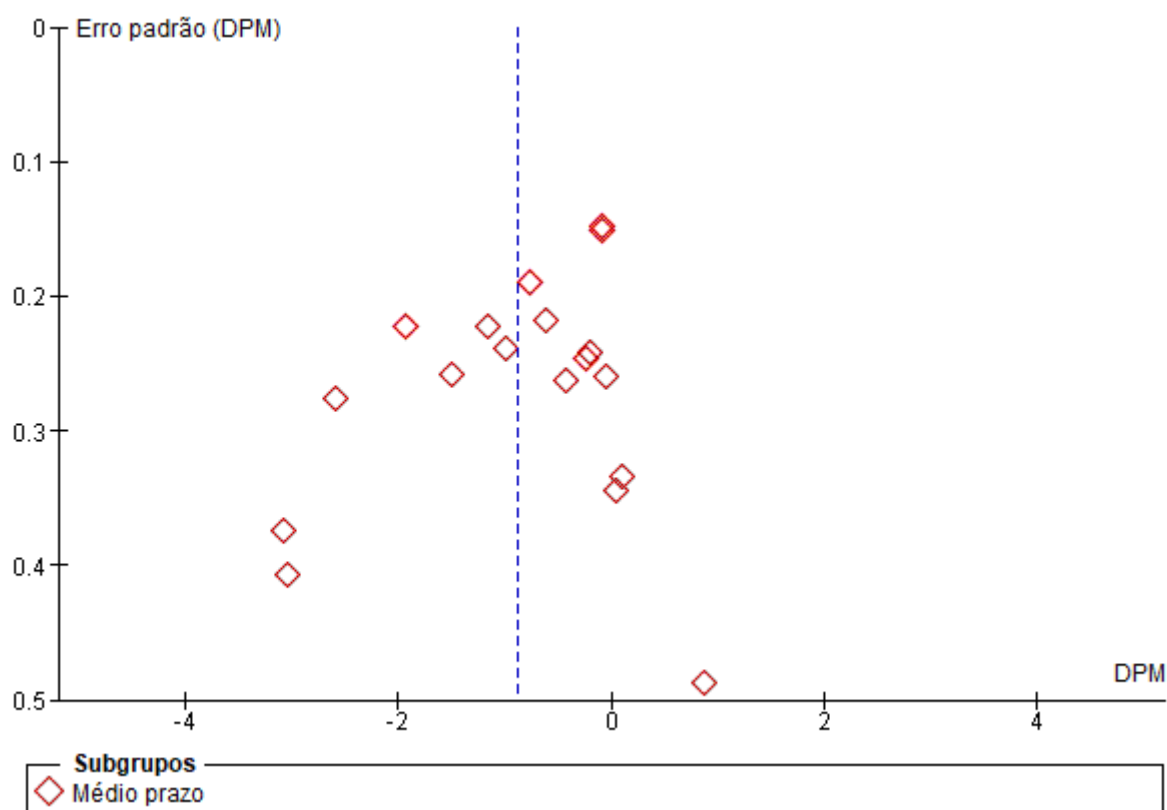


Figura 11. Comparação entre plasma rico em plaquetas e ácido hialurônico em médio prazo para o desfecho função

3.3.6.3 Falha do tratamento

Não houve diferença significativa entre o resultado com o PRP e os outros tipos de intervenção em termos de falha de tratamento. Em comparação com placebo, Patel et al.⁽²³⁾ reportou um paciente submetido à artroplastia total do joelho no grupo tratado com uma única injeção de PRP. Na comparação com AH (Figura 10), 19 (1,87%) participantes reportaram falha do tratamento no grupo PRP (15 submetidos à algum outro tipo de tratamento e 4 que consideraram não ter tido melhora com o PRP). No grupo tratado com AH, houve 31 (3,11%) falhas de tratamento pelos critérios definidos nessa revisão (22 submetidos à algum outro tipo de tratamento e 9 que consideraram não ter tido melhora com o PRP). Elksniņš-Finogejevs et al.⁽³⁴⁾ reportaram 3 pacientes submetidos à artroplastia no grupo corticosteroide, mas assim como para todas as outras comparações, não houve diferença significativa entre as duas intervenções ao levar em consideração todos os estudos. Na comparação com o exercício, a falha do tratamento foi reportada em apenas um estudo, onde um participante foi submetido à artroplastia total do joelho durante o período do estudo.⁽²⁷⁾ Nas outras comparações, nenhuma falha de tratamento foi reportada entre os participantes.

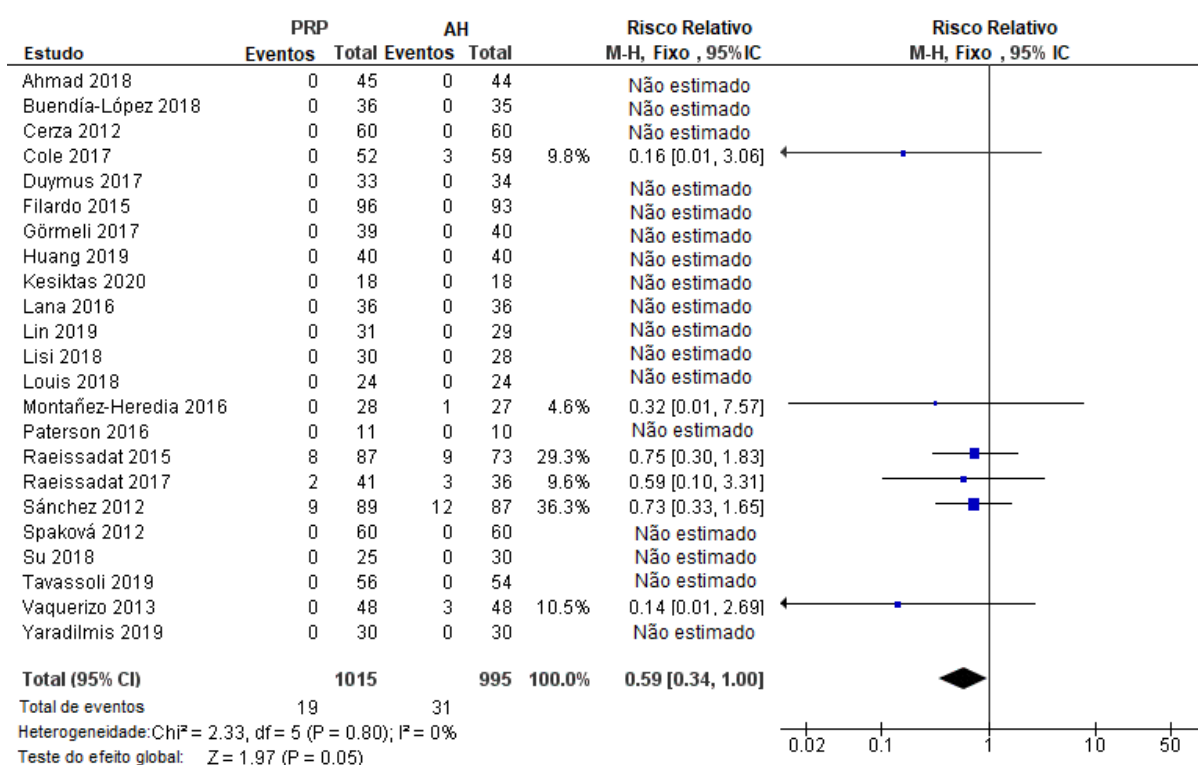


Figura 12. Falha do tratamento

3.3.6.4 Desfechos secundários

Ao avaliar a rigidez do joelho no seguimento de curto prazo, os resultados foram favoráveis apenas ao PRP quando esse foi comparado com placebo (DM -0,25, 95% IC -0,50 a -0,01, $p=0,04$). Em médio prazo, o PRP foi mais efetivo que todas as outras terapias, exceto quando comparado com exercício. Finalmente, no seguimento de longo prazo, houve diferença significativa favorável ao PRP quando comparado com AH (DM -0,66, 95% IC -0,81 a -0,51, $p<0,00001$), terapia oral (DM -0,82, 95% IC -1,05 a -0,59, $p<0,00001$) e ozonioterapia (DM -1,80, 95% IC -2,21 a -1,39, $p<0,00001$). Exceto para a comparação com AH e placebo, todas as comparações foram baseadas em apenas um estudo (Tabela 4).

Tabela 4. Estimativas de efeito para o desfecho rigidez entre todas as comparações em todos os tempos de seguimento

Desfecho: rigidez	Estudos	Participantes	Método estatístico (95% IC)	Estimativa do efeito
PRP <i>versus</i> AH	9		DM (IV, Fixo)	Apenas subtotal
Curto prazo	3	158	DM (IV, Fixo)	-0,13 [-0,41, 0,14]
Médio prazo	8	482	DM (IV, Fixo)	-0,31 [-0,48, -0,15]
Longo prazo	6	476	DM (IV, Fixo)	-0,66 [-0,81, -0,51]
PRP <i>versus</i> Corticosteroide	1		DM (IV, Fixo)	Apenas subtotal
Médio prazo	1	31	DM (IV, Fixo)	-1,90 [-2,40, -1,40]
PRP <i>versus</i> Placebo	3		DM (IV, Fixo)	Apenas subtotal
Curto prazo	3	137	DM (IV, Fixo)	-0,25 [-0,50, -0,01]
Médio prazo	3	137	DM (IV, Fixo)	-0,92 [-1,21, -0,63]
PRP <i>versus</i> Exercício	1		DM (IV, Fixo)	Apenas subtotal
Médio prazo	1	62	DM (IV, Fixo)	0,00 [-0,64, 0,64]
Longo prazo	1	42	DM (IV, Fixo)	-0,24 [-0,84, 0,36]
PRP <i>versus</i> Terapia oral	1		DM (IV, Fixo)	Apenas subtotal
Médio prazo	1	66	DM (IV, Fixo)	-0,82 [-1,04, -0,60]
Longo prazo	1	66	DM (IV, Fixo)	-0,82 [-1,05, -0,59]
PRP <i>versus</i> Ozonioterapia	1		DM (IV, Fixo)	Apenas subtotal
Curto prazo	1	68	DM (IV, Fixo)	0,10 [-0,50, 0,70]
Médio prazo	1	68	DM (IV, Fixo)	-2,80 [-3,21, -2,39]
Longo prazo	1	68	DM (IV, Fixo)	-1,80 [-2,21, -1,39]

DM: diferença entre médias; IC: intervalo de confiança; PRP: plasma rico em plaquetas; AH: ácido hialurônico.

Eventos adversos foram reportados por apenas dois estudos (3 participantes com dor intensa após a injeção). Não houve diferenças significativas para qualquer comparação.^(35,36)

Em termos de qualidade de vida, os resultados foram favoráveis ao PRP apenas quando comparado com o AH no seguimento de longo prazo (DPM 0,33, 95% IC 0,11 a 0,55, $p=0,004$) e exercício em médio prazo (DM 2,11, 95% IC 0,40 a 3,83, $p=0,02$). O PRP não foi mais efetivo que corticosteroide e placebo tanto em curto prazo quanto em médio prazo. Não houve possibilidade de extrair dados sobre qualidade de vida ou não houve estudos comparando PRP com terapia oral ou ozonioterapia.

Tabela 5. Estimativas de efeito para o desfecho qualidade de vida entre todas as comparações em todos os tempos de seguimento

Desfecho: qualidade de vida	Estudos	Participantes	Método estatístico (95% IC)	Estimativa do efeito
PRP <i>versus</i> AH	3		DPM (IV, Aleatório)	Apenas subtotal
Médio prazo	2	261	DPM (IV, Aleatório)	0,63 [-0,35, 1,60]
Longo prazo	2	322	DPM (IV, Aleatório)	0,33 [0,11, 0,55]
PRP <i>versus</i> Corticosteroide	1		DM (IV, Fixo)	Apenas subtotal
Curto prazo	1	64	DM (IV, Fixo)	-7,06 [-14,86, 0,74]
Médio prazo	1	64	DM (IV, Fixo)	-0,06 [-9,13, 9,01]
PRP <i>versus</i> Placebo	2		DPM (IV, Aleatório)	Apenas subtotal
Curto prazo	1	57	DPM (IV, Aleatório)	0,16 [-0,36, 0,69]
Médio prazo	2	136	DPM (IV, Aleatório)	1,57 [-0,74, 3,88]
PRP <i>versus</i> Exercício	1		DM (IV, Fixo)	Apenas subtotal
Médio prazo	1	60	DM (IV, Fixo)	2,11 [0,40, 3,83]
PRP <i>versus</i> Terapia oral	0		DM (IV, Fixo)	Não estimado
PRP <i>versus</i> Ozonioterapia	0	0	DM (IV, Fixo)	Não estimado

DPM: diferença padronizada entre as médias; DM: diferença entre médias; IC: intervalo de confiança; PRP: plasma rico em plaquetas; AH: ácido hialurônico.

3.3.7 Análise de sensibilidade

Na comparação entre PRP e AH, ao remover estudos com potencial viés de seleção, os resultados deixaram de ter diferença significativa a favor do PRP, em termos de dor, tanto em médio prazo (DPM -0,37, 95% IC -0,90 a 0,17, $p=0,18$) quanto em longo prazo (DPM -0,73, 95% IC -1,82 a 0,37, $p=0,20$). Na avaliação do desfecho função, a remoção desses mesmos estudos afetou os resultados de curto prazo de seguimento, os quais também deixaram de ser significantes a favor do PRP (DPM -0,00, 95% IC -0,44 a 0,43, $p=0,99$). Ao remover estudos com potencial viés de performance que avaliaram os desfechos dor e função, a diferença entre os grupos em todos os tempos de seguimento também deixou de ser significativa.

Entre os 7 estudos comparando PRP com corticosteroide, 6 estudos tiveram o risco considerado incerto quanto ao viés de seleção e 5 estudos não cegaram os participantes (viés de performance). Após exclusão de estudos com potencial viés de performance, a única diferença significativa que se manteve favorável ao PRP foi no desfecho da função em médio prazo (DPM -0,51, 95% IC -0,90 a -0,11, $p=0,01$). Excluindo-se estudos com potencial viés de seleção, qualquer diferença nos desfechos dor e função deixa de ser significativa.

Na análise do desfecho da função na comparação entre PRP e placebo, ao remover o único estudo com potencial viés de seleção, a diferença deixou de ser significativa no seguimento de curto prazo (DPM -0,29, 95% IC -0,61 a 0,03, $p=0,07$). O desfecho dor não foi significativamente afetado pela análise de sensibilidade.

3.3.8 Análise de subgrupo

Os dados da avaliação em médio prazo (até 6 meses) foram utilizados para realizar a análise de subgrupo, uma vez que esse foi o tempo de seguimento de acompanhamento dos pacientes mais realizado pelos estudos incluídos nessa meta-análise. Na comparação com placebo (Apêndice 3), o efeito da intervenção na função foi modificado pelos seguintes fatores (não mais existindo diferença significativa): concentração de plaquetas $>4x$ e PRP-RL. A diferença também deixou de ser significativa com relação ao desfecho dor no subgrupo que recebeu uma única injeção.

Na comparação com AH (Apêndice 4), não houve mais diferença significativa quando analisado o subgrupo com o produto mantido congelado até o momento da aplicação e no subgrupo submetido à apenas uma injeção em relação aos desfechos dor e função, bem como no subgrupo submetido ao PRP-PL quanto ao desfecho dor.

Para a comparação entre PRP e corticosteroide (Apêndice 5), os achados foram consistentes (resultados se mantiveram favoráveis ao PRP) para todos os subgrupos, exceto para o desfecho função no subgrupo submetido ao PRP-RL (não houve diferença significativa entre as duas intervenções).

O grau de artrose como um critério de inclusão variou imensamente entre os estudos, portanto, não foi viável avaliar se esse fator modificaria os resultados.

3.3.9 Resumo dos achados e qualidade da evidência

A evidência disponível para todos os desfechos analisados nas comparações com o AH, corticosteroide, e placebo, foi julgada ser ou de “muito baixa qualidade” onde “nós somos muito incertos quanto à estimativa do efeito”, ou menos usualmente, de “baixa qualidade”, significando que “é muito provável que pesquisas adicionais tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e, provavelmente, alterem a estimativa”. As explicações para esse nosso julgamento da qualidade da evidência foram principalmente por: risco de viés entre os estudos, alta heterogeneidade, e o pequeno número de eventos nos resultados mensurados. As tabelas com o resumo dos achados e da qualidade da evidência para essas comparações estão nos apêndices 6, 7, e 8.

4 DISCUSSÃO

4.1 Resumo dos principais achados

A evidência disponível é baseada em estudos clínicos com heterogeneidade considerável entre eles, e muitos dos estudos têm importantes limitações metodológicas. A qualidade da evidência para todas as comparações foi baixa ou muito baixa e, portanto, insuficiente para suportar a superioridade do PRP em comparação com outros tipos de tratamento para a osteoartrite do joelho. Essa revisão sistemática mostrou que ao remover estudos com potencial viés de seleção e performance, o PRP apresentou efeitos similares comparado com o AH e corticosteroide intra-articular. Os resultados entre o PRP e o placebo não foram significativamente afetados pela análise de sensibilidade, mas foram baseados em poucos estudos. Além do mais, a análise realizada com os seguimentos de curto (menor que um mês) e longo prazo (12 meses) para todas as comparações também envolveram um número pequeno de estudos.

4.2 Aplicabilidade da evidência

As limitações dentro de cada estudo e entre os estudos incluídos diminuíram a qualidade da evidência, bem como a validade externa dessa meta-análise, não permitindo conclusões definitivas. Uma importante limitação de grande parte dos estudos incluídos foi a ausência de cegamento dos participantes. Dos 39 estudos incluídos, apenas 15 estudos foram duplo-cego. O cegamento dos participantes, neste caso, consideramos de extrema importância para minimizar o efeito placebo.⁽⁶¹⁾ Embora haja estudos de boa qualidade metodológica, indicando superioridade do PRP, tal como o estudo de Cole et al.,⁽³¹⁾ há também estudos de qualidade similar que tem mostrado resultados diferentes. Filardo et al.,⁽³⁵⁾ em um estudo sem potencial viés, concluíram que o PRP não teve superioridade clínica sobre o AH. Portanto, mais estudos clínicos bem desenhados são necessários antes de recomendar definitivamente o uso do PRP, evitando o uso indiscriminado.

Deve ser notado que o custo do tratamento com PRP não é insignificante. Considerando um custo médio de 714 dólares por injeção, Rajan et al.⁽⁶²⁾ reportaram que o PRP não é custo-efetivo em atrasar a necessidade da artroplastia do joelho. Ao comparar o PRP com AH, Samuelson et al.⁽⁶³⁾ reportaram que o PRP no valor de 675 dólares não é mais custo-efetivo que o AH. Entretanto, o valor cobrado pela injeção pode ser mudado, uma vez que o custo de preparação pode ser reduzido para até 7 dólares.⁽⁶⁴⁾ Dessa forma, seria interessante ter um estudo examinando a custo-efetividade do PRP a um valor abaixo do que é normalmente praticado.

Em teoria, a eficácia do PRP para a osteoartrite do joelho é influenciada pelo seu modo de preparação e administração, uma vez que diferenças nesses processos podem levar a diferentes efeitos a nível tecidual. A definição de PRP contendo 5 vezes a quantidade do nível basal de plaquetas é ainda arbitrária, e muitas outras características precisam de padronização. Um produto rico em leucócitos pode liberar citocinas pró-inflamatórias, levando à um efeito deletério à cartilagem.⁽⁶⁵⁾ A concentração de plaquetas abaixo do nível basal poderiam não induzir uma resposta celular adequada. Por outro lado, a alta concentração de plaquetas poderia também ser deletéria.⁽⁶⁶⁾ Portanto, a concentração mais adequada estaria entre 4 e 6 vezes o valor basal.⁽⁶⁵⁾ A administração do produto fresco tem sido preferida por um número de razões, principalmente porque acredita-se que o produto conservado congelado preveniria a liberação de fatores de crescimento.⁽⁹⁾ Por último, não há evidência conclusiva da frequência ideal das injeções de PRP para o tratamento, com alguns estudos reportando melhora clínica com apenas uma aplicação.⁽⁶⁷⁾ Na análise de subgrupo dessa revisão, o PRP quando congelado não foi superior ao AH, em relação à dor e função. Também na análise de subgrupo, o PRP-RL não foi superior ao placebo e corticosteroide em termos de função. Entretanto, esses achados foram baseados em um pequeno número de estudos, sugerindo a necessidade de investigação adicional.

4.3 Qualidade da evidência

As justificativas que colaboraram para a graduação da qualidade de evidência (“baixa” ou “muito baixa” para todos os desfechos em todas as comparações) foram principalmente: alto risco de viés em grande parte dos estudos, alta heterogeneidade entre os estudos gerando inconsistência nos resultados (diferenças

entre participantes e método de preparação e administração da intervenção com PRP), e por último, o pequeno número de eventos em alguns desfechos, o que contribui para a baixa precisão do intervalo de confiança (intervalo de confiança amplo).

4.4 Potenciais vieses no processo de revisão

A presente revisão tem limitações a serem mencionadas e algumas delas são inerentes aos vieses dos estudos incluídos. Estudos potencialmente elegíveis podem ter deixado de serem incluídos, à despeito da busca sistemática realizada. A fim de diminuir esse risco, foi realizada uma busca manual nas referências de outras revisões sistemáticas. Estudos em desenvolvimento, que ainda não foram publicados, também podem mudar os resultados de uma nova revisão. Além disso, foram incluídos apenas estudos publicados na língua inglesa, que pode levar a um “viés de linguagem”.

Foi tentado sempre seguir os métodos do protocolo previamente publicado (ID de registro: CRD42018093247), porém, devido a considerável heterogeneidade entre os participantes dos estudos, não foi viável analisar subgrupos de pacientes com diferentes graus de osteoartrite como era pretendido. Essa seria uma importante análise a ser realizada, visto que o PRP pode ter seu efeito alterado conforme o grau da doença do paciente.

Houve considerável heterogeneidade entre os estudos relacionada com as características dos pacientes e com o preparo e administração do PRP. Esses fatores podem confundir a análise, já que a ação do produto pode diferir a depender de sua preparação, administração, e grau de osteoartrite dos participantes. Além disso, as conclusões para algumas comparações foram baseadas em poucos estudos e muitos deles tinham sérias limitações metodológicas.

4.5 Concordâncias e discordâncias com outras revisões

Devido a limitações metodológicas dos estudos incluídos, há também limitações com as próprias revisões sistemáticas. Poucos estudos e revisões comparam o PRP com outras modalidades de tratamento que não seja o AH, e

algumas revisões incluem estudos não-randomizados e estudos observacionais na análise.^(68–71) Em uma recente meta-análise incluindo apenas estudos clínicos randomizados, os participantes submetidos ao tratamento com PRP experimentaram significativamente maior alívio da dor e função entre 6 e 12 meses após a injeção, em comparação com participantes que fizeram uso do AH. No mesmo estudo, até 3 meses de seguimento, os resultados foram similares entre os grupos.⁽⁷²⁾ Em outra recente meta-análise apenas com estudos clínicos randomizados incluídos, Dai et al.⁽⁷³⁾ mostraram que o PRP foi associado com melhor alívio da dor e função que o AH aos 12 meses pós-injeção. Eles também mostraram superioridade do PRP tanto na dor quanto na função comparado ao placebo com 6 e 12 meses pós-tratamento. Entretanto, a maioria das conclusões foram baseadas em 2 ou 3 estudos apenas.

Shen et al.⁽⁷⁴⁾ mostraram superioridade do PRP comparado a outras injeções intra-articulares, incluindo placebo, AH, ozônio, e corticosteroide, em termos de dor e função. Entretanto, os autores agruparam todos esses tratamentos como um único grupo controle a ser comparado com o PRP, e não houve uma análise de subgrupo. Kanchanatawan et al.⁽⁷⁵⁾ também mostraram que o PRP melhorou a função do joelho quando comparado com AH e placebo, mas sem melhora da dor. Os autores não realizaram análise de subgrupo ou de sensibilidade. Comparado com as revisões prévias, nos resultados também mostraram superioridade do PRP principalmente no seguimento intermediário de tempo (6 meses) e à longo prazo (12 meses). A principal diferença para as outras meta-análises foi o maior número de estudos clínicos incluídos e a análise em diferentes tempos de seguimento pós-tratamento. Além do mais, a qualidade da evidência foi avaliada através da ferramenta GRADE, e ainda foi realizada uma análise de subgrupo e de sensibilidade para as principais comparações, mostrando uma evidência baixa ou muito baixa em todas elas.

5 CONCLUSÕES

1. A evidência disponível para avaliação dos efeitos do tratamento com injeção intra-articular do plasma rico em plaquetas no tratamento da osteoartrite do joelho é baseada em estudos clínicos com heterogeneidade considerável entre eles, no que diz respeito aos participantes envolvidos e ao protocolo de administração do plasma rico em plaquetas, e com importantes limitações metodológicas em muitos dos estudos. Além disso, a qualidade da evidência para todas as principais comparações realizadas, e que mostraram algum benefício do plasma rico em plaquetas, foi considerada “baixa” ou “muito baixa” e, portanto, consideramos insuficiente para recomendar em definitivo o uso do plasma rico em plaquetas;

2. Ao se excluir da análise os estudos com potenciais vieses de seleção (falha na randomização ou no sigilo da alocação) e performance (cegamento inadequado dos participantes ou avaliadores), notamos alteração importante dos resultados, onde o plasma rico em plaquetas deixou de ser mais efetivo que as outras formas de tratamento na melhora da dor e função (principais desfechos analisados). Especialmente na comparação com placebo, notamos que os resultados se mantiveram favoráveis ao plasma rico em plaquetas na melhora da dor e função em médio prazo, mesmo após a análise de sensibilidade, em que a heterogeneidade entre os estudos diminuiu consideravelmente;

3. Fundamentalmente, um ponto chave para aumentar a confiança nos achados clínicos dos estudos, seria aumentar a qualidade metodológica destes, principalmente no que diz respeito à randomização, sigilo de alocação e cegamento de participantes e avaliadores (duplo-cego). A homogeneidade da amostra quanto ao grau da osteoartrite também seria de muita importância, o que permitiria conclusões mais fortes para um determinado subgrupo de pacientes. Por último, outro passo importante para aumentar a confiança na generalização da evidência disponível seria estabelecer um consenso para o modo de preparação e administração do plasma rico em plaquetas. A contribuição da ciência básica seria importante para tal consenso.

6 REFERÊNCIAS

1. Jinks C, Jordan K, Croft P. Osteoarthritis as a public health problem: the impact of developing knee pain on physical function in adults living in the community: (KNEST 3). *Rheumatology* (Oxford). 2007;46(5):877–81.
2. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(9):769–81.
3. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):646–56.
4. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(1):24–33.
5. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363–88.
6. O'Connell B, Wragg NM, Wilson SL. The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. *Cell Tissue Res*. 2019;376(2):143–52.
7. Pochini AC, Antonioli E, Bucci DZ, Sardinha LR, Andreoli CV, Ferretti M, et al. Analysis of cytokine profile and growth factors in platelet-rich plasma obtained by open systems and commercial columns. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14(3):391–7.
8. Dhillon MS, Patel S, Bansal T. Improvising PRP for use in osteoarthritis knee- upcoming trends and futuristic view. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10(1):32–5.
9. Wasterlain AS, Braun HJ, Dragoo JL. Contents and formulations of platelet-rich plasma. *Oper Tech Orthop*. 2012;22(1):33–42.
10. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27(3):158–67.
11. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014;4(1):3–9.
12. Dhillon MS, Patel S, John R. PRP in OA knee - update, current confusions and future options. *SICOT J*. 2017;3:27.
13. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009;37(11):2259–72.
14. Xie X, Zhang C, Tuan RS. Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):204.
15. Southworth TM, Naveen NB, Tauro TM, Leong NL, Cole BJ. The use of platelet-rich plasma in symptomatic knee osteoarthritis. *J Knee Surg*. 2019;32(1):37–45.

16. Wasterlain AS, Braun HJ, Harris AH, Kim HJ, Dragoo JL. The systemic effects of platelet-rich plasma injection. *Am J Sports Med.* 2013;41(1):186–93.
17. Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Belloti JC. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):CD010071.
18. Hohmann E, Tetsworth K, Glatt V. Is platelet-rich plasma effective for the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis of level 1 and 2 randomized controlled trials. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2020;30(6):955-67.
19. Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 [Internet]. [S.l.]: The Cochrane Collaboration; 2011 [updated 2011 Mar 1]. Available from: www.handbook.cochrane.org
20. Deeks J, Higgins JP, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 [Internet]. [S.l.]: The Cochrane Collaboration; 2011 [updated 2011 Mar 1]. Available from: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_analysing_data_and_undertaking_meta_analyses.htm
21. Sanchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, Garcia 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(8):1070–8.
22. Tavassoli M, Janmohammadi N, Hosseini A, Khafri S, Esmailnejad-Ganji SM. Single- and double-dose of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *World J Orthop.* 2019;10(9):310–26.
23. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med.* 2013;41(2):356–64.
24. Wu YT, Hsu KC, Li TY, Chang CK, Chen LC. Effects of platelet-rich plasma on pain and muscle strength in patients with knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2018;97(4):248–54.
25. Lisi C, Perotti C, Scudeller L, Sammarchi L, Dametti F, Musella V, et al. Treatment of knee osteoarthritis: platelet-derived growth factors vs. hyaluronic acid. A randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2018;32(3):330–9.
26. Ahmad HS, Farrag SE, Okasha AE, Kadry AO, Ata TB, Monir AA, et al. Clinical outcomes are associated with changes in ultrasonographic structural appearance after platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(5):960–6.
27. Akan O, Sarıkaya NO, Koçyiğit H. Efficacy of platelet-rich plasma administration in patients with severe knee osteoarthritis: can platelet-rich plasma administration delay arthroplasty in this patient population? *Int J Clin Exp Med.* 2018;11(9):9473–83.
28. Angoorani H, Mazaherinezhad A, Marjomaki O, Younespour S. 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;29(1):223.

29. Buendía-Lopez D, Medina-Quiros M, Fernandez-Villacanas Marin MA. Clinical and radiographic comparison of a single LP-PRP injection, a single hyaluronic acid injection and daily NSAID administration with a 52-week follow-up: a randomized controlled trial. *J Orthop Traumatol*. 2018;19(1):3.
30. 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(12):2822–7.
31. Cole BJ, Karas V, Hussey K, Pilz K, Fortier LA, Merkow DB, et al. Hyaluronic acid versus platelet-rich plasma: a prospective, double-blind randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra-articular biology for the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2017;45(2):339–46.
32. Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017;25(2):485–92.
33. Elik H, Doğu B, Yılmaz F, Begoğlu FA, Kuran B. The efficiency of platelet rich plasma treatment in patients with knee osteoarthritis. *J Back Musculoskeletal Rehabil*. 2019;33(1):127–38.
34. Elksniņš-Finogejevs A, Vidal L, Peredistijs A. Intra-articular platelet-rich plasma vs corticosteroids in the treatment of moderate knee osteoarthritis: a single-center prospective randomized controlled study with a 1-year follow up. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):257.
35. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, Merli ML, Cenacchi A, Fornasari P, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2015;43(7):1575–82.
36. Forogh B, Mianehsaz E, Shoaee S, Ahadi T, Raissi GR, Sajadi S. Effect of single injection of platelet-rich plasma in comparison with corticosteroid on knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial. *J Sports Med Phys Fitness*. 2016;56(7-8):901–8.
37. Gaballa NM, Mohammed YA, Kamel LM, Mahgoub HM. Therapeutic efficacy of intra-articular injection of platelet-rich plasma and ozone therapy in patients with primary knee osteoarthritis. *Egypt Rheumatol*. 2019;41(3):183–7.
38. Ghai B, Gupta V, Jain A, Goel N, Chouhan D, Batra YK. Effectiveness of platelet rich plasma in pain management of osteoarthritis knee: double blind, randomized comparative study. *Braz J Anesthesiol*. 2019;69(5):439–47.
39. Gormeli G, Gormeli CA, Ataoglu B, Çolak C, Aslanturk O, Ertem K. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017;25(3):958–65.
40. 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(3):239–47.
41. Joshi Jubert N, Rodríguez L, Reverté-Vinaixa MM, Navarro A. Platelet-rich plasma injections for advanced knee osteoarthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Orthop J Sports Med*. 2017;5(2):2325967116689386.

42. Kesiktaş FN, Dernek B, Sen EI, Albayrak HN, Aydın T, Yıldız M. Comparison of the short-term results of single-dose intra-articular peptide with hyaluronic acid and platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: a randomized study. *Clin Rheumatol*. 2020;39(10):3057–64.
43. Lana JF, Weglein A, Sampson SE, Vicente EF, Huber SC, Souza CV, et al. Randomized controlled trial comparing hyaluronic acid, platelet-rich plasma and the combination of both in the treatment of mild and moderate osteoarthritis of the knee. *J Stem Cells Regen Med*. 2016;12(2):69–78.
44. Lin KY, Yang CC, Hsu CJ, Yeh ML, Renn JH. Intra-articular injection of platelet-rich plasma is superior to hyaluronic acid or saline solution in the treatment of mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, triple-parallel, placebo-controlled clinical trial. *Arthroscopy*. 2019;35(1):106–17.
45. Louis ML, Magalon J, Jouve E, Bornet CE, Mattei JC, Chagnaud C, et al. Growth factors levels determine efficacy of platelets rich plasma injection in knee osteoarthritis: a randomized double blind noninferiority trial compared with viscosupplementation. *Arthroscopy*. 2018;34(5):1530–40.e2.
46. Montañez-Heredia E, Irizar S, Huertas PJ, Otero E, Del Valle M, Prat I, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritic knee pain: a randomized clinical trial in the context of the Spanish national health care system. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7):1064.
47. Nabi BN, Sedighinejad A, Mardani-Kivi M, Haghighi M, Roushan ZA, Tehran SG, et al. Comparing the effectiveness of intra-articular platelet-rich plasma and corticosteroid injection under ultrasound guidance on pain control of knee osteoarthritis. *Iran Red Crescent Med J*. 2018;20(3):e62157.
48. Paterson KL, Nicholls M, Bennell KL, Bates D. Intra-articular injection of photo-activated platelet-rich plasma in patients with knee osteoarthritis: a double-blind, randomized controlled pilot study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):67.
49. Phul S, Mobushir M, Jilani RU, Khan S, Malik H, Jan G. Comparison of intra-articular steroids injection versus platelets rich plasma injection in patients with osteoarthritic knee joints. *Pak J Med Health Sci*. 2018;12(3):931–4.
50. Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, Fathi M, Ghorbani E, Babaee M, et al. Knee osteoarthritis injection choices: platelet- rich plasma (PRP) versus hyaluronic acid (a one-year randomized clinical trial). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2015;8:1–8.
51. Raeissadat SA, Rayegani SM, Ahangar AG, Abadi PH, Mojjani P, Ahangar OG. Efficacy of intra-articular injection of a newly developed plasma rich in growth factor (PRGF) versus hyaluronic acid on pain and function of patients with knee osteoarthritis: a single-blinded randomized clinical trial. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2017;10:1179544117733452.
52. Raeissadat SA, Ghorbani E, Sanei Taheri M, Soleimani R, Rayegani SM, Babaee M, et al. MRI changes after platelet rich plasma injection in knee osteoarthritis (randomized clinical trial). *J Pain Res*. 2020;13:65–73.
53. Rayegani SM, Raeissadat SA, Taheri MS, Babaee M, Bahrami MH, Eliaspour D, et al. Does intra articular platelet rich plasma injection improve function, pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee? A randomized clinical trial. *Orthop Rev (Pavia)*. 2014;6(3):5405.

54. Simental-Mendía M, Vílchez-Cavazos JF, Peña-Martínez VM, Said-Fernandez S, Lara-Arias J, Martínez-Rodríguez HG. Leukocyte-poor platelet-rich plasma is more effective than the conventional therapy with acetaminophen for the treatment of early knee osteoarthritis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016;136(12):1723–32.
55. Smith PA. Intra-articular autologous conditioned plasma injections provide safe and efficacious treatment for knee osteoarthritis: an FDA-sanctioned, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Sports Med.* 2016;44(4):884–91.
56. Spakova T, Rosocha J, Lacko M, Harvanova D, Gharaibeh A. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012;91(5):411–7.
57. Su K, Bai Y, Wang J, Zhang H, Liu H, Ma S. Comparison of hyaluronic acid and PRP intra-articular injection with combined intra-articular and intraosseous PRP injections to treat patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(5):1341–50.
58. Uslu Guvendi E, Aşkin A, Guvendi G, Koçyigit H. Comparison of efficiency between corticosteroid and platelet rich plasma injection therapies in patients with knee osteoarthritis. *Arch Rheumatol.* 2017;33(3):273–81.
59. Vaquerizo V, Plasencia MA, Arribas I, Seijas R, Padilla S, Orive G, et al. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus Durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthroscopy.* 2013;29(10):1635–43.
60. Yaradilmis YU, Demirkale I, Safa Tagral A, Caner Okkaoglu M, Ates A, Altay M. Comparison of two platelet rich plasma formulations with viscosupplementation in treatment of moderate grade gonarthrosis: a prospective randomized controlled study. *J Orthop.* 2020;20:240–6.
61. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):46–54.
62. Rajan PV, Ng MK, Klika A, Kamath AF, Muschler GF, Higuera CA, et al. The cost-effectiveness of platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis: a Markov decision analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(18):e104.
63. Samuelson EM, Ebel JA, Reynolds SB, Arnold RM, Brown DE. The cost-Effectiveness of platelet-rich plasma compared with hyaluronic acid injections for the treatment of knee osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2020;36(12):3072–8.
64. Fukaya M, Ito A. A new economic method for preparing platelet-rich plasma. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(1):1–7.
65. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy.* 2012;28(7):998–1009.
66. Haynesworth SE, Kadiyala S, Liang L, Bruder SP. Mitogenic stimulation of human mesenchymal stem cells by platelet releasate suggests a mechanism for enhancement of bone repair by platelet concentrate [Internet]. In: 48th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society; 2002. Boston. Available from: <http://www.ors.org/Transactions/48/0462.pdf>
67. Vilchez-Cavazos F, Millan-Alanis JM, Blazquez-Saldana J, Alvarez-Villalobos N, Pena-Martínez VM, Acosta-Olivo CA, et al. Comparison of the clinical effectiveness of single versus

multiple injections of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Orthop J Sports Med.* 2019;7(12):2325967119887116.

68. Khoshbin A, Leroux T, Wasserstein D, Marks P, Theodoropoulos J, Ogilvie-Harris D, et al. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy.* 2013;29(12):2037–48.

69. Lai LP, Stitik TP, Foye PM, Georgy JS, Patibanda V, Chen B. Use of platelet-rich plasma in intra-articular knee injections for osteoarthritis: a systematic review. *PM R.* 2015;7(6):637–48.

70. 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(10):657–72.

71. Zhang HF, Wang CG, Li H, Huang YT, Li ZJ. Intra-articular platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:445–53.

72. Han Y, Huang H, Pan J, Lin J, Zeng L, Liang G, et al. Meta-analysis comparing platelet-rich plasma vs hyaluronic acid injection in patients with knee osteoarthritis. *Pain Med.* 2019;20(7):1418–29.

73. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy.* 2017;33(3):659–70.e1.

74. Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2017;12(1):16.

75. Kanchanatawan W, Arirachakaran A, Chaijenkij K, Prasathaporn N, Boonard M, Piyapittayanun P, et al. Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(5):1665–77.

Abstract

Introduction: There has been an increase in interest with use of biological therapies in orthopedic conditions such as knee osteoarthritis. Platelet-rich plasma is one of these therapies and this still lacking consistent results. **Purpose:** To evaluate the effects (benefits and harms) of PRP intra-articular injection compared with other non-surgical methods of treatment for knee osteoarthritis. **Methods:** This meta-analysis of randomized and quasi-randomized controlled trials was conducted by the searching of three electronic databases to identify relevant studies published before January 2021. Primary outcomes were pain, function, and failure of treatment. Risks of bias of all trials were assessed using the Cochrane risk of bias tool. The Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation System was used to assess the quality of evidence of the included studies. **Results:** Forty studies with 3,035 participants were included. The analysis of this review focused on comparing PRP with hyaluronic acid, corticosteroid, and saline. We believed these were the most relevant comparisons with the majority of studies available in the published literature. Most studies presented a 6-month follow-up and, at this point, PRP was significantly more effective than all other therapies regarding pain, function, and stiffness. Current evidence has low or very low quality and it is based on trials with high risk of bias and great heterogeneity among them. No significant difference in treatments were found on major adverse events and treatment failure. **Conclusions:** Serious methodological limitations and considerable heterogeneity regarding treatment protocols among studies are evident, and this limits the ability to extrapolate the data from trials. This study outcomes did not enable us to make recommendations for clinical practice and we believe that better methodological quality of RCTs using standardized protocols are needed to increase the quality of evidence and assess the efficacy of PRP for knee OA.

PROSPERO Identifier: CRD42018093247.

Keywords: Platelet-rich plasma; Osteoarthritis, knee; Systematic review; Meta-analysis

Apêndices

Apêndice 1. Principais características dos estudos incluídos quanto aos participantes e aos grupos

Estudo	Grupos	Idade	IMC	Classificação radiográfica	Intervenção
Ahmad et al. (2018)	PRP-RL	56.2 ± 6.8	26.7 ± 3.6	I:8; II:17; III:20	4mL, 3x, cada duas semanas
	AHAP	56.8 ± 7.4	26.5 ± 3.5	I:7; II:19; III:18	2mL (20mg de AH), 3x, cada duas semanas
Akan et al. (2018)	PRP-RL	60.5 ± 7.8	33.6 ± 5.20	-	1mL, 3x, cada três semanas
	Exercício	56.3 ± 10.3	32.7 ± 12.06	-	Programa de exercício em casa, 3x/semana
Angoorani et al. (2018)	PRP-RL	62.1±12.1	29.21±3.22	I, II, III: 26	5mL, 2x, cada quatro semanas
	Exercício	61.5±8.0	28.52±3.83	I, II, III: 24	10 seções de TENS + Exercício
Buendía-López et al (2018)	PRP-PL	56.1 ± 3	24.9 ± 0.32	I:18; II:15	5mL, dose única
	AHAP	56.6 ± 2.9	24.9 ± 0.41	I:18; II:14	2mL (60mg), dose única
	AINE	57.4 ± 3.1	25.2 ± 0.48	I:16; II:17	Etoricoxibe 60mg 1x/dia por 52 semanas
Cerza et al. (2012)	PRP-PL	66.5±11.3	-	I:21; II:24; III:15	5.5mL, 4x, a cada semana
	AHBP	66.2±10.6	-	I:25; II:22; III:13	2mL (40mg), 4x, a cada semana
Cole et al. (2017)	PRP-PL	55.9±10.4	27.4±3.9	I:3; II:26; III:20	4mL, 3x, dose única
	AHAP	56.8±10.5	29.0±6.4	II:27; III:22; desconhecido: 1	2mL (16mg), 3x, dose única
Duymus et al. (2017)	PRP-PL	60.4±5.1	27.6±4.6	II:22; III:11	5mL, 2x, cada quatro semanas
	AHBP	60.3±9.1	28.4±3.6	II:24; III:10	2mL (40mg), dose única
	Ozônio	59.4 ± 5.7	27.6 ± 4.4	II:23; III:12	4x, a cada semana
Elik et al. (2019)	PRP-RL	61.3 ± 7.9	30.37 ± 4.47	I:2; II:14; III:14	4mL, 3x, a cada semana
	Placebo	60.1 ± 6.8	30.70 ± 3.97	I:3; II:13; III:11	4mL, dose única
Elksniņš-Finogjevs et al. (2020)	PRP-PL	66.4 ± 8.4	28,6 ± 5	II:5; III:15	8mL, dose única
	Corticosteroide	70,2 ± 9,2	30,5 ± 5,8	II:6; III:14	1mL, dose única

continua...

...continuação

Filardo et al. (2015)	PRP-RL	53.3±13.2	26.6±4.0	2.0±1.1 (média)	5mL, 3x, a cada semana
	AHBP	57.5±11.8	26.9±4.4	2.0±1.1 (média)	2mL, 3x, a cada semana
Forogh et al. (2016)	PRP-RL	59.1±7	28.9±2.8	II:7; III:17	5mL, dose única
	Corticosteroide	61.1±6.7	29.2±3.4	II:8; III:16	1mL, dose única
Gaballa et al. (2019)	PRP	53.6 ± 4.6	-	-	2x, cada duas semanas
	Exercício	55.3 ± 4.2	-	-	3x/semana durante um mês
	Ozônio	56.3 ± 4.4	-	-	Ozônio intra-articular, 4x, a cada semana
Ghai et al. (2019)	PRP-PL	49.8 ± 9.4	-	I, II: 20	8mL, dose única
	Placebo	49.8 ± 9.4	-	I, II: 20	8mL, dose única
Görmeli et al. (2017)	PRP-RL	53.7±13.1	28.7±4.8	I,II,III:26; IV:13	5mL, 3x, a cada semana
	PRP-RL	53.8 ± 13.4	28.4 ± 4.4	I,II,III:30; IV:14	5mL, dose única
	AHBP	53.5±14	29.7±3.7	I,II,III:25; IV:14	2mL (30mg), 3x, a cada semana
	Placebo	52.8 ± 12.8	29.5 ± 3.2	I,II,III:27; IV:13	3x, a cada semana
Huang et al. (2019)	PRP-PL	54.5 ± 1.2	25.23 ± 4.15	I,II:40	4mL, 3x, cada três semanas
	AHBP	54.8 ± 1.1	24.51 ± 3.09	I,II:40	2mL, 3x, a cada semana
	Corticosteroide	54.3 ± 1.4	24.56 ± 3.62	I,II:40	1mL, dose única
Jubert et al. (2017)	PRP-PL	65.5 ± 8.6	31.20 ± 4.36	III:10; IV:25	4mL, dose única
	Corticosteroide	68 ± 7.1	30.98 ± 4.16	III:17; IV:13	2mL, dose única
Kesiktas et al. (2020)	PRP-RL	52.7 ± 8.3	28.3± 4.4	II:5; III:8; IV:5	2-3mL, dose única
	AHBP	55.1 ± 10.3	31 ± 4.9	II:5; III:7; IV:6	Dose única
Lana et al. (2016)	PRP-RL	60.9 ± 7	27.42 ± 6.89	I:9; II:14; III:13	5mL, dose única
	AHAP	60 ± 6.6	28.24 ± 8.77	I:9; II:16; III:11	2mL, dose única
	AHAP+PRP	62 ± 6.1	29.15 ± 7.31	I:5; II:14; III:14	2+5mL, dose única
Lin et al. (2019)	PRP-PL	61.1 ± 13	23.98 ± 2.62	I:5; II:16; III:10	2mL, 3x, a cada semana
	AHBP	62.5 ± 9.9	26.26 ± 2.99	I:6; II:14; III:9	2mL (20mg), 3x, a cada semana
	Placebo	62.2 ± 11.7	24.98 ± 3.12	I:4; II:12; III:11	2mL, 3x, a cada semana
Lisi et al. (2018)	PRP ^u	53.1 ± 15.1	-	II,III: 29 ^{&}	3x, cada quatro semanas
	AHBP	57.1 ± 10	-	II,III: 25 ^{&}	2mL (20mg), 3x, cada quatro semanas
Louis et al. (2018)	PRP-PL	53.2 ± 11.7	25.6 ± 2.9	II-IV: 24	3mL, dose única
	AHAP	48.5 ± 11.5	27.0 ± 2.9	II-IV: 24	3mL, dose única

continua...

...continuação

Montañez-Heredia et al. (2016)	PRP-PL AHBP	66.3±8.3 61.5±8.6	29±5.5 30.4±4.9	I:5; II:10; III:12 I:2; II:9; III:15	5mL, 3x, cada duas semanas 2.5mL, 3x, cada duas semanas
Nabi et al. (2018)	PRP-PL Corticosteroide	59±7.7 58.5±8.7	28.4±2.78 27.78±3.29	II:11; III:23 II:9; III:24	3x, cada quatro semanas 3x, cada quatro semanas
Patel et al. (2013)	PRP-PL PRP-PL Placebo	51.6 ± 9.2 53.1±11.5 53.6±8.1	25.81 ± 3.31 26.28±3.23 26.21±2.93	I:36; II:10; III:2 ^E I:37; II:11; III:2 ^E I:25; II:18; III:3 ^E	8mL, 2x, cada três semanas 8mL, dose única 8mL, dose única
Paterson et al. (2016)	PRP-RL AHAP	49.9±13.7 52.7±10.3	27.92±11.94 30.87±5.64	II,III:11 II,III:10	3mL, 3x, a cada semana 3mL, 3x, a cada semana
Phul et al. (2018)	PRP-RL Corticosteroide	54.4±4.5 57.6±10.3	- -	II-IV:40 II-IV:40	4-6mL, dose única 2mL, dose única
Raeissadat et al. (2015)	PRP-RL AHBP	56.8±9.1 61.1±7.4	28.20±4.63 27.03±4.15	I:6; II:44; III:38; IV:12 II:47; III:37; IV:16	4-6mL, 2x, cada quatro semanas 2mL, 3x, a cada semana
Raeissadat et al. (2017)	RP-RL AHBP	57.0 ± 7.1 59.5 ± 7.5	28.6 ± 2.82 27.5 ± 2.9	II:15; III:21 II:15; III:18	4-6mL, 2x, cada três semanas 2mL, 3x, a cada semana
Raeissadat et al. (2020)	PRP-RL Exercício	57.5 ± 5.9 28.4 ± 1.6	- -	I,II,III:21 I,II,III:21	4-6mL, 2x, cada quatro semanas Programa de exercício em casa
Rayegani et al. (2014)	PRP-RL Exercício	58.0±8.9 54.6±10.8	28.23±4.1 27.30±3.27	I:1; II:15; III:10; IV:4 I:3; II:21; III:6	4-6mL, 2x, cada quatro semanas Programa de exercício em casa
Simental-Mendía et al. (2016)	PRP-PL Acetaminofeno	57.2±8.1 55.6±11.4	32.3±6.2 29.5±3.8	I:12; II:20 I:11; II:22	3mL, 3x, cada duas semanas 500mg 3x/dia, por seis semanas
Smith et al. (2016)	PRP-PL Placebo	53.5±8.2 46.6±9.3	29.53±6.89 27.47±4.78	II:8; III:7 II:10; III:5	3-8mL, 3x, a cada semana 3-8mL, 3x, a cada semana
Spaková et al. (2012)	PRP-RL AHBP	52.8±12.4 53.2±14.5	- -	I:2; II:39; III:19 I:2; II:37; III:21	3mL, 3x, a cada semana 3mL, 3x, a cada semana
Su et al. (2018)	PRP-RL AHAP	54.1 ± 6.5 53.1 ± 6.4	28.17 ± 1.43 28.69 ± 1.13	II:13; III:12 II:14; III:16	6mL, 2x, cada duas semanas 2mL, 5 times, a cada semana
Sánchez et al. (2012)	PRP-PL AHBP	60.5±7.9 58.9±8.2	27.9±2.9 28.2±2.7	I:45; II:32; III:12 ^E I:42; II:32; III:11 ^E	8mL, 3x, a cada semana 2mL, 3x, a cada semana

continua...

...continuação

Tavassoli et al. (2019)	PRP-1 ^μ	66 ± 7.5	29.61 ± 1.64	I:17; II:39 [£]	4-6mL, 2x, cada três semanas
	PRP-2 ^μ	63.2 ± 8	28.43 ± 2.11	I:27; II:35 [£]	4-6mL, dose única
	AHBP	63.3 ± 8.8	28.94 ± 2.26	I:22; II:32 [£]	2mL, 3x, a cada semana
Uslu Güvendi et al. (2018)	PRP-PL	60.4±1.7	31.0±1.0	III:14	3x, a cada semana
	PRP-PL	62.3±1.6	31.4±0.7	III:19	Dose única
	Corticosteroide	62.8±1.7	31.1±1.0	III:17	Dose única
Vaquerizo et al. (2013)	PRP-PL	62.4±6.6	30.7±3.6	2.6±7.1 (média)	8mL, 3x, cada duas semanas
	AHAP	64.8±7.7	31.0±4.6	2.8±0.7 (média)	3mL, dose única
Wu et al. (2018)	PRP-PL	63.2 ± 6.8	24.14± 2.93	I:14; II:6 [£]	4mL, dose única
	Placebo	63.2 ± 6.8	24.14± 2.93	I:14; II:6 [£]	4mL, dose única
Yaradilmis et al. (2019)	PRP-PL	58.9 ± 6.2	32.53± 6.25	II,III:30	Não relatado dose, 3x, a cada semana
	AHBP	63 ± 9.1	32.4± 4.2	II,III:30	2mL, 3x, a cada semana

μ: não relatado se PRP era PL ou RL; &: Classificação de Shahriaree modificada; ¥: dados do grupo PRP 1x; £: Classificação de Ahlbäck; AHBP: ácido hialurônico de baixo peso molecular; AHAP: ácido hialurônico de alto peso molecular.

Apêndice 2. Razões para exclusão dos estudos

Estudo	Razão para exclusão
Acosta-Olivo 2014	Publicado em língua não inglesa
Anz 2020	Intervenção considerada não relevante
Di Martino 2018	Seguimento maior de pacientes publicado em estudo prévio
Filardo 2012	Resultados preliminares de artigo incluído no estudo
Freire 2018	Publicado em língua não inglesa
Kon 2011	Estudo não randomizado
Li 2011	Publicado em língua não inglesa
Pishgahi 2020	Intervenção considerada não relevante
Rahimzadeh 2018	Intervenção considerada não relevante
Say 2013	Estudo não randomizado
Yu 2018	Não foi possível a extração dos dados
Raeissadat 2020	Seguimento maior de pacientes publicado em estudo prévio

Apêndice 3. Análise de subgrupos para a comparação entre PRP e Placebo

	Placebo			
	Dor		Função	
	Estudos	DPM (95% IC)	Estudos	DPM (95% IC)
Número de injeções				
1	2	-1,92 [-3,85, 0,01]	2	-1,45 [-2,34, -0,56] *
≥ 2	2	-1,30 [-1,79, -0,81] *	3	-1,64 [-2,98, -0,30] *
PL ou RL				
PL	3	-1,74 [-2,66, -0,82] *	3	-1,24 [-1,82, -0,66] *
RL	1	-1,03 [-1,58, -0,47] *	2	-2,02 [-4,18, 0,15]
Concentração de plaquetas				
< 4	3	-1,74 [-2,66, -0,82] *	3	-1,24 [-1,82, -0,66] *
≥ 4	1	-1,03 [-1,58, -0,47] *	2	-2,02 [-4,18, 0,15]
Conservação do PRP				
Fresco	4	-1,54 [-2,22, -0,86] *	4	-1,14 [-1,56, -0,72] *
Congelado	0	NA	1	-3,13 [-3,80, -2,46] *

* p < 0,05.

Apêndice 4. Análise de subgrupos para a comparação entre PRP e Ácido hialurônico

	Ácido hialurônico			
	Dor		Função	
	Estudos	DPM (95% IC)	Estudos	DPM (95% IC)
Número de injeções				
1	3	-0,21 [-0,56, 0,15]	3	-0,98 [-2,96, 1,00]
≥ 2	11	-0,55 [-0,93, -0,16] *	15	-0,86 [-1,28, -0,44] *
PL ou RL				
PL	6	-0,54 [-1,11, 0,03]	10	-1,05 [-1,66, -0,43] *
RL	8	-0,42 [-0,82, -0,02] *	8	-0,66 [-1,23, -0,10] *
Concentração de plaquetas				
< 4	6	-0,60 [-1,16, -0,03] *	9	-1,14 [-1,81, -0,46] *
≥ 4	5	-0,43 [-0,85, -0,02] *	6	-0,92 [-1,58, -0,26] *
Conservação do PRP				
Fresco	13	-0,51 [-0,85, -0,17] *	16	-0,89 [-1,35, -0,43] *
Congelado	1	0,01 [-0,28, 0,30]	2	-0,78 [-2,16, 0,60]

* p < 0,05.

Apêndice 5. Análise de subgrupos para a comparação entre PRP e Corticosteroide

	Corticosteroide			
	Dor		Função	
	Estudos	DPM (95% IC)	Estudos	DPM (95% IC)
Número de injeções				
1	4	1,05 [-1,64, -0,46] *	3	-0,80 [-1,40, -0,21] *
≥ 2	2	-2,11 [-4,09, -0,12] *	3	-1,94 [-3,32, -0,56] *
PL ou RL				
PL	3	-0,88 [-1,51, -0,25] *	4	-1,31 [-2,25, -0,37] *
RL	3	-1,89 [-2,96, -0,83] *	2	-1,53 [-3,23, 0,17]
Concentração de plaquetas				
< 4	0	NA	1	-0,78 [-1,23, -0,32] *
≥ 4	5	-1,37 [-2,07, -0,67] *	4	-1,53 [-2,71, -0,34] *
Conservação do PRP				
Fresco	6	-1,34 [-1,93, -0,75] *	6	-1,37 [-2,10, -0,63] *
Congelado	0	NA	0	NA

* p < 0,05.

Apêndice 6. Sumário de evidência para a comparação entre PRP e placebo

Desfechos	Efeito comparativo (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	Número de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
	Risco com placebo	Risco com PRP			
Dor – médio prazo WOMAC dor e EVA	A média de dor variou de 4,61 a 10,05	A média de dor foi 1,54 menor (2,22 menor a 0,86 menor)	DPM -1,54 (-2,22 a -0,86)	233 (4 estudos)	⊕⊕⊕⊕ Baixa ¹
Função – médio prazo WOMAC total, IKDC e KOOS função	A média na função variou de 30,5 a 65,8	A média da função foi 1,57 menor (2,4 menor a 0,74 menor)	DPM -1,57 (-2,4 a -0,74)	274 (5 estudos)	⊕⊕⊕⊕ Baixa ¹
Falha do tratamento	Não estimado	Não estimado	Não estimado	Não estimado	Não estimado
Rigidez – médio prazo WOMAC rigidez	A média na rigidez variou de 3,1 a 4,1	A média da rigidez foi 0,92 menor (1,21 menor a 0,63 menor)	DPM -0,92 (-1,21 a -0,63)	137 (3 estudos)	⊕⊕⊕⊕ Baixa ¹
Qualidade de vida – médio prazo EUROQOL-EVA	A média da qualidade de vida variou de 47,8 a 48	A média da qualidade de vida foi 1,57 maior (0,74 menor a 3,88 maior)	DM 1,57 (-0,74 a 3,88)	136 (2 estudos)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa ^{1,2}
Eventos adversos	Não estimado	Não estimado	Não estimado	Não estimado	Não estimado

O risco com PRP (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%); IC: intervalo de confiança; RR: razão de risco

GRADE Working Group grades of evidence

Alta qualidade: É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito

Qualidade moderada: Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa

Baixa qualidade: Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito

Muito baixa qualidade: Qualquer estimativa de efeito é incerta

1. Houve heterogeneidade entre os estudos, podendo ser explicada por diferentes tipos de preparação e doses do PRP e solução salina;

2. O intervalo de confiança foi considerado muito amplo.

Apêndice 7. Sumário de evidência para a comparação entre PRP e AH

Desfechos	Efeito comparativo (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	Número de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
	Risco com AH	Risco com PRP			
Dor – médio prazo WOMAC dor e EVA	A média de dor variou de 2,0 a 10,7	A média de dor foi 0,47 menor (0,79 menor a 0,15 menor)	DPM -0,47 (-0,79 a -0,15)	1176 (14 estudos)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa ^{1,2}
Função – médio prazo WOMAC total, IKDC e KOOS função	A média na função variou de 9,97 a 78,3	A média da função foi 0,88 menor (1,29 menor a 0,46 menor)	DPM -0,88 (-1,29 a -0,46)	1506 (18 estudos)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa ^{1,2}
Falha do tratamento	31 por 1000	13 por 1000 (11 to 31)	RR 0,59 (0,34 a 1,00)	2010 (23 estudos)	⊕⊕⊕⊕ Baixa ¹
Rigidez – médio prazo WOMAC rigidez	A média na rigidez variou de 1,3 a 4,17	A média da rigidez foi 0,31 menor (0,48 menor a 0,15 menor)	DM -0,31 (-0,48 a -0,15)	482 (8 estudos)	⊕⊕⊕⊕ Baixa ^{1,2}
Qualidade de vida – médio prazo EUROQOL-EVA	A média da qualidade de vida variou de 60,8 a 74,1	A média da qualidade de vida foi 0,63 maior (0,35 menor a 1,63 maior)	DPM 0,63 (-0,35 a 1,63)	261 (2 estudos)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa ^{1,2}
Eventos adversos	3 por 1000	1 por 1000 (0 a 11)	RR 0,19 (0,01 a 3,98)	1479 (19 estudos)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa ^{1,3}

O risco com PRP (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%); IC: intervalo de confiança; RR: razão de risco

GRADE Working Group grades of evidence

Alta qualidade: É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito

Qualidade moderada: Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.

Baixa qualidade: Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.

Muito baixa qualidade: Qualquer estimativa de efeito é incerta.

1. A maioria dos estudos tinham limitações metodológicas importantes em relação ao sigilo da alocação e cegamento da intervenção realizada

2. Alta heterogeneidade entre os estudos, podendo ser explicada por diferentes tipos de preparação e doses do PRP e AH

3. Número total de eventos foi pequeno

Apêndice 8. Sumário de evidência para a comparação entre PRP e corticosteroide

Desfechos	Efeito comparativo (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	Número de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
	Risco com corticosteroide	Risco com PRP			
Dor – médio prazo WOMAC dor e EVA	A média de dor variou de 3,6 a 9,8	A média de dor foi 1,37 menor (2,07 menor a 0,75 menor)	DPM -1,34 (-1,93 a -0,75)	317 (6 estudos)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa ^{1,2}
Função – médio prazo WOMAC total, IKDC e KOOS função	A média na função variou de 25 a 53,25	A média da função foi de 1,37 menor (2,1 menor a 0,63 menor)	DPM -1,37 (-2,1 a -0,63)	317 (6 estudos)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa ^{1,2}
Falha do tratamento	15 por 1000	13 por 1000	RR 0,13 (0,01 a 2,32)	397 (7 estudos)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa ^{3,4}
Rigidez – médio prazo WOMAC rigidez	A média na rigidez foi de 3,5	A média da rigidez foi 1,9 menor (2,4 menor a 1,4 menor)	DM -1,9 (-2,4 a -1,4)	31 (1 estudo)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa ³
Qualidade de vida – médio prazo EUROQOL-EVA	A média da qualidade de vida foi de 41,43	A média da qualidade de vida foi 0,06 menor (9,13 menor a 9,01 maior)	DM -0,06 (-9,13 a 9,01)	64 (1 estudo)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa ³
Eventos adversos	0 por 1000	0 por 1000	RR 2,04 (0,09 a 47,17)	318 (6 estudos)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa ^{3,4}

O risco com PRP (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%); IC: intervalo de confiança; RR: razão de risco

GRADE Working Group grades of evidence

Alta qualidade: É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito

Qualidade moderada: Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.

Baixa qualidade: Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.

Muito baixa qualidade: Qualquer estimativa de efeito é incerta.

1. Mais da metade dos estudos tinham importantes limitações metodológicas (sigilo de alocação e cegamento dos participantes e avaliadores)

2. Alta heterogeneidade entre os estudos, podendo ser explicada por diferentes tipos de preparação e doses do PRP e corticosteroide

3. Informação baseada em um único estudo com importantes limitações metodológicas

4. Número total de eventos foi pequeno e/ou o intervalo de confiança considerado muito amplo

Apêndice 9. Principais características dos estudos incluídos

Ahmad 2018

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: março de 2016 a fevereiro de 2017 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos participantes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não houve
Participantes	Local de estudo: Egito Número de participantes atribuídos: 90 Número de participantes avaliados: 89 (45 no grupo PRP e 44 no grupo AH) Critérios de inclusão: critérios da Liga Europeia Contra o Reumatismo de 2010 para o diagnóstico de osteoartrite primária; evidências radiográficas de osteoartrite leve a moderada, de acordo com a classificação de Kellgren-Lawrence Critérios de exclusão: idade < 40 anos, coagulopatias, diabetes mellitus, ingestão de drogas antitrombóticas e antiplaquetárias e anti-inflamatórios não esteroidais, trombocitopenia, e histórico de cirurgia anterior do joelho ou distúrbio do joelho que não seja a osteoartrite atual Idade (média ± desvio-padrão): • grupo PRP: 56.2 ± 6.8 • grupo AH: 56.8 ± 7.4 Gênero (masculino/feminino): • grupo PRP: 14/31 • grupo AH: 14/30 IMC (média ± desvio-padrão): • grupo PRP: 26.7 ± 3.6 • grupo AH: 26.5 ± 3.5 Classificação de Kellgren-Lawrence: • grupo PRP: 8 in KL 1; 17 in KL 2; 20 in KL 3 • grupo AH: 7 in KL 1; 19 in KL 2; 18 in KL 3
Intervenção	Intervenção com PRP: 3 injeções intra-articulares com intervalo de duas semanas entre elas Intervenção com AH: 3 injeções intra-articulares com ácido hialurônico de alto peso molecular com intervalo de duas semanas entre elas
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi 6 meses • Participantes foram avaliados com 3 e 6 meses depois da última injeção. Perda de seguimento: 1 Desfechos primários: EVA; IKDC; Hipertrofia sinovial e presença de derrame articular avaliado por ultrassom; Grau de vascularidade sinovial medido por ultrassom Doppler

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte ao julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização em bloco
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado

Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção de perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não foi publicado e não está claro se os dados reportados incluíram todos os desfechos esperados
Outros vieses	Alto risco	não houve cálculo amostral ou do poder da análise

Akan 2018

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: janeiro de 2015 e dezembro de 2015 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: Não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: Não relatado Fontes de financiamento: Não relatado
Participantes	Local do estudo: Turquia Número de participantes recrutados: 62 Número de participantes avaliados: 60 (30 no Grupo PRP e 30 no grupo controle) Crítérios de inclusão: Idade entre 40-75 anos; dor moderada ou grave no joelho (4 de 10 pontos na escala EVA de dor ou perda de mobilidade articular); critérios diagnósticos do Colégio Americano de Reumatologia; Grau IV de osteoartrite de acordo com a classificação de Kellgren-Lawrence; Não respondeu ao tratamento conservador por pelo menos 3 meses. Crítérios de exclusão: Desordem sistêmica não controlada; História de doença reumática; câncer; Pacientes com outra articulação sintomática ou com artrose sintomática em >3 articulações; história de trauma agudo, lesão aguda de menisco, ligamentos cruzados anterior ou posterior ou ligamentos colaterais no joelho afetado; história de cirurgia, manipulação, mobilização ou artroscopia no joelho afetado; história de esteróides, anestésicos locais ou injeção de ácido hialurônico, <i>kinesiotaping</i> , proloterapia ou terapia neural ao longo dos últimos 3 meses; distrofia simpático-reflexa ou déficit neurológico da extremidade afetada; anemia ou trombocitopenia (Hemoglobina <12 g/dl, plaquetas <150.000/uL), desordens sanguíneas, pacientes usando anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários; história de uso de medicação acima de um período de 10 dias antes e depois do tratamento; infecção ou suspeita de infecção; desordem psiquiátrica séria. Idade (média/desvio-padrão) • grupo PRP+Exercício: 60.5 ± 7.8 • Grupo Exercício: 56.3 ± 10.3 Gênero (masculino/feminino): • grupo PRP+Exercício: 6/24 • Grupo Exercício: 1/29 IMC (média/desvio-padrão): • grupo PRP+Exercício: 33.6 ± 5.20 • Grupo Exercício: 32.7 ± 12.06 EVA pré-tratamento: • grupo PRP+Exercício: 6.97 ± 2.24 • Grupo Exercício: 5.50 ± 2.01
Intervenção	Intervenção com PRP + exercício: Pacientes receberam três injeções intra-

	articular de PRP a cada três semanas. Pacientes também fizeram um programa de exercício em casa consistindo de mobilização do joelho, exercícios isométricos e de fortalecimento do quadríceps para serem feitos 3 dias por semana. Intervenção com exercício: Programa de exercício em casa consistindo de mobilização do joelho, exercícios isométricos e de fortalecimento do quadríceps para serem feitos 3 dias por semana.
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi 6 meses • Participantes foram avaliados com 3 e 6 meses depois da última injeção. Perda de seguimento: 2 Desfechos primários: EVA; WOMAC; SF-36

Risco de viés

Viés	Julgamento dos autores	Suporte ao julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomizado por envelopes
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	pelo desenho do estudo, torna-se difícil ocultar o tratamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Alto risco	não houve
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção de perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não está disponível
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outras fontes de vieses

Angoorani 2018

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: não relatado O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: Iranian Registry of Clinical Trials (www.irct.ir) Detalhes do registro do protocolo do estudo: IRCT2012110611382N Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Irã Número de participantes recrutados: 54 Número de participantes avaliados: 50 (26 no Grupo PRP; 24 no Grupo Exercício + TENS) Critérios de inclusão: Grau I, II e III baseada na escala de Kellgren-Lawrence, sem história de injeção de corticosteroide ou consumo nos últimos 6 meses, sem história de doença vascular periférica, estenose espinhal, doenças inflamatórias e metabólicas e ausência de história de anticoagulantes ou coagulopatias Critérios de exclusão: Injeção de corticosteroide durante o estudo, e pacientes solicitando sair do estudo Idade (média/desvio-padrão)

	• Grupo PRP: 62.15±12.14 • Grupo Exercício + TENS: 61.59±8.07 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 2/25 • Grupo Exercício + TENS: 5/22 IMC (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 29.21±3.22 • Grupo Exercício + TENS: 28.52±3.83
Intervenção	Intervenção com PRP: 2 injeções de PRP com intervalo de 4 semanas entre elas Intervenção com exercício + TENS: 10 seções de TENS, duas vezes por semana com uma frequência de 100 Hertz ou por 30 minutos em cada seção
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi 2 meses • Participantes foram avaliados com 1 e 2 meses depois da última injeção. Perda de seguimento: 4 Desfechos primários: KOOS; EVA Outros Desfechos avaliados: eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento dos autores	Suporte ao julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização usando programa de computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	pelo desenho do estudo, torna-se difícil ocultar o tratamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Alto risco	não houve
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção de perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Baixo risco	o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram analisados conforme previsto
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outras fontes de vieses

Buendía-López 2018

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: dezembro de 2013 à maio de 2014 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não houve fonte de financiamento
Participantes	Local do estudo: Espanha Número de participantes recrutados: 106 Número de participantes avaliados: 98 (33 no Grupo PRP; 32 no Grupo AH; 33 no grupo AINE) Critérios de inclusão: Gonartrose sintomática como definido pela Sociedade

	Espanhola de Reumatologia e grau 1 ou 2 de Kellgren-Lawrence Crítérios de exclusão: Deformidade em varo de $> 4.2^\circ$ (varo moderado) ou uma deformidade em valgo; trauma agudo; artrite inflamatória; história de doença gastrointestinal ou cardiovascular; uso concomitante de analgésicos, corticosteroide, AINE, terapia anticoagulante ou anti-plaquetária dentro de 12 meses de entrar no estudo; cirurgia prévia no membro ou coluna; injeção articular prévia ao estudo ou qualquer infecção ativa sistêmica; desordens sistêmicas com restrição ao uso de AINE (diabetes). Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 56.15 ± 3.001 • Grupo AH: 56.63 ± 2.9 • Grupo AINE: 57.42 ± 3.1 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 16/17 • Grupo AH: 15/17 • Grupo AINE: 16/17 IMC (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 24.9 ± 0.32 • Grupo AH: 24.9 ± 0.41 • Grupo AINE: 25.2 ± 0.48 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRP: 18 KL 1; 15 KL 2 • Grupo AH: 18 KL 1; 14 KL 2 • Grupo AINE: 16 KL 1; 17 KL 2
Intervenção	Intervenção com PRP: Uma única injeção de PRP Intervenção com AH intra-articular: Uma única injeção de AH de alto peso molecular (60 mg/2 ml, Durolane®) Intervenção com AINE: Dose diária de AINE (60 mg etoricoxib, Acoxel®) por 52 semanas
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi 12 meses • Participantes foram avaliados com 6 e 12 meses depois da última injeção Perda de seguimento: 8 Desfechos primários: WOMAC Desfechos secundários: EVA; progressão radiográfica da gonartrose; progressão na ressonância magnética Outros desfechos analisados: eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento dos autores	Suporte ao julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	processo eletrônico de randomização
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	Houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção de perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não foi

		publicado e não está claro se os dados reportados incluíram todos os desfechos esperados
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outras fontes de vieses

Cerza 2012

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: setembro de 2009 à setembro de 2010 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Itália Número de participantes recrutados: 120 Número de participantes avaliados: 120 (60 no Grupo PRP e 60 no Grupo AH). Crítérios de inclusão: Grau 1, 2 ou 3 de gonartrose clinicamente e radiograficamente documentados, de acordo com a classificação de Kellgren-Lawrence Crítérios de exclusão: História previa de cirurgia no joelho, tratamento com infiltração prévio no joelho, anormalidade autoimune ou artrite reumatóide documentada, e casos de grau IV de gonartrose Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 66.5 ± 11.3 • Grupo AH: 66.2 ± 10.6 Gênero (masculino (%)): • Grupo PRP: 25 (42) • Grupo AH: 28 (47) Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRP: 21 KL 1; 24 KL 2; 15 KL3 • Grupo AH: 25 KL 1; 22 KL 2; 13 KL 3
Intervenção	Intervenção com PRP: 4 injeções intra-articulares de PRP com intervalo semanal Intervenção com AH: 4 injeções intra-articulares de ácido hialurônico (20 mg/2mL) com intervalo semanal
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi 24 semanas • Participantes foram avaliados com 4, 12 e 24 semanas depois da última injeção Perda de seguimento: 0 Desfechos primários: WOMAC Desfechos secundários: eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento dos autores	Suporte ao julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Alto risco	a geração da sequência de randomização foi não-randômica, baseada na admissão ao hospital
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	não houve

Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Alto risco	não houve
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	não houve dados ausentes ou incompletos
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não foi publicado e não está claro se os dados reportados incluíram todos os desfechos esperados
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outras fontes de vieses

Cole 2017

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: 2011 a 2014 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: sim Detalhes do registro do protocolo do estudo: ClinicalTrials.gov: NCT02588872 Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Chicago, Estados Unidos Número de participantes recrutados: 111 Número de participantes avaliados: 99 (49 no Grupo PRP e 50 no Grupo AH) Crítérios de inclusão: Idade entre 18 e 80 anos; capaz de compreender o termo de consentimento; média da EVA de dor de 40 em 100; gonartrose diagnosticada por radiografia; gonartrose grau I a IV definido por radiografia; sintomas em um único joelho Crítérios de exclusão: Instabilidade do joelho; EVA de dor pré-tratamento de 40 de 100; desvio no eixo coronal de mais de 5 graus; lesões sintomáticas bilaterais; desordens sistêmicas como diabetes, artrite reumatóide, doença hematológica (coagulopatias), doença cardiovascular grave, infecções ou imunodeficiências; uso de anticoagulantes ou AINE nos cinco dias antes do tratamento; história de anemia conhecida; injeção intra-articular recente de corticosteroide (dentro de 30 dias) e tratamento prévio com AH nos 6 meses prévios ao estudo; gravidez ou suspeita de gravidez. Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 55.9 ± 10.4 • Grupo AH: 56.8 ± 10.5 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 28:21 • Grupo AH: 20:30 IMC (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 27.4±6 3.9 • Grupo AH: 29.0±6.4 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRP: 3 KL 1; 26 KL 2; 20 KL 3; 0 desconhecido • Grupo AH: 27 KL 2; 22 KL 3; 1 desconhecido EVA de dor (média): • Grupo PRP: 57.2 • Grupo AH: 62.9
Intervenção	Intervenção com PRP: 3 injeções intra-articulares com intervalo semanal Intervenção com AH: 3 injeções de Synvisc® de 2 mL contendo 16 mg de hylan G-F 20 (Sanofi-Aventis®) com intervalo semanal
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi 52 semanas. • Participantes foram avaliados com 2, 3, 6, 24 e 52 semanas.

Perda de seguimento: 12
Desfechos primários: WOMAC
Desfechos secundários: IKDC; EVA
Outros desfechos analisados: Lysholm

Risco de viés

Viés	Julgamento dos autores	Suporte ao julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	processo de randomização eletrônico
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	o desenho do estudo faz com que a alocação provavelmente tenha sido realizada
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Baixo risco	houve cegamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Baixo risco	o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram analisados conforme previsto
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outras fontes de vieses

Duymus 2017

Método	Desenho do estudo: estudo clínico randomizado Duração do estudo: fevereiro de 2014 à setembro de 2014 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Turquia Número de participantes recrutados: 120 Número de participantes avaliados: 102 (33 no Grupo PRP; 34 no Grupo AH; e 35 no Grupo ozônio). Critérios de inclusão: Pacientes sintomáticos com gonartrose grau 2 ou 3 de Kellgren-Lawrence; Idade 47–80 anos; IMC <30 com joelhos estáveis sem mal alinhamento; sem coagulopatia ou anemia Critérios de exclusão: Gonartrose grave; idade >80 anos; história recente de trauma no joelho, doença reumática, grave artrose de quadril concomitante, tratamento com anticoagulante ou imunossupressor, procedimento invasivo no joelho, infecção articular prévia ou injeção de corticosteroide dentro dos 12 meses prévios ao estudo Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 60.4 ± 5.1 anos • Grupo AH: 60.3 ± 9.1 anos • Grupo ozônio: 59.4 ± 5.7 anos Gênero (masculino/feminino):

	• Grupo PRP: 1 (3.0 %) / 32 (97.0 %) • Grupo AH: 1 (2.9 %) / 33 (97.1 %) • Grupo ozônio: 4 (11.4 %) / 31 (88.6 %) IMC: • Grupo PRP: 27.6 ± 4.6 • Grupo AH: 28.4 ± 3.6 • Grupo ozônio: 27.6 ± 4.4 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRP: 22 (66.7 %) KL 2; 11 (33.3 %) KL 3 • Grupo AH: 24 (61.8 %) KL 2; 10 (38.2 %) KL 3 • Grupo ozônio: 23 (65.8 %) KL 2; 12 (34.2 %) KL 3 EVA pré-tratamento (média): • Grupo PRP: 7.4 ± 1.0 • Grupo AH: 8.3 ± 0.4 • Grupo ozônio: 7.2 ± 1.1 WOMAC pré-tratamento: • Grupo PRP: 76.1 ± 9.4 • Grupo AH: 77.0 ± 2.5 • Grupo ozônio: 76.0 ± 11.9
Intervenção	Intervenção com PRP: 2 injeções com intervalo de um mês entre elas Intervenção com AH: Uma única injeção de Ostenil Plus® Intervenção com Ozônio: O dispositivo foi configurado para produzir ozônio (O3) a partir de O2 a uma concentração de 30 µg/ml. Antes da injeção de gás ozônio, lidocaína (2 mL) foi injetada no joelho seguido por 15 ml de 30 µg/ml de O3. Foi realizada uma dose por semana por 4 semanas Co-intervenção: Paracetamol foi permitido 3 vezes por dia, ou aplicação de gelo se houvesse dor no local da injeção. Nenhuma outra medicação foi permitida.
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi 12 meses. • Participantes foram avaliados com 1, 3, 6 e 12 meses. Perda de seguimento: 15 perderam seguimento Desfechos primários: EVA; WOMAC

Risco de viés

Viés	Julgamento dos autores	Suporte ao julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização realizada por programa de computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	as doses dos tratamentos foram diferentes em cada grupo, tornando-se difícil o cegamento dos participantes. Além disso, o sangue não foi retirado de todos os participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	as doses dos tratamentos foram diferentes em cada grupo, tornando-se difícil o cegamento dos participantes. Além disso, o sangue não foi retirado de todos os participantes
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho

Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	do efeito observado o protocolo do estudo não foi publicado e não está claro se os dados reportados incluíram todos os desfechos esperados
Outros vieses	Alto risco	os grupos não eram homogêneos para um dos desfechos (EVA)

Elik 2019

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: não relatado O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não houve fonte de financiamento
Participantes	Local do estudo: Turquia Número de participantes recrutados: 60 Número de participantes avaliados: 57 (30 no Grupo PRP e 27 no Grupo placebo) Crítérios de inclusão: pacientes entre 50–75 anos que tiveram dor no joelho durante o ano prévio ao estudo; EVA > 4; gonartrose grau 1-3 de acordo com a classificação de Kellgren-Lawrence; sem patologias sanguíneas (coagulopatia) Crítérios de exclusão: Doença reumatológica; infecção ativa sistêmica ou câncer; injeção intra-articular no joelho ou fisioterapia nos últimos três meses prévios ao estudo; AINE nos últimos sete dias; história prévia de cirurgia no joelho; retardo mental grave; contagem de plaquetas igual ou menor que 150,000/mL antes do tratamento ou desordem sanguínea; hepatite B ou C ou HIV; história de lesão traumática de cartilagem Idade (média/desvio-padrão) • Grupo PRP: 61.30 ± 7.91 • Grupo placebo: 60.19 ± 6.80 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 1/29 • Grupo placebo: 3/24 IMC (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 30.37 ± 4.47 • Grupo placebo: 30.70 ± 3.97 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRP: 2 KL 1; 14 KL 2; 14 KL 3 • Grupo placebo: 3 KL 1; 13 KL 2; 11 KL 3
Intervenção	Intervenção com PRP: 3 injeções de PRP com intervalo semanal Intervenção com Placebo: Uma única dose de 4 mL de soro fisiológico Co-intervenção: Programa de exercícios para ambos os grupos
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi 6 meses • Participantes foram avaliados com 1 e 6 meses depois da última injeção. Perda de seguimento: 3 Desfechos primários: WOMAC; EVA; SF-36; espessura da cartilagem Outros desfechos analisados: Eventos adversos (segurança)

Risco de viés

Viés	Julgamento dos autores	Suporte ao julgamento
Geração da sequência de	Baixo risco	com base em números aleatórios

randomização (viés de seleção)		
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	pelo desenho do estudo, o sigilo provavelmente foi mantido
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Baixo risco	houve cegamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não está disponível
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outros vieses

Elksninš-Finogejevs

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: abril de 2016 a maio de 2017 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: sim Detalhes do registro do protocolo do estudo: ISRCTN46024618 Fontes de financiamento: não houve fonte de financiamento
Participantes	Local do estudo: Letônia Número de participantes recrutados: 76 Número de participantes avaliados: 40 (20 no Grupo PRP e 20 no Grupo corticosteroide) Crítérios de inclusão: acima de 55 anos de idade; histórico de dor crônica; inchaço e/ou redução de movimento na articulação do joelho. A confirmação clínica e radiológica da osteoartrite do joelho (Kellgren-Lawrence grau 2-3) foi verificada por imagens de radiografia em projeções anteroposterior e laterais Crítérios de exclusão: osteoartrite pós-traumática do joelho; gravidez; amamentação; doença oncológica; doenças endócrinas (gota, diabetes); doenças autoimunes (artrite reumatoide); doença infecciosa aguda/crônica; distúrbios de coagulação sanguínea (trombocitopenia, coagulopatia); intervenções anteriores na articulação do joelho (ou seja, punções, bloqueios, artroscopia) e terapia hormonal consistente prévia ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) no prazo de 10 dias antes da intervenção Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 66.4 ± 8.4 • Grupo corticosteroide: 70.2 ± 9.2 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 17/3 • Grupo corticosteroide: 15/5 IMC (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 28.6 ± 5.0 • Grupo corticosteroide: 30.5 ± 5.8 Classificação de Kellgren-Lawrence (II/III) • Grupo PRP: 5/15 • Grupo corticosteroide: 6/14
Intervenção	Intervenção com PRP: uma única injeção intra-articular de PRP Intervenção com corticosteroide: uma injeção intra-articular de 1 ml de 40mg/ml de triancinolona (Kenalog®) + 5mL de lidocaína a 2% na mesma seringa
Desfechos	Tempo de seguimento:

- O seguimento total foi 12 meses
 - Participantes foram avaliados com 1, 5, 15 e 30 semanas, e 12 meses
- Perda de seguimento:** 4
- Desfechos primários:** EVA de dor
- Desfechos secundários:** IKDC e escore da sociedade do joelho (KSS)
- Outros desfechos analisados:** eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento dos autores	Suporte ao julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização gerada por programa de computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não reportado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	não houve cegamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Alto risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos pode induzir viés
Relato seletivo (viés de publicação)	Baixo risco	o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram analisados conforme previsto
Outros vieses	Alto risco	o IKDC apresenta diferença significativa entre os dois grupos na análise pré-tratamento, e não foi alcançado o tamanho amostral calculado

Filardo 2015

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: 2009 a 2013 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: sim Detalhes do registro do protocolo do estudo: clinicaltrials.gov (NCT01670578). Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Rizzoli Orthopaedic Institute, Bologna, Itália Número de participantes recrutados: 192 Número de participantes avaliados: 183 (94 no Grupo PRP e 89 no Grupo AH). Critérios de inclusão: Sintomas em um joelho com história de dor crônica (pelo menos 4 meses) ou achados de imagem com degeneração de cartilagem (na ressonância magnética) ou gonartrose grau 1 a 3 de Kellgren-Lawrence Critérios de exclusão: Idade > 80 anos; Kellgren-Lawrence maior que 3; desvio do eixo coronal maior > 5 graus de varo ou valgo; lesão condral focal; presença de qualquer lesão concomitante do joelho causando dor ou aumento de volume; artropatia inflamatória; doença hematológica; doença cardiovascular grave; imunodepressão; terapia com anticoagulantes ou anti-plaquetários; uso de AINE nos 5 dias antes ao estudo; hemoglobina < 11 g/dL e contagem de plaquetas < 150,000/mm. Idade (média/desvio-padrão):

	• Grupo PRP: 53.32 ± 13.2 • Grupo AH: 57.55 ± 11.8 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 60/34 • Grupo AH: 52/37 IMC: • Grupo PRP: 26.6 ± 4.0 • Grupo AH: 26.9 ± 4.4 Classificação de Kellgren-Lawrence (média ± desvio-padrão): • Grupo PRP: 2.0 ± 1.1 • Grupo AH: 2.0 ± 1.1 IKDC (média ± desvio-padrão): • Grupo PRP: 52.4 ± 14.1 • Grupo AH: 49.7 ± 13.0 Escala de Tegner (média ± desvio-padrão): • Grupo PRP: 2.9 ± 1.3 • Grupo AH: 2.8 ± 1.3
Intervenção	Intervenção com PRP: 3 injeções intra-articulares de PRP com intervalo semanal Intervenção com AH: 3 injeções de ácido hialurônico de alto peso molecular (Hyalubrix 30 mg/2 mL; Fidia SpA) Co-intervenção: analgésico oral em caso de dor
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi 12 meses • Participantes foram avaliados com 2 e 6 e 12 meses depois da última injeção Perda de seguimento: 6 perderam seguimento Desfechos primários: IKDC; KOOS; EuroQol; Escala de Tegner Desfechos secundários: Satisfação do paciente; eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento dos autores	Suporte ao julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização em bloco
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	envelopes opacos
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Baixo risco	houve cegamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Baixo risco	o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram analisados conforme previsto
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outras fontes de vieses

Forogh 2016

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: março a agosto 2012 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: sim Detalhes do registro do protocolo do estudo: IRCT2013041413012N1 Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Irã Número de participantes recrutados: 48 Número de participantes avaliados: 39 (23 no Grupo PRP e 16 no Grupo corticosteroide). Crítérios de inclusão: Intensidade da dor de 60 na EVA de dor na admissão ao estudo; dor no joelho com duração de mais de 3 meses; residindo em Tehran, Irã; história de não ter sido beneficiado de pelo menos dois tratamentos para gonartrose (incluindo mudanças no estilo de vida, perda de peso, medicação oral, fisioterapia, acupuntura, laser, palmilha ou órtese); graus 2 ou 3, baseado na classificação de Kellgren-Lawrence Crítérios de exclusão: Pacientes com história de doença cardiovascular grave ou doença do colágeno; doença hematológica; diabetes; história ou presença de câncer; câncer ou imunossupressão; hepatite B ou C, HIV; qualquer infecção ativa ou ferida no joelho; história de qualquer injeção articular no joelho; infecção; artroscopia ou cirurgia durante os 6 meses prévios ao estudo; radiculopatia; abuso de droga Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 59.13 ± 7.03 • Grupo corticosteroide: 61.13 ± 6.7 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 7/17 • Grupo corticosteroide: 15/9 IMC: • Grupo PRP: 28.9 ± 2.8 • Grupo corticosteroide: 29.2 ± 3.4 Classificação de Kellgren-Lawrence (2/3): • Grupo PRP: 7/17 • Grupo corticosteroide: 8/16
Intervenção	Intervenção com PRP: uma única injeção intra-articular de PRP-RL Intervenção com corticosteroide: 1 ml de Depo-Medrol (contendo 40 mg de metilprednisolona) dose única Co-intervenção: analgésico oral se dor
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 6 meses. • Participantes foram avaliados com 3 semanas, 2 e 6 meses. Perda de seguimento: 9 Desfechos primários: KOOS Desfechos secundários: EVA; Teste de caminhar 20 metros; graus de flexão ativa; graus de flexão passiva; contratura em flexão Outros desfechos analisados:

Risco de viés

Viés	Julgamento dos autores	Suporte ao julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização em bloco
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de	Baixo risco	houve cegamento dos participantes

performance)		
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Alto risco	a proporção de dados perdidos no grupo corticosteroide pode induzir viés
Relato seletivo (viés de publicação)	Baixo risco	o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram analisados conforme previsto
Outros vieses	Alto risco	não houve cálculo amostral ou do poder da análise

Gaballa 2019

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: abril de 2017 a março de 2018 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não houve fonte de financiamento
Participantes	Local do estudo: Egito Número de participantes recrutados: 60 Número de participantes avaliados: 60 (20 no Grupo PRP; 20 no Grupo ozônio e 20 no Grupo Reabilitação) Critérios de inclusão: Pacientes que preencheram os critérios para gonartrose do Colégio Americano de Reumatologia Critérios de exclusão: Pacientes com doenças metabólicas ou sistêmicas, com tratamento com anticoagulante ou imunossupressor; história prévia de procedimento invasivo ou injeção intra-articular de corticosteroide nos últimos 12 meses prévios ao estudo Idade (média/desvio-padrão) • Grupo PRP: 53.6 ± 4.6 • Grupo ozônio: 56.3 ± 4.4 • Grupo reabilitação: 55.3 ± 4.2 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 5/15 • Grupo ozônio: 4/16 • Grupo reabilitação: 5/15 WOMAC total (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 49 ± 7.5 • Grupo ozônio: 52 ± 6.8 • Grupo reabilitação: 52 ± 5.5 EVA pré-tratamento: • Grupo PRP: 6.8 ± 1.1 • Grupo ozônio: 6.9 ± 1.2 • Grupo reabilitação: 7.2 ± 0.95
Intervenção	Intervenção com PRP: 2 injeções intra-articulares de PRP com intervalo de duas semanas entre elas Intervenção com Ozônio: Injeção intra-articular de ozônio (concentração de 25 lg/ml) por 4 semanas sucessivas Intervenção com Reabilitação: 3 sessões por semanas por 4 semanas sucessivas consistindo de infravermelho, eletroestimulação transcutânea, fortalecimento muscular de quadríceps, flexores e glúteos
Desfechos	Tempo de seguimento:

- O seguimento total foi de 3 meses
 - Participantes foram avaliados com 1 e 3 meses depois da última injeção.
- Perda de seguimento:** 0
- Desfechos primários:** EVA; WOMAC; caminhada de 6 minutos
- Outros desfechos analisados:** eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	pelo desenho do estudo, torna-se difícil ocultar o tratamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	pelo desenho do estudo, torna-se difícil ocultar o tratamento dos pesquisadores
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Alto risco	não houve cegamento
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	não houve dados perdidos ou ausentes
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não está disponível
Outros vieses	Alto risco	não houve cálculo amostral ou do poder da análise

Ghai 2019

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: não relatado O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Índia Número de participantes recrutados: 20 Número de participantes avaliados: 40 joelhos (20 no Grupo PRP e 20 no Grupo placebo) Critérios de inclusão: Idade entre 30-65 anos; OA bilateral; ASA classe I e II; qualquer gênero; história de dor ou edema no joelho > 4 meses; imagem evidenciando alterações degenerativas sem deformidade significativa (diagnosticados com grau 1 e 2 de Kellgren-Lawrence) Critérios de exclusão: Diabetes; drogas imunossupressoras; doença vascular; câncer; infecção ativa; desordem autoimune ou das plaquetas; tratamento com anticoagulante ou antiplaquetárias 10 dias antes da injeção; uso de anti-inflamatórios não esteroidais 2 dias antes da injeção; história de injeção articular de corticosteroide durante os 3 meses prévios ou uso de corticosteroide sistêmico 2 semanas antes da injeção com PRP; varo ou valgo > 20 graus; HIV, Hepatite B, Hepatite C Idade (média/desvio-padrão): • 49.8 ± 9.42 Gênero (masculino/feminino): • 5/15 WOMAC (média/desvio-padrão):

	• Grupo PRP: 37.5 ± 3 • Grupo placebo: 26.65 ± 2.9 Escala de rigidez de WOMAC (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 37.5 ± 3 • Grupo placebo: 26.65 ± 2.9 EVA pré-tratamento: • Grupo PRP: 8.40 ± 0.883 • Grupo placebo: 7.15 ± 0.93 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRP: 20 KL 1-2 • Grupo placebo: 20 KL 1-2
Intervenção	Intervenção com PRP: Única dose de injeção intra-articular de PRP Intervenção com placebo: Única dose de 8 mL de soro fisiológico
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 6 meses • Participantes foram avaliados com 2 semanas, 6 semanas, 3 meses e 6 meses depois da última injeção. Perda de seguimento: 0 Desfechos primários: EVA; WOMAC Outros desfechos analisados: eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização por programa de computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	envelopes opacos
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Baixo risco	houve cegamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	não houve dados perdidos ou ausentes
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não está disponível
Outros vieses	Alto risco	os grupos não foram homogêneos quanto ao WOMAC pré-tratamento

Görmeli 2017

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: janeiro a setembro 2013 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Turquia Número de participantes recrutados: 182 Número de participantes avaliados: 162 (39 no grupo 3xPRP; 44 no grupo 1xPRP; 39 no Grupo AH; e 40 no grupo controle). Critérios de inclusão: História de dor crônica (> 4 meses) ou edema; gonartrose radiograficamente documentada como grau 1 a 4 de acordo com a

	classificação de Kellgren-Lawrence Crítérios de exclusão: Cirurgia prévia no membro inferior; doenças sistêmicas (diabetes, doença reumática, doença cardiovascular grave, doença reumatológica infecção); osteoartrite generalizada; terapia com anticoagulante ou antiagregante plaquetário; uso de anti-inflamatórios não esteroidais nos 5 dias antes da injeção de PRP; hemoglobina < 11 g/dl; plaquetas < 150.000/mm³ Idade (média/desvio-padrão): • grupo 3xPRP: 53.7 ± 13.1 • grupo 1xPRP: 53.8 ± 13.4 • grupo AH: 53.5 ± 14 • grupo controle: 52.8 ± 12.8 Gênero (masculino/feminino): • grupo 3xPRP: 16/23 • grupo 1xPRP: 19/25 • grupo AH: 17/22 • grupo controle: 20/20 IMC: • grupo 3xPRP: 28.7 ± 4.8 • grupo 1xPRP: 28.4 ± 4.4 • grupo AH: 29.7 ± 3.7 • grupo controle: 29.5 ± 3.2 Classificação de Kellgren-Lawrence (0 a 3/4): • grupo 3xPRP: 26/13 • grupo 1xPRP: 30/14 • grupo AH: 25/14 • grupo controle: 27/13
Intervenção	Intervenção com PRP (3x e 1x): Injeção de PRP em 3 doses (intervalo semanal) ou uma única dose Intervenção com AH: 3 injeções de 2 mL de AH de alto peso molecular [30 mg/2 mL, Outhovisc (Anika Therapeutics Inc, Woburn, Massachusetts, USA)] com intervalo semanal Intervenção com placebo: 3 injeções de solução salina com intervalo de 3 semanas entre elas Co-intervenção: Paracetamol foi permitido se dor
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 6 meses. • Participantes foram avaliados com 1 e 2 semanas e 3 e 6 meses Perda de seguimento: 14 Desfechos primários: EuroQol-EVA; IKDC Desfechos secundários: eventos adversos; satisfação do paciente

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização por programa de computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	pelo desenho do estudo, o sigilo da alocação foi mantido
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Risco incerto	os autores descrevem como um estudo duplo-cego mas não descrevem se foi retirado sangue de todos os participantes e se as seringas foram cobertas. Portanto, o cegamento pode não ter sido bem realizado
Ocultamento dos pesquisadores	Alto risco	não houve

(viés de performance)		
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não foi publicado e não está claro se os dados reportados incluíram todos os desfechos esperados
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outras fontes de vieses

Huang 2019

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: iniciado em maio de 2016 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não houve fonte de financiamento
Participantes	Local do estudo: China Número de participantes recrutados: 120 Número de participantes avaliados: 120 (40 no Grupo PRP; 40 no Grupo AH; 40 no grupo corticosteroide) Crítérios de inclusão: Pacientes com gonartrose sintomática (Kellgren-Lawrence grau 1 ou 2); entre 40 e 65 anos; IMC < 30; joelhos estáveis sem mal alinhamento do joelho ou da articulação patelofemoral; dor sem alívio com uso de AINE mesmo após 3 meses; perfil sanguíneo e plaquetas sem alterações; não submetidos à cirurgia no joelho afetado dentro de 2 anos prévios à primeira injeção no estudo Crítérios de exclusão: Gonartrose tricompartmental; artrite reumatóide; artrose concomitante no quadril; osteotomia tibial prévia ou transplante de cartilagem; derrame articular 2+ ou 3+ requerendo punção; alteração sanguínea; doença metabólica; imunodeficiência; hepatite B ou C, HIV; infecção sistêmica ou local; uso de antiagregante plaquetário dentro de 7 dias prévios à injeção de PRP; tratamento com corticosteroide oral ou intra-articular nos 3 meses prévios à injeção de PRP; pacientes que se recusaram a participar Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 54.5 ± 1.2 • Grupo AH: 54.8 ± 1.1 • Grupo corticosteroide: 54.3 ± 1.4 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 25/15 • Grupo AH: 19/21 • Grupo corticosteroide: 21/19 IMC (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 25.23 ± 4.15 • Grupo AH: 24.51 ± 3.09 • Grupo corticosteroide: 24.56 ± 3.62
Intervenção	Intervenção com PRP: 3 injeções de PRP-PL com três semanas de intervalo entre elas Intervenção com AH intra-articular: 3 injeções de ácido hialurônico de baixo peso molecular com intervalo de uma semana entre elas

	Intervenção com corticosteroide: Uma única injeção de 1 ml de corticosteroide
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 12 meses • Participantes foram avaliados com 3, 6, 9 e 12 meses depois da última injeção. Perda de seguimento: 0 Desfechos primários: WOMAC; EVA Outros desfechos analisados: eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	os autores não comentam se o sangue foi retirado de todos os participantes e se as seringas foram cobertas. Portanto o cegamento pode não ter sido realizado adequadamente
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Risco incerto	não relatado
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	não houve perda de seguimento
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não está disponível
Outros vieses	Alto risco	não houve cálculo amostral ou do poder da análise

Jubert 2017

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: agosto 2013 à julho 2014 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: Ministério da Saúde da Espanha
Participantes	Local do estudo: Espanha Número de participantes recrutados: 65 Número de participantes avaliados: 64 (34 no Grupo PRP e 30 no grupo corticosteroide) Critérios de inclusão: Idade entre 40-80 anos; gonartrose; elegibilidade para artroplastia total do joelho; deambulando com ou sem auxílio de suporte; EVA > 60; consentimento informado obtido Critérios de exclusão: Incapaz de obter o termo de consentimento; uso de injeção intra-articular de corticosteroide, anestésicos, ou AH no período de um ano prévio ao estudo; cirurgia artroscópica no período de 3 meses prévios ao estudo; cirurgia não artroscópica (aberta) previa no joelho; metabolismo ósseo comprometido (exceto osteoporose); fibromialgia; síndrome de fadiga crônica; doença hepática; discrasia sanguínea; trombocitopenia (plaquetas < 150.000/mm ³ , hemoglobina <11 g/dL); uso de

	anticoagulantes; infecção ativa; câncer; doença neuromuscular; doença cardiovascular grave; pacientes imunossuprimidos; gravidez; dano grave no quadril ou tornozelo; artrite reumatóide; doença inflamatória do tecido conjuntivo; envolvido em processo para atestar incapacidade ou ganho de compensação financeira; história documentada de alergia a corticosteroide, bupivacaína ou produtos sanguíneos; deformidade em valgo > 15° ou varo >20°; instabilidade ligamentar grave no joelho; limitação de movimento do joelho: flexão <90°, déficit de extensão >20°; sorologia positiva Idade (média/desvio-padrão) • Grupo PRP: 65.56 ± 8.6 • Grupo corticosteroide: 68 ± 7.17 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 12/23 • Grupo corticosteroide: 6/24 IMC (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 31.20 ± 4.36 • Grupo corticosteroide: 30.98 ± 4.16 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRP: 10 KL 3; 25 KL 4 • Grupo corticosteroide: 17 KL 3; 13 KL 4 EVA pré-tratamento: • Grupo PRP: 75.14 ± 10.11 • Grupo corticosteroide: 75.00 ± 9.38
Intervenção	Intervenção com PRP: Uma única injeção de PRP-PL Intervenção com corticosteroide: Uma única injeção de 2 ml (6 mg) de betametasona e 2 mL de bupivacaína 0.25%
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 6 meses • Participantes foram avaliados com 1, 3 e 6 meses depois da última injeção. Perda de seguimento: 1 Desfechos primários: EVA Desfechos secundários: KOOS; SF-36 Outros desfechos analisados: eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	geração de sequência randômica por programa de computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	pelo desenho do estudo, o sigilo de alocação provavelmente foi realizado adequadamente
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Baixo risco	houve cegamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não está disponível
Outros vieses	Alto risco	o estudo não obteve o número

Kesiktas 2020

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: janeiro 2018 a junho 2018 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Turquia Número de participantes recrutados: 54 Número de participantes avaliados: 54 (18 no Grupo PRP, 18 no Grupo AH, e 18 no grupo peptídeo) Crítérios de inclusão: Gonartrose sintomática crônica por > 1 ano; Kellgren-Lawrence 2-4; 18 ou anos ou mais; capaz de fornecer termo de consentimento; IMC < 30; joelhos estáveis e sem mal alinhamento; sem alterações sanguíneas; pacientes com gonartrose (Kellgren-Lawrence 4) que não queriam artroplastia foram incluídos no estudo. Crítérios de exclusão: Derrame articular; joelho instável; desvio do eixo; doença sistêmica como diabetes, artrite reumatóide, coagulopatias, doença cardiovascular grave, derrame intra-articular, instabilidade do joelho, desvio do eixo; desordens sistêmicas tais como diabetes, artrite reumatóide, coagulopatias, doença cardiovascular grave, infecções ou doença autoimune; uso de anticoagulante ou AINE até 5 dias antes do teste sanguíneo; história de anemia conhecida; trauma recente; artrose grave do quadril; procedimento invasivo no joelho; injeção intra-articular no joelho dentro dos 12 meses prévios ao estudo; infecção no joelho; gravidez; doença psiquiátrica Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 52.7 ± 8.3 • Grupo AH: 55.1 ± 10.3 • Grupo peptídeo: 59.7 ± 6.8 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 2/16 • Grupo AH: 4/14 • Grupo peptídeo: 4/14 IMC: • Grupo PRP: 28.3 ± 4.4 • Grupo AH: 31.0 ± 4.9 • Grupo peptídeo: 31.5 ± 4.6 Classificação de KL: • Grupo PRP: 5 KL 2, 8 KL 3 e 5 KL 4 • Grupo AH: 5 KL 2, 7 KL 3 e 6 KL 4 • Grupo peptídeo: 6 KL 2, 7 KL 3, 5 KL 4 WOMAC pré-tratamento (média ± desvio-padrão): • Grupo PRP: 61.0 ± 26.6 • Grupo AH: 44.7 ± 15.0 • Grupo peptídeo: 47.6 ± 20.1 EVA pré-tratamento (média ± desvio-padrão): • Grupo PRP: 41.1 ± 22.2 • Grupo AH: 25.0 ± 25.7 • Grupo peptídeo: 26.7 ± 29.7
Intervenção	Intervenção com PRP: Uma única dose de PRP-RL Intervenção com AH: Uma única dose de ácido hialurônico (Biometrics®) de baixo peso molecular

Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 3 meses • Participantes foram avaliados com 1 semana, 1 mês e 3 meses depois da última injeção. Perda de seguimento: 0 Desfechos primários: WOMAC; EVA; Questionário de avaliação de saúde Desfechos secundários: evento adverso
------------------	--

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização usando programa de computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Alto risco	não houve
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	não houve dados ausentes ou incompletos
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não foi publicado e não está claro se os dados reportados incluíram todos os desfechos esperados
Outros vieses	Alto risco	não houve cálculo amostral ou do poder da análise

Lana 2016

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: janeiro de 2011 a abril de 2014 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não houve fonte de financiamento
Participantes	Local do estudo: Brasil Número de participantes recrutados: 105 Número de participantes avaliados: 105 (36 no Grupo PRP, 36 no Grupo AH e 33 no Grupo PRP+AH). Critérios de inclusão: Idade entre 40 e 70 anos; história de dor crônica por pelo menos 4 meses e/ou derrame articular e evidência radiográfica de gonartrose leve e moderada de acordo com a classificação de Kellgren-Lawrence (graus 1, 2, e 3) Critérios de exclusão: Coagulopatias; desvio do eixo coronal > 5 graus de valgo ou varo; doença cardiovascular; diabetes; imunossuprimido; pacientes em uso de anticoagulantes, antiagregantes plaquetários ou AINE; hemoglobina < 11mg/dL de hemoglobina ou plaquetas < 150.000 mm ³ ; doença autoimune; história prévia de cirurgia no joelho afetado e gonartrose grau 4 de Kellgren-Lawrence. Além disso, proteína C reativa e níveis de ácido úrico foram avaliados para todos os pacientes e níveis anormais foram usados como critérios de exclusão Idade (média/desvio-padrão):

	• Grupo PRP: 60.9 ± 7 • Grupo AH: 60 ± 6.6 • Grupo PRP+AH: 62 ± 6.1 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 7/29 • Grupo AH: 3/33 • Grupo PRP+AH: 6/27 IMC: • Grupo PRP: 27.42 ± 6.89 • Grupo AH: 28.24 ± 8.77 • Grupo PRP+AH: 29.15 ± 7.31 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRP: 9 KL 1, 14 KL 2 e 13 KL 3 • Grupo AH: 9 KL 1, 16 KL 2 e 11 KL 3 • Grupo PRP+AH: 5 KL 1, 14 KL 2 e 14 KL 3
Intervenção	Intervenção com PRP: Uma única dose de PRP-RL Intervenção com AH: Uma dose de 2 ml (20 mg de AH) de alto peso molecular (Eufflexa®) Intervenção com PRP+AH: Receberam ambos os tratamentos, injeção de AH seguido de PRP
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 52 semanas. • Participantes foram avaliados com 1, 3, 6 e 12 meses. Perda de seguimento: 0 Desfechos primários: WOMAC; EVA Outros desfechos analisados: evento adverso

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização por lote
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Risco incerto	embora os autores tenham relatado que o estudo é foi duplo-cego, não foi comentado como isso foi realizado
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	não houve dados ausentes ou incompletos
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não foi publicado e não está claro se os dados reportados incluíram todos os desfechos esperados
Outros vieses	Alto risco	não houve cálculo amostral ou do poder da análise

Lin 2019

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: não relatado
---------------	--

	O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: sim Detalhes do registro do protocolo do estudo: PG10301-0457 (https://www.grb.gov.tw) Fontes de financiamento: Kaohsiung Veterans General Hospital Research Grant (VGHKS 103-075)
Participantes	Local do estudo: Taiwan Número de participantes recrutados: 53 Número de participantes avaliados: 87 joelhos (31 no Grupo PRP e 29 no Grupo AH e 27 no grupo placebo) Critérios de inclusão: Idade entre 30 e 80 anos; capaz de assinar o termo de consentimento; EVA ≥ 4 de 10 por mais de 4 meses; Classificação de Ahlbäck 1-3; Sem injeção prévia de PRP no joelho; sem procedimento cirúrgico prévio no joelho Critérios de exclusão: Classificação de Ahlbäck grau 4; desvio em varo $> 5^\circ$ ou valgo $> 5^\circ$; qualquer desordem sintomática no joelho (lesão ligamentar ou do menisco); artropatia inflamatória; doença hematológica; doença cardiovascular grave; doença neurológica; infecção ativa; imunocomprometido; terapia com anticoagulante ou antiagregante plaquetário; uso de AINE ou suplemento de glicosamina e condroitina dentro de 7 dias antes do início do estudo; injeção intra-articular de corticosteroide (dentro de 30 dias) e tratamento prévio com AH nos últimos 6 meses; hemoglobina < 11 g/dL e plaquetas $< 150,000/\text{mm}^3$ Idade (média/desvio-padrão) Grupo PRP: 61.17 ± 13.08 Grupo AH: 62.53 ± 9.9 Grupo placebo: 62.23 ± 11.71 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 9/22 • Grupo AH: 10/19 • Grupo placebo: 10/17 IMC (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 23.98 ± 2.62 • Grupo AH: 26.26 ± 2.99 • Grupo placebo: 24.98 ± 3.12 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRP: 5 KL 1; 16 KL 2; 10 KL 3 • Grupo AH: 6 KL 1; 14 KL 2; 9 KL 3 • Grupo placebo: 4 KL 1; 12 KL 2; 11 KL 3 WOMAC pré-tratamento: • Grupo PRP: 52.81 ± 18.14 • Grupo AH: 52.67 ± 18.06 • Grupo placebo: 48.59 ± 16.92 IKDC pré-tratamento: • Grupo PRP: 35.71 ± 13.77 • Grupo AH: 35.93 ± 12.71 • Grupo placebo: 33.3 ± 10.52
Intervenção	Intervenção com PRP: 3 injeções de PRP-PL com intervalo semanal Intervenção com AH: 3 injeções de AH de baixo peso molecular com intervalo semanal Intervenção com placebo: 3 injeções de 2 mL de soro fisiológico com intervalo semanal
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 12 meses • Participantes foram avaliados com 1, 2, 6 e 12 meses depois da última injeção. Perda de seguimento: 0 Desfechos primários: WOMAC; IKDC Outros desfechos analisados: eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização por programa de computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	sigilo de alocação foi realizado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Baixo risco	houve cegamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	avaliadores foram cegos ao tratamento
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	não houve perda de seguimento
Relato seletivo (viés de publicação)	Baixo risco	o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram analisados conforme previsto
Outros vieses	Alto risco	houve diferença entre os grupos quanto ao IMC

Lisi 2018

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: janeiro de 2011 a dezembro de 2013 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: sim Detalhes do registro do protocolo do estudo: NCT02958761 Fontes de financiamento: IRCCS Policlinico San Matteo Foundation
Participantes	Local do estudo: Itália Número de participantes recrutados: 58 (62 joelhos) Número de participantes avaliados: 47 (25 (25 joelhos) no Grupo PRP e 22 (25 joelhos) no grupo AH Critérios de inclusão: Grau 2/3 de gonartrose demonstrado na ressonância magnética, de acordo com a classificação modificada de Shahriaree; idade >18 anos; expectativa de vida > 1 ano; capaz de entender e preencher as escalas funcionais; termo de consentimento assinado Critérios de exclusão: Tratamento prévio com injeção de corticosteroide ou AH; gravidez; alergia conhecida ao ácido hialurônico; doença bacteriana aguda ou infecção no joelho Idade (média/desvio-padrão): • grupo PRP: 53.1 ± 15.1 • grupo AH: 57.1 ± 10 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 20/10 • Grupo AH: 16/12
Intervenção	Intervenção com PRP: 3 injeções de PRP com intervalo de quatro semanas entre elas Intervenção com AH: 3 injeções de AH (20 mg/2 mL; Hyalgan; Fidia, Abano Terme, Itália) com intervalo de quatro semanas entre elas Co-intervenção: Permitido analgésicos para tratamento da dor
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 12 meses • Participantes foram avaliados com 15 dias, 6 e 12 meses depois da última injeção. Perda de seguimento: 3 Desfechos primários: Ângulo articular; EVA; WOMAC; Escala de Lequesne; Lysholm; Tegner; Escala da Sociedade Americana de Cirurgia do Joelho (AKSS)

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização em bloco por programa de computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	sigilo de alocação realizado adequadamente
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	os autores descrevem como um estudo duplo-cego mas não descrevem se foi retirado sangue de todos os participantes e se as seringas foram cobertas. Portanto, o cegamento pode não ter sido bem realizado
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	avaliadores foram cegos ao tratamento
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Baixo risco	o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram analisados conforme previsto
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outras fontes de vieses

Louis 2018

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: janeiro de 2013 a julho de 2016 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: sim Detalhes do registro do protocolo do estudo: NCT01697423 Fontes de financiamento: Marseilles Public Hospital
Participantes	Local do estudo: França Número de participantes recrutados: 54 Número de participantes avaliados: 48 (24 no grupo PRP e 24 no grupo AH) Critérios de inclusão: Idade entre 20 e 75 anos; gonartrose sintomática Kellgren-Lawrence ≥ 2 ; falha de tratamento médico bem conduzido para gonartrose; deformidade no plano coronal < 5 graus; IMC entre 20 e 30; hemoglobina >10 g/dL; teste de gravidez negativo; termo de consentimento assinado Critérios de exclusão: Instabilidade no joelho; plaquetopenia <150 G/L; coagulopatia; doença infecciosa ou sorologia positiva para HIV, hepatite C, Hepatite B ou sífilis; tratamento com corticosteroide oral (< 2 semanas antes da inclusão); injeção de corticosteroide no joelho com menor de 8 semanas antes da inclusão; injeção intra-articular de ácido hialurônico com menor de 24 semanas antes da inclusão; tratamento com AINE com menos de 2 semanas antes da injeção; febre ou doença recente; doença autoimune; artrite inflamatória; imunocomprometido; gravidez; paciente envolvido em outro estudo clínico Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 53.2 ± 11.7 • Grupo AH: 48.5 ± 11.5

	Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 14/10 • Grupo AH: 11/13 IMC: • Grupo PRP: 25.6 ± 2.9 • Grupo AH: 27.0 ± 2.9 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRP: ≥ 2 • Grupo AH: ≥ 2
Intervenção	Intervenção com PRP: Uma única dose de PRP-PL Intervenção com AH: Uma única dose de AH (NASAH, Durolane 60 mg in 3 mL; Laboratoires Genevrier, Juan Les Pins, France) de alto peso molecular
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 6 meses • Participantes foram avaliados com 1, 3 e 6 meses depois da última injeção. Perda de seguimento: 17 Desfechos primários: WOMAC Desfechos secundários: EVA; Medida do eixo mecânico do joelho; Espaço articular femorotibial medial e lateral aos 6 meses; Perímetro de caminhada dos pacientes Outros desfechos analisados: eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização em bloco por programa de computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	sigilo de alocação provavelmente realizado adequadamente
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Baixo risco	houve cegamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Baixo risco	houve cegamento dos investigadores
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Alto risco	a proporção de dados perdidos pode induzir viés
Relato seletivo (viés de publicação)	Baixo risco	o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram analisados conforme previsto
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outras fontes de vieses

Montañez-Heredia 2016

Método	Desenho do estudo: estudo clínico randomizado Duração do estudo: janeiro a março de 2014 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: sim Detalhes do registro do protocolo do estudo: identificador: NCT02448407 no ClinicalTrials.gov Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: não relatado Número de participantes recrutados: 55 Número de participantes avaliados: 53 (27 no Grupo PRP e 26 no Grupo

	AH) Critérios de inclusão: Kellgren-Lawrence 1, 2 e 3; EVA > 5; idade entre 40 e 80; plaquetas > 150.000; sorologia negativa para sífilis, hepatite e HIV Critérios de exclusão: Kellgren-Lawrence 4; cirurgia, corticosteroide ou AH com menos de 3 meses prévios ao estudo; deformidade no plano coronal > 10 graus; patologia no quadril ou tornozelo ipsilateral; flexão no joelho < 90 graus ou extensão < -20 graus; fibromialgia ou síndrome de fadiga crônica; doença hematológica ou hepática; infecção; câncer; gravidez Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 66.3 ± 8.3 anos • Grupo AH: 61.5 ± 8.6 anos Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 12/15 • Grupo AH: 9/17 IMC: • Grupo PRP: 29.0 ± 5.5 • Grupo AH: 30.4 ± 4.9 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRP: 5 (18.5) KL 1; 10 (37.0) KL 2; 12 (44.4) KL 3 • Grupo AH: 2 (7.7) KL 1; 9 (34.6) KL 2; 15 (57.7) KL 3
Intervenção	Intervenção com PRP: 3 injeções de PRP-PL com intervalo de duas semanas entre elas Intervenção com AH: 3 injeções de ácido hialurônico (Adant®, Manufactured by Tedec-Meiji Farma, Alcalá de Henares, Madrid, Espanha) de baixo peso molecular Co-intervenção: Permitido até 4g de acetaminofeno por dia
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 6 meses. • Participantes foram avaliados com 3 e 6 meses. Perda de seguimento: 2 Desfechos primários: EVA; KOOS; EUROQOL Outros desfechos analisados: eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	tabela de números randômicos
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Baixo risco	houve cegamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo está disponível mas nem todos os desfechos de interesse foram reportados
Outros vieses	Alto risco	não foram reportados as características dos pacientes e os

Nabi 2018

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: abril de 2016 a junho de 2017 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: sim Detalhes do registro do protocolo do estudo: Iranian registry of clinical trials (IRCT201601236186N12) Fontes de financiamento: Guilan University of Medical Sciences (GUMS)
Participantes	Local do estudo: Irã Número de participantes recrutados: 72 Número de participantes avaliados: 67 (33 no Grupo PRP e 34 no grupo corticosteroide) Crítérios de inclusão: Idade entre 30-75 anos; diagnóstico de gonartrose grau 2 ou 3 de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia ou baseado na classificação radiográfica de Kellgren-Lawrence; pacientes com dor debilitante no joelho por ao menos 3 meses não respondendo a diferentes tipos de tratamento Crítérios de exclusão: Deformidades na articulação do joelho; câncer; artrite reumatóide; IMC > 35 kg/m ² ; gravidez; amamentação; infecção aguda; hemoglobina < 11 g/dL, plaquetas < 150.000 × 10 ⁹ /L; doença hematológica; hemoglobinopatias; diabetes descontrolado; dor aguda no joelho; história de cirurgia no joelho; desordem fisiológica ou neurológica séria; dor ciática; história de tratamento com anticoagulantes; consumo de corticosteroide dentro dos últimos 3 meses Idade (média/desvio-padrão) • Grupo PRP: 59.09±7.79 • Grupo corticosteroide: 58.55±8.79 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 5/28 • Grupo corticosteroide: 7/27 IMC (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 28.4±2.78 • Grupo corticosteroide: 27.78±3.29 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRP: 11 KL 2; 23 KL 3 • Grupo corticosteroide: 9 KL 2; 24 KL 3
Intervenção	Intervenção com PRP: 3 injeções de PRP-PL com quatro semanas de intervalo entre elas Intervenção com corticosteroide: 3 injeções de 40mg de triancinolona (EXIR Pharmaceutical Company, Irã) com intervalo de quatro semanas entre elas
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 6 meses • Participantes foram avaliados com 1, 2 e 3 meses e 6 meses depois da primeira injeção (3 meses depois da última injeção) Perda de seguimento: 5 Desfechos primários: EVA; KOOS Outros desfechos analisados: eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização em bloco
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Baixo risco	o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram analisados conforme previsto
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outras fontes de vieses

Patel 2013

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: não relatado a duração do estudo O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Índia Número de participantes recrutados: 78 (27 no Grupo PRP 1x (54 joelhos); 25 no Grupo PRP 2x (50 joelhos); 26 no Grupo placebo (52 joelhos) Número de participantes avaliados: 74 (26 no Grupo PRP 1x (52 joelhos); 25 in Grupo PRP 2x (50 joelhos) e 23 no Grupo placebo (46 joelhos)) Crítérios de inclusão: Gonartrose grau 1 e 2 de Ahlback sem deformidade significativa em pacientes voluntários e que assinaram o termo de consentimento Crítérios de exclusão: Gonartrose secundária a doenças inflamatórias; pacientes com osteoartrite generalizada; doenças metabólicas; coexistência de dor lombar e avançados graus de artrose; pacientes que receberam injeções intra-articulares dentro de 3 meses prévios ou artroscopia nos 12 meses prévios; uso de anticoagulante; níveis de hemoglobina < 10; comorbidades associadas; infecção; tumor; artropatias por cristais; grande derrame articular Idade (média/desvio-padrão): • Grupo 1xPRP: 53.11 ± 11.55 • Grupo 2xPRP: 51.64 ± 9.22 • Grupo placebo: 53.65 ± 8.17 Gênero (masculino/feminino): • Grupo 1xPRP: 11:16 • Grupo 2xPRP: 5:20 • Grupo placebo: 6:17 IMC: • Grupo 1xPRP: 26.28 ± 3.23

	• Grupo 2xPRP: 25.81 ± 3.31 • Grupo placebo: 26.21 ± 2.93 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo 1xPRP: 37 joelhos KL 1; 11 joelhos KL 2; 2 joelhos KL 3 • Grupo 2xPRP: 36 joelhos KL 1; 10 joelhos KL 2; 2 joelhos KL 3 • Grupo placebo: 25 joelhos KL 1; 18 joelhos KL 2; 3 joelhos KL 3 WOMAC pré-tratamento (média ± desvio-padrão): • Grupo 1xPRP: 49.56 ± 17.83 • Grupo 2xPRP: 53.20 ± 16.18 • Grupo placebo: 45.54 ± 17.29 EVA pré-tratamento (média ± desvio-padrão): • Grupo 1xPRP: 4.56 ± 0.61 • Grupo 2xPRP: 4.64 ± 0.56 • Grupo placebo: 4.57 ± 0.62
Intervenção	Intervenção com PRP (2x e 1x): Uma única dose de PRP-PL foi administrada no Grupo 1xPRP; e 2 injeções com intervalo de 3 semanas foi administrada no Grupo 2xPRP Intervenção soro fisiológico (Grupo placebo): Única dose de 8 mL de soro fisiológico Co-intervenção: paracetamol foi prescrito em casos de desconforto; todos os pacientes foram solicitados que não tomassem a medicação 48 horas antes do seguimento
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 6 meses. • Participantes foram avaliados com 6 semanas, 3 e 6 meses depois da última injeção. Perda de seguimento: 1 Desfechos primários: WOMAC; EVA; satisfação do paciente; eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	processo de randomização eletrônico
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Baixo risco	houve cegamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não foi publicado e não está claro se os dados reportados incluíram todos os desfechos esperados
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outras fontes de vieses

Paterson 2016

Método	Desenho do estudo: estudo clínico randomizado Duração do estudo: não relatado O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: https://www.anzctr.org.au/ Detalhes do registro do protocolo do estudo: ACTRN12611000651987 Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Australia Número de participantes recrutados: 23 Número de participantes avaliados: 21 (10 no Grupo PRP; 9 no Grupo AH). Critérios de inclusão: evidência de Kellgren-Lawrence graus 2 ou 3; desejo de descontinuar medicações analgésicas e anti-inflamatórias por ao menos 2 semanas antes da intervenção e durante o estudo Critérios de exclusão: doença inflamatória articular ou sistêmica; história de artropatia neuropática ou por cristais; câncer ou outras lesões tumorais; imunocomprometidos ou processos infecciosos agudos; gravidez ou amamentação; outras lesões intra-articulares ou tratamento nos 6 meses prévios; alergia a qualquer substância do estudo Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 49.91±13.72 anos • Grupo AH: 52.70±10.30 anos Gênero (masculino (%)): • Grupo PRP: 8 (72.73%) • Grupo AH: 7 (70 %) IMC: • Grupo PRP: 27.92±11.94 • Grupo AH: 30.87±5.64
Intervenção	Intervenção com PRP: 3 injeções de PRP-RL com intervalo semanal Intervenção com AH: 3 injeções de ácido hialurônico (Synvisc® Hylan G-F 20, Genzyme Biosurgery, Ridgefield, NJ, USA) com intervalo semanal Co-intervenção: Paracetamol se dor
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 12 semanas. • Participantes foram avaliados com 4 e 12 semanas. Perda de seguimento: 2 Desfechos primários: EVA de dor; KOOS; escala <i>Knee Quality of Life</i> ; Distância máxima de salto; Número de flexões do joelho em 30 segundos na avaliação com 4 e 12 semanas; eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização por programa de computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	pelo desenho do estudo, o sigilo de alocação provavelmente foi mantido
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Baixo risco	houve cegamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Baixo risco	houve cegamento dos pesquisadores
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente

		para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Baixo risco	o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram analisados conforme previsto
Outros vieses	Alto risco	não houve cálculo amostral ou do poder da análise

Phul 2018

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: fevereiro de 2015 a agosto de 2015 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Paquistão Número de participantes recrutados: 80 Número de participantes avaliados: 80 (40 no Grupo PRP e 40 no grupo corticosteroide) Critérios de inclusão: Idade entre 40 e 75 anos; IMC ≤ 33 kg/m ² ; gonartrose primária graus 2 a 4 de Kellgren-Lawrence; história de dor no joelho ou edema por ao menos 4 meses Critérios de exclusão: Pacientes que já tinham tratado com corticosteroide e anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários; história de infecção; doença sistêmica; imunocomprometidos; coagulopatias; doença vascular; infecção ativa; trauma agudo no joelho; história de injeção articular de corticosteroide no joelho, instabilidade hemodinâmica ou septicemia; hemoglobina ≤ 11 , Plaquetas $\leq 1,50,000$ /mm ³ ; geno varo ou valgo >10 graus; contraindicação relativa à injeção de PRP no joelho; câncer Idade (média/desvio-padrão) • Grupo PRP: 54.45 $\pm$ 4.54 • Grupo corticosteroide: 57.65 $\pm$ 10.36 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 12/28 • Grupo corticosteroide: 14/26
Intervenção	Intervenção com PRP: 2 injeções de PRP-RL com quatro semanas de intervalo entre elas Intervenção com corticosteroide: 2 injeções de 10 mg de bupivacaína e corticosteroide (40 mg de triancinolona) com quatro semanas de intervalo entre elas
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 3 meses • Participantes foram avaliados com 3 meses depois da última injeção. Perda de seguimento: 0 Desfechos primários: EVA

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Risco incerto	Não relatado método de randomização
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Não relatado

Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	Os autores não descreveram se o estudo foi simples ou duplo-cego. Eles também não descreveram se todos os participantes retiraram sangue ou se as seringas foram cobertas
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Risco incerto	Não relatado
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Risco incerto	Não relatado
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	Não houve dados perdidos ou ausentes
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	O protocolo do estudo não está disponível
Outros vieses	Alto risco	Não houve cálculo amostral ou do poder da análise

Raeissadat 2015

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: não relatado O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: Iranian Registry of Clinical Trials Detalhes do registro do protocolo do estudo: IRCT2014012113442N5 Fontes de financiamento: não houve
Participantes	Local do estudo: Irã Número de participantes recrutados: 160 Número de participantes avaliados: 139 (77 no Grupo PRP e 62 no Grupo AH). Crítérios de inclusão: Gonartrose diagnosticada pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia; idade entre 40–70 anos; sintomas de mais de 3 meses; Kellgren-Lawrence grau 1 a 4 Crítérios de exclusão: História de diabetes; imunocomprometidos; doença vascular; câncer; infecção ativa ou história de trauma no joelho; coagulopatias; tratamento com anticoagulantes ou anti-agregantes plaquetários 10 dias antes da injeção; uso de AINE 2 dias antes da injeção; história de injeção intra-articular de corticosteroide nas últimas 3 semanas; uso de corticosteroide sistêmico 2 semanas antes da injeção de PRP; hemoglobina < 12g/dL e plaquetas < 150,000/ml; história de síndrome vaso vago, gravidez ou amamentação; varo/valgo > 20 graus; alergia à proteínas de aves ou do ovo; hipersensibilidade ao ácido hialurônico Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 56.85 ± 9.13 • Grupo AH: 61.13 ± 7.48 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 8/69 • Grupo AH: 15/47 IMC: • Grupo PRP: 28.20 ± 4.63 • Grupo AH: 27.03 ± 4.15 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRP: 6 KL 1; 44 KL 2; 38 KL 3; 12 KL 4 • Grupo AH: 0 KL 1; 47 KL 2; 37 KL 3; 16 KL 4 WOMAC pré-operatório (média ± desvio-padrão): • Grupo PRP: 39.5 ± 17.06 • Grupo AH: 28.69 ± 16.69
Intervenção	Intervenção com PRP: 2 injeções de PRP-RL com quatro semanas de intervalo entre elas Intervenção com AH: 3 injeções de AH (Hyalgan®) de baixo peso molecular

	com uma semana de intervalo entre elas Reabilitação: Para ambos os grupos, exercícios foram prescritos. Consistiram de exercícios de fortalecimento isométricos para os músculos do joelho (quadríceps, adutores e abdutores do quadril, flexores) realizados 3 vezes por dia (cada vez segurando por 10 segundos e repetindo 10 vezes). Esses exercícios foram progredidos para cadeia fechada depois de um mês
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 12 meses • 4, 24, e 52 semanas depois do tratamento Perda de seguimento: 4 Desfechos primários: WOMAC; SF-36

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização realizada com tabela de números randômicos
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	Não houve
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	Não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Alto risco	Não houve
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	A proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	O protocolo do estudo está disponível. Mas os resultados com 4 e 24 semanas não foram relatados
Outros vieses	Alto risco	Houve importante diferença nas características dos pacientes entre os grupos

Raeissadat 2017

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: 2016 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: Iranian Registry of Clinical Trials (www.irct.ir) Detalhes do registro do protocolo do estudo: IRCT2016071513442N11 Fontes de financiamento: não houve
Participantes	Local do estudo: Irã Número de participantes recrutados: 77 Número de participantes avaliados: 69 (36 no Grupo PRGF e 33 no Grupo AH) Crítérios de inclusão: Pacientes com idade entre 50 e 70 anos com gonartrose pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (Kellgren-Lawrence grau 2 e 3) que se queixavam se sintomas relevantes por ao menos 6 meses Crítérios de exclusão: Presença de doenças sistêmicas como diabetes; imunocomprometidos; doença vascular; presença ou história de câncer;

	doença autoimune ou coagulopatias; IMC > 33 kg/m²; uso de AINE durante 3 dias ou aspirina 7 dias prévios à injeção; uso de anticoagulantes ou anti-agregantes plaquetários durante 10 dias prévios à injeção; história de corticosteroides durante 2 semanas prévias à injeção; injeção intra-articular 3 meses prévios à randomização; hemoglobina < 12 g/dL ou plaquetas < 150.000/μL; história recente de trauma no joelho; artrite séptica; presença de úlcera ativa no joelho; varo ou valgo > 20 graus; hipersensibilidade ao ovo e proteínas de ave ou ao AH; consumo de cúrcuma ou gengibre na semana prévia à injeção Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRGF: 57.0 ± 7.18 • Grupo AH: 59.5 ± 7.54 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRGF: 7/29 • Grupo AH: 6/27 IMC (média/desvio-padrão): • Grupo PRGF: 28.6 ± 2.82 • Grupo AH: 27.5 ± 2.9 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRGF: 15 KL 2; 21 KL 3 • Grupo AH: 15 KL 2; 18 KL 3
Intervenção	Intervenção com PRGF: 2 injeções de PRP-RL com três semanas de intervalo entre elas Intervenção com AH intra-articular: 3 injeções de AH (Hyalgan®) com intervalo semanal Reabilitação: os pacientes de ambos os grupos foram encorajados a realizar exercícios pré-definidos
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 6 meses • Participantes foram avaliados com 2 e 6 meses depois da última injeção Perda de seguimento: 8 Desfechos primários: EVA de dor; WOMAC; Lequesne Desfechos secundários: EVA de dor imediatamente após a injeção

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização em bloco
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	não houve cegamento
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Baixo risco	o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram analisados conforme previsto
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outras fontes de vieses

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: 2016-2017 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: Iranian Registry of Clinical Trials Detalhes do registro do protocolo do estudo: IRCT2014020413442N6 Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Irã Número de participantes recrutados: 66 Número de participantes avaliados: 46 (26 no Grupo PRP e 26 no Grupo Exercício) Crítérios de inclusão: História de gonartrose e dor por ao menos 3 meses de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia com evidência de Kellgren-Lawrence graus 1, 2 e 3 Crítérios de exclusão: qualquer contraindicação para realizar ressonância magnética incluindo clipes de aneurisma, marcapassos, dispositivos metálicos e claustrofobia; injeção no joelho, tais como viscosuplementos, ozônio, etc., nos 3 meses; artroscopia ou cirurgia aberta nos últimos 6 meses; imunodeficiência; doença autoimune; doença vascular ou diabetes; história de câncer; infecção ou inflamação no joelho; coagulopatias; uso de anticoagulantes ou anti-agregantes plaquetários 10 dias antes da injeção; uso de AINE 2 dias antes da injeção; injeção de corticosteroide no joelho 3 semanas antes da injeção ou uso de corticosteroides sistêmicos 2 semanas antes da injeção; hemoglobina < 12 g/dL e plaquetas < 150.000/ml; história de trauma grave no joelho; idade < 45 e > 65; história de síndrome vaso vagal; gravidez e lactação; varo ou valgo > 20 graus Idade (média/desvio-padrão): • 57.57±5.9 Gênero (masculino/feminino): • todos os pacientes foram do sexo feminino IMC (média/desvio-padrão): • 28.49±3.24 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRP: 21 • Grupo Exercício: 21 WOMAC pré-tratamento: • Grupo PRP: 35±16 • Grupo Exercício: 28±11 EVA pré-tratamento: • Grupo PRP: 6±2.07 • Grupo Exercício: 4.7±1.84
Intervenção	Intervenção com PRP: 2 injeções de PRP-RL com quatro semanas de intervalo entre elas Intervenção com exercício: o protocolo de exercício empregado foi o exercício isométrico dos músculos ao redor do joelho (quadríceps, abdutor de coxa e adutores) bem como o alongamento dos tendões 3 vezes por dia, 10 vezes para cada movimento e 10 segundos cada vez. Após 4 semanas, exercícios de fortalecimento para o quadríceps, adutores e abdutores foram ensinados aos pacientes Reabilitação: Exercício foi realizado por ambos os grupos
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 8 meses • Participantes foram avaliados pré-tratamento e com 8 meses depois da última injeção Perda de seguimento: 4 Desfechos primários: EVA de dor; WOMAC; Imagens de Ressonância

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	tabela de números randômicos
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	pelo desenho do estudo, torna-se difícil ocultar o tratamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Baixo risco	o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram analisados conforme previsto
Outros vieses	Alto risco	os grupos não foram homogêneos para a EVA de dor; não houve cálculo amostral ou do poder da análise

Rayegani 2014

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: 2012 a 2013 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Irã Número de participantes recrutados: 65 Número de participantes avaliados: 62 (31 no Grupo PRP e 31 no Grupo Exercício). Crítérios de inclusão: Graus 1 a 4 de Kellgren-Lawrence de gonartrose diagnosticada pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia Crítérios de exclusão: idade acima de 75 anos; história de diabetes mellitus; imunocomprometidos; doença vascular; história ou presença de câncer; qualquer infecção ou ferida ativa do joelho; história recente de trauma grave no joelho; coagulopatias; tratamento com anticoagulantes ou anti-agregantes plaquetários 10 dias antes da injeção; uso de AINE 3 dias antes da injeção; história de injeções de corticosteroides intra-articulares no joelho durante as semanas anteriores ou uso de corticosteroides sistêmicos 2 semanas antes da injeção de PRP; hemoglobina < 12 g/dL e plaquetas < 150.000 ml; história de choque vaso vago; gravidez ou amamentação e geno varo/valgo maior que 20 graus Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 58.07±8.95 • Grupo Exercício: 54.68±10.83 Gênero (masculino/feminino):

	• Grupo PRP: 2/29 • Grupo Exercício: 2/29 IMC: • Grupo PRP: 28.23±4.1 • Grupo Exercício: 27.30±3.27 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRP: 1 KL 1; 15 KL 2; 10 KL 3; 4 KL 4 • Grupo Exercício: 3 KL 1; 21 KL 2; 6 KL 3; 0 KL 4
Intervenção	Intervenção com PRP: 2 injeções de PRP-RL com quatro semanas de intervalo entre elas Controle: o protocolo de exercício foi composto por exercícios isométricos de músculos ao redor do joelho (músculo quadríceps, adutores e abdutores da coxa), bem como alongamento dos flexores 3 vezes por dia e cada movimento com duração de 10 segundos e repetido 10 vezes. Após 4 semanas, exercícios concêntricos do quadríceps, adutores e abdutores foram ensinados ao paciente. O exercício foi ensinado e demonstrado a todos os pacientes nos dois grupos por um educador físico Reabilitação: Exercício foi prescrito para ambos os grupos Co-intervenção: O grupo controle poderia usar acetaminofeno sem codeína se dor, e com codeína se dor persistente
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 6 meses. • 4, 8 e 24 semanas depois do tratamento Perda de seguimento: 2 Desfechos primários: WOMAC; SF-36

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	tabela de números randômicos
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	não houve cegamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve cegamento dos pesquisadores
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Alto risco	não houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não está disponível
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outras fontes de vieses

Simental-Mendía 2016

Método	Desenho do estudo: estudo clínico randomizado Duração do estudo: não relatado O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: clinicaltrials.gov
---------------	---

	Detalhes do registro do protocolo do estudo: NCT01782885 Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Monterrey, Mexico Número de participantes recrutados: 75 Número de participantes avaliados: 65 (32 no grupo acetaminofeno e 33 no grupo PRP) Critérios de inclusão: Masculino ou feminino de 18 anos de idade; dor, inflamação ou qualquer outro sintoma relacionado a osteoartrite do joelho nos últimos 3 meses; sem uso de AINEs; sinais radiográficos de osteoartrite graus 1 e 2 de acordo com Kellgren-Lawrence Critérios de exclusão: Qualquer intervenção cirúrgica do joelho; gravidez; doença reumática; doença hepática; doença cardiovascular grave; diabetes; coagulopatia; infecção; imunossupressão; uso de anticoagulante; hemoglobina < 11g/dl e plaquetas < 150.000/ml Idade (média/desvio-padrão): • Grupo acetaminofeno: 55.6 ± 11.4 anos • Grupo PRP: 57.2 ± 8.1 anos Gênero (masculino%/feminino%): • Grupo acetaminofeno: 38%/62% • Grupo PRP: 33%/67% IMC: • Grupo acetaminofeno: 29.5 ± 3.8 • Grupo PRP: 32.2 ± 6.2 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo acetaminofeno: 12 KL 1; 20 KL 2 • Grupo PRP: 11 KL1; 22 KL 2 EVA de dor pré-tratamento: • Grupo acetaminofeno: 5.9 ± 2.2 • Grupo PRP: 4.9 ± 2.4 WOMAC pré-tratamento: • Grupo acetaminofeno: 35.5 ± 19 • Grupo PRP: 35.7 ± 19.5
Intervenção	Intervenção com PRP: 3 injeções intra-articular de PRP-PL com duas semanas de intervalo entre elas Intervenção com acetaminofeno: Acetaminofeno na dose de 500mg a cada 8 horas por 6 semanas Co-intervenção: Não permitida
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 24 semanas. • Participantes foram avaliados com 6, 12 e 24 semanas. Perda de seguimento: 10 Desfechos primários: EVA de dor; WOMAC; Qualidade de vida (SF-32)

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	pelo desenho do estudo, torna-se difícil ocultar o tratamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Risco incerto	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Risco incerto	não relatado

Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Baixo risco	o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram analisados conforme previsto
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outras fontes de vieses

Smith 2016

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: não relatado O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: Arthrex inc.
Participantes	Local do estudo: Estados Unidos Número de participantes recrutados: 30 Número de participantes avaliados: 30 (15 no Grupo PRP; 15 no Grupo placebo). Crítérios de inclusão: idade entre 30-80 anos; osteoartrite primária documentada por ao menos 6 semanas; evidência radiográfica de osteoartrite (Kellgren-Lawrence 2 ou 3); dor contínua no joelho por ao menos 6 semanas independente do tratamento: modificação de atividade e perda de peso, fisioterapia, ou AINES; escala de dor do WOMAC de 8/20 e ao menos dor moderada por pelo menos 2 questões da subescala WOMAC atividade física Crítérios de exclusão: derrame articular 3+ no joelho; > 10 graus de valgo ou varo evidenciado pela radiografia panorâmica; viscosuplementação nos últimos 6 meses; risco de sangramento pós-cirúrgico (distúrbio de coagulação ou uso de anticoagulante, exceto dose baixa de aspirina) ou infecção pós-cirúrgica (em uso de imunossupressor ou história de infecção grave); história de procedimento de reparo na cartilagem; qualquer grau de déficit cognitivo; história de cirurgia prévia nos últimos 6 meses; osteoartrite do quadril; osteoartrite sintomática no joelho contralateral; injeção intra-articular ou sistêmica de corticosteroide em qualquer articulação dentro de 3 meses antes do estudo; condição médica que pode interferir com a avaliação; gestante ou lactante, ou tendo a intenção de ficar grávida; artrite reumatoide; gota; história de infecção ou infecção ativa no joelho; participante de qualquer outro estudo clínico no último mês; procedimento de microfratura na cartilagem nos últimos 5 anos Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 53.53 ± 8.22 • Grupo placebo: 46.60 ± 9.37 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 10/5 • Grupo placebo: 9/6 IMC: • Grupo PRP: 29.53 ± 6.89 • Grupo placebo: 27.47 ± 4.78
Intervenção	Intervenção com PRP: 3 injeções intra-articulares de PRP com intervalo semanal Intervenção com placebo: 3 injeções intra-articulares de solução salina com intervalo semanal
Desfechos	Tempo de seguimento:

- O seguimento total foi de 12 meses.
 - Participantes foram avaliados com 1 e 2 semanas e 2, 3, 6 e 12 meses
- Perda de seguimento:** não houve
Desfechos primários: eventos adversos
Desfechos secundários: WOMAC

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização realizado por programa na internet
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	provavelmente realizado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Baixo risco	Houve cegamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Baixo risco	Houve cegamento dos investigadores
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	Houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não foi publicado e não está claro se os dados reportados incluíram todos os desfechos esperados
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outras fontes de vieses

Spaková 2012

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: não relatado O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Eslováquia Número de participantes recrutados: 120 Número de participantes avaliados: 120 (60 no Grupo PRP e 60 no Grupo AH). Crítérios de inclusão: história de dor crônica no joelho nos últimos 12 meses e sinais de osteoartrite radiográfica graus 1, 2 ou 3 de Kellgren-Lawrence. Todos os pacientes tinham sido previamente tratados com analgésicos e anti-inflamatórios sem sucesso por ao menos 6 meses Crítérios de exclusão: plaquetopenia (<100.000), anemia (<10g/dl); doença sistêmica; doença hematológica; história de câncer ou câncer em atividade; doença cardiovascular grave; infecção; imunossupressão; em uso de anticoagulante; aplicação de corticosteroide intra-articular ou ácido hialurônico dentro de 3 meses antes da aplicação no estudo; uso de anti-inflamatórios 5 dias antes do começo do tratamento até 7 dias depois da última dose do PRP ou ácido hialurônico Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRP: 52.80 ± 12.43

	• Grupo AH: 53.20 ± 14.53 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP: 33/27 • Grupo AH: 31/29 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRP: 2 KL 1; 39 KL 2; 19 KL3 • Grupo AH: 2 KL 1; 37 KL 2; 21 KL 3 WOMAC pré-tratamento: • Grupo PRP: 38.76 ± 16.50 • Grupo AH: 43.21 ± 13.7
Intervenção	Intervenção com PRP: 3 injeções de PRP intra-articular com intervalo semanal Intervenção com AH: 3 injeções intra-articulares de ácido hialurônico intra-articular com intervalo semanal Reabilitação: Os pacientes não participaram de nenhuma reabilitação específica
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 6 meses • Participantes foram avaliados com 3 e 6 meses depois da última injeção. Perda de seguimento: 0 Desfechos primários: WOMAC; escala numérica de intensidade da dor Desfechos secundários: eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Risco incerto	não relatado
Dados ausentes ou incompletos	Risco incerto	os autores não comentam sobre perda de seguimento
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	O protocolo do estudo não foi publicado e não está claro se os dados reportados incluíram todos os desfechos esperados
Outros vieses	Alto risco	Não houve cálculo amostral ou do poder da análise

Su 2018

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: não relatado O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: sim Detalhes do registro do protocolo do estudo: NCT03329235 Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: China Número de participantes recrutados: 86 Número de participantes avaliados: 82 (27 no grupo PRP intra-articular +

	intraóssea, 25 no grupo PRP intra-articular e 30 no Grupo AH) Crítérios de inclusão: dor no joelho por pelo menos um mês ou edema; achados radiográficos de degeneração no joelho (Kellgren-Lawrence 2 ou 3); idade entre 40 e 73 anos; IMC entre 18 e 32.5; joelho estável sem história de trauma grave Crítérios de exclusão: osteoartrite bilateral indicativa de tratamento para ambos os joelhos; Kellgren-Lawrence > 3; IMC > 32; idade > 73 anos; doença reumática autoimune e desordens sanguíneas; uso de imunossupressor ou anticoagulante; injeção intra-articular no joelho dentro de 1 ano ou infecção prévia; uso de corticosteroide por 3 semanas antes do procedimento; uso de AINEs nas últimas 3 semanas antes do tratamento Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRP intra-articular + intraóssea: 50.67 ± 8.70 • Grupo PRP intra-articular: 54.16 ± 6.56 • Grupo AH: 53.13 ± 6.41 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRP intra-articular + intraóssea: 10/17 • Grupo PRP intra-articular: 11/14 • Grupo AH: 12/18 IMC (média/desvio-padrão): • Grupo PRP intra-articular + intraóssea: 28.19 ± 1.31 • Grupo PRP intra-articular: 28.17 ± 1.43 • Grupo AH: 28.69 ± 1.13 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRP intra-articular + intraóssea: 16 KL 2; 11 KL 3 • Grupo PRP intra-articular: 13 KL 2; 12 KL 3 • Grupo AH: 14 KL 2; 16 KL 3
Intervenção	Grupo PRP intra-articular + intraóssea: 2 injeções intra-articulares de PRP com duas semanas de intervalo entre elas Grupo PRP intra-articular: 2 injeções de PRP intra-articulares com intervalo semanal Grupo AH: 5 injeções de ácido hialurônico com intervalo semanal
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 18 meses • Participantes foram avaliados com 1, 3, 6, 12 e 18 meses depois da última injeção Perda de seguimento: 4 Desfechos primários: WOMAC Desfechos secundários: EVA de dor Outros desfechos analisados: eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	tabela com números aleatórios
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Alto risco	não houve
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente

		relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Baixo risco	o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram analisados conforme previsto
Outros vieses	Baixo risco	O estudo não parece ter outras fontes de vieses

Sánchez 2012

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: 2008 a 2010 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Espanha Número de participantes recrutados: 176 Número de participantes avaliados: 153 (79 no Grupo PRGF e 74 no Grupo AH). Critérios de inclusão: sexo masculino e feminino entre 40 e 72 anos; osteoartrite do joelho; EVA > 35; Ahlback < 4; IMC entre 20 a 32; disponibilidade de seguimento no período do estudo Critérios de exclusão: osteoartrite bilateral do joelho requerendo infiltração em ambos os joelhos; IMC > 33; doença poliarticular; deformidade mecânica grave (varo de 4 graus e valgo de 16 graus); artroscopia prévia dentro do último ano; infiltração intra-articular de ácido hialurônico dentro dos últimos 6 meses; doença autoimune (doença do tecido conjuntivo e vasculite necrotizante); hemoglobina glicosada > 7%; distúrbio sanguíneo (trombocitopenia, anemia com hemoglobina < 9); submetido à terapia com imunossupressão ou warfarina; ter sido submetido à tratamento com corticosteroide durante 3 meses antes da inclusão no estudo; tratamento com AINEs durante 15 dias antes da inclusão no estudo Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRGF: 60.5 ± 7.9 • Grupo AH: 58.9 ± 8.2 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRGF: 43/46 • Grupo AH: 42/45 IMC: • Grupo PRGF: 27.9 ± 2.9 • Grupo AH: 28.2 ± 2.7 Classificação de Ahlback: • Grupo PRGF: 45 grau 1; 32 grau 2; 12 grau 3 • Grupo AH: 42 grau 1; 32 grau 2; 11 grau 3
Intervenção	Intervenção com PRP: 3 injeções intra-articulares de PRP com intervalo semanal Intervenção com AH: 3 injeções intra-articulares de ácido hialurônico (Euflexxa®) com intervalo semanal
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 6 meses • Participantes foram avaliados com 1, 2 e 6 meses depois da última injeção. Perda de seguimento: 1 Desfechos primários: diminuição de 50% na dor do joelho Desfechos secundários: WOMAC; OMERACT-OARSI Outros desfechos analisados: eventos adversos
Risco de viés	

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização estratificada
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	envelopes opacos
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Baixo risco	houve cegamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não está disponível
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outras fontes de vieses

Tavassoli 2019

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: 2018 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: <i>Iranian Registry of Clinical Trials</i> Detalhes do registro do protocolo do estudo: IRCT20180129038548N1 Fontes de financiamento: Vice Chancellor for research and Technology of Babol University of Medical Sciences, No. 970568.
Participantes	Local do estudo: Irã Número de participantes recrutados: 95 Número de participantes avaliados: 83 (28 no Grupo 1xPRP, 28 Grupo 2xPRP e 27 no Grupo AH). Critérios de inclusão: pacientes entre 40 e 80 anos com osteoartrite do joelho pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia e classificação de Ahlback; pacientes com o mesmo grau de artrose nos dois joelhos; joelhos com amplitude de movimento total Critérios de exclusão: diabetes; história de outras doenças no joelho, tais como artrite reumatoide ou gota; história de cirurgia no joelho; história de fratura no joelho; injeção intra-articular de corticosteroide nas últimas 2 semanas; injeção intra-articular de outras drogas, tais como ácido hialurônico no último ano; contraindicação para injeção intra-articular tais como trombocitopenia, coagulopatia; infecção articular no joelho; infecção de pele no local da injeção; imunossupressão (síndrome da imunodeficiência adquirida ou recebendo imunossupressor; derrame articular importante (nesse caso a injeção intra-articular foi começada depois do tratamento e cura do derrame articular); e pacientes com Ahlback grau 3 ou mais Idade (média/desvio-padrão): • Grupo 1xPRP: 63.23 ± 8.03 • Grupo 2xPRP: 66.04 ± 7.58 • Grupo AH: 63.30 ± 8.87 Gênero (masculino/feminino): • Grupo 1xPRP: 5/23 • Grupo 2xPRP: 6/22 • Grupo AH: 8/19 IMC: • Grupo 1xPRP: 28.43 ± 2.11

	• Grupo 2xPRP: 29.61 ± 1.64 • Grupo AH: 28.94 ± 2.26 Classificação de Ahlback: • Grupo 1xPRP: 21 grau 1 e 35 grau 2 • Grupo 2xPRP: 17 grau 1 e 39 grau 2 • Grupo AH: 22 grau 1 e 32 grau 2 WOMAC pré-tratamento: • Grupo 1xPRP: 12.03 ± 2.31 • Grupo 2xPRP: 12.11 ± 2.53 • Grupo AH: 12.07 ± 2.41 WOMAC pré-tratamento: • Grupo 1xPRP: 63.71 ± 9.87 • Grupo 2xPRP: 61.57 ± 11.29 • Grupo AH: 63.11 ± 8.94 WOMAC subescala rigidez pré-tratamento: • Grupo 1xPRP: 4.39 ± 1.53 • Grupo 2xPRP: 5.04 ± 2.01 • Grupo AH: 4.85 ± 1.84
Intervenção	Intervenção com PRP: Uma (1xPRP) ou duas injeções (2xPRP) com três semanas de intervalo Intervenção com AH: 3 injeções de ácido hialurônico com intervalo semanal
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 12 semanas • Participantes foram avaliados com 4, 8 e 12 semanas depois da última injeção. Perda de seguimento: 12 Desfechos primários: WOMAC dor Desfechos secundários: WOMAC total; WOMAC função; WOMAC rigidez Outros desfechos analisados: eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização gerada por programa de computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Baixo risco	o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram analisados conforme previsto
Outros vieses	Baixo risco	O estudo não parece ter outras fontes de vieses

Uslu Güvendi 2018

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado
---------------	--

	Duração do estudo: junho 2015 à março 2016 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não houve
Participantes	Local do estudo: Turquia Número de participantes recrutados: 57 Número de participantes avaliados: 50 (14 no Grupo 3xPRP; 19 no Grupo 1xPRP e 17 no Grupo corticosteroide) Crítérios de inclusão: osteoartrite primária do joelho pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia e classificado como Kellgren-Lawrence grau 3 Crítérios de exclusão: diagnóstico de osteoartrite secundária, uso de corticosteroide por mais que 3 meses ou anticoagulantes nos últimos 7 dias; lesões de pele no joelho; presença de anemia ou trombocitopenia (hemoglobina < 12g/dl, plaquetas < 150.000); diagnóstico de imunossupressão ou doença do colágeno; cirurgia prévia no joelho; trauma no joelho nos últimos 6 meses; diagnóstico de osteoartrite do quadril sintomática ou osteoartrite do tornozelo e pé; presença de doença crônica; condição de saúde ruim (insuficiência cardíaca, bronquite crônica, etc) Idade (média/desvio-padrão): • Grupo 3xPRP: 60.4±1.7 • Grupo 1xPRP: 62.3±1.6 • Grupo Corticosteroide: 62.8±1.7 Gênero (masculino/feminino): • Grupo 3xPRP: 1/13 • Grupo 1xPRP: 1/18 • Grupo Corticosteroide: 2/15 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo 3xPRP: 14 no KL 3 • Grupo 1xPRP: 19 no KL 3 • Grupo Corticosteroide: 17 no KL 3 EVA pré-tratamento: • Grupo 3xPRP: 4.1±1.0 • Grupo 1xPRP: 4.6±0.7 • Grupo Corticosteroide: 5.4±0.7
Intervenção	Intervenção com PRP: Uma (1xPRP) ou três injeções (3xPRP) com intervalo semanal Intervenção com corticosteroide: Uma injeção de 1ml (5mg) de betametasona
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 6 meses • Participantes foram avaliados com 2 e 6 meses depois da primeira injeção Perda de seguimento: 7 Desfechos primários: VNS; WOMAC; Lequesne Outros desfechos analisados: eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização usando programa de computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos pesquisadores (viés)	Alto risco	não houve

de performance)		
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Alto risco	a proporção de perda de seguimento entre os grupos pode induzir viés
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não está disponível
Outros vieses	Baixo risco	O estudo não parece ter outras fontes de vieses

Vaquerizo 2013

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: julho 2011 à novembro 2011 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: não relatado
Participantes	Local do estudo: Espanha Número de participantes recrutados: 96 Número de participantes avaliados: 90 (48 no Grupo PRGF e 42 no Grupo AH). Crítérios de inclusão: idade > 50 anos; sintomas > 6 meses; Kellgren-Lawrence 2-4; sem uso de AINEs ou corticosteroide nos últimos 3 meses Crítérios de exclusão: injeção intra-articular de ácido hialurônico nos últimos 6 meses; deformidade mecânica grave; alergia ou hipersensibilidade ao ácido hialurônico; tratamento com cumarínicos não pode ser revertido temporariamente; doença infecciosa ou poliarticular; doença reumática autoimune sistêmica; discrasia sanguínea; imunossupressão; IMC > 40; câncer; dificuldades de compreensão e/ou ler e escrever; impedimentos físicos em responder ao questionário Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRGF: 62.4 ± 6.6 • Grupo AH: 64.8 ± 7.7 Gênero (masculino/feminino): • Grupo PRGF: 16/32 • Grupo AH: 22/26 IMC: • Grupo PRGF: 30.7 ± 3.6 • Grupo AH: 31.0 ± 4.6 Classificação de Kellgren-Lawrence: • Grupo PRGF: 2.6 ± 7.1 • Grupo AH: 2.8 ± 0.7 WOMAC pré-tratamento (média ± desvio-padrão): • Grupo PRGF: 45.9 ± 12.7 • Grupo AH: 50.8 ± 18.4
Intervenção	Intervenção com PRP: 3 injeções de PRP com intervalo de duas semanas entre elas Intervenção com AH: Uma única injeção de ácido hialurônico (Durolane®)
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 48 semanas. • Participantes foram avaliados com 24 e 48 semanas depois da última injeção. Perda de seguimento: 3 Desfechos primários: WOMAC; Lequesne Desfechos secundários: subescalas do WOMAC; Lequesne Outros desfechos analisados: evento adverso

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização usando programa de computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	envelopes opacos
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Alto risco	os autores relatam que o estudo foi duplo-cego, no entanto, não foi relatado se todos os pacientes foram submetidos a coleta de sangue e se as seringas foram cobertas. Risco de quebra do cegamento
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Alto risco	a proporção de perda de seguimento poderia induzir viés
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não está disponível
Outros vieses	Alto risco	realizado cálculo amostral, no entanto, a população final foi menor que o alvo

Wu 2018

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: não relatado O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: clinicaltrials.gov Detalhes do registro do protocolo do estudo: NCT02239029 Fontes de financiamento: Ministry of Science e Technology, Taiwan, Republic of China (grant no. MOST 104-2314-B-016-050)
Participantes	Local do estudo: China Número de participantes recrutados: 20 pacientes (40 joelhos) Número de participantes avaliados: 40 joelhos (20 no Grupo PRP e 20 no grupo placebo) Crítérios de inclusão: Idade 50-75 anos; do rem ambos os joelhos por pelo menos 6 meses; mesmo grau de artrose em ambos os joelhos; EVA de dor no mínimo 4 no teste durante deambulação Crítérios de exclusão: Injeção intra-articular (tais como ácido hialurônico ou corticosteroide) no joelho nos últimos 6 meses prévios ao estudo; medicação anti-inflamatória administrada na semana prévia ao estudo; tumor intra-articular; cirurgia prévia no joelho; desordem de tecido conectivo afetando o joelho; uso de anticoagulantes; doença hepática; câncer; incapaz de realizar teste muscular Idade (média/desvio-padrão) • 63.25 ± 6.84 Gênero (masculino/feminino): • 5/15 IMC (média/desvio-padrão): • 24.14 ± 2.93 Classificação de Ahlback: • Grupo PRP: 14 Ahlback 1; 6 Ahlback 2 • Grupo placebo: 14 Ahlback 1; 6 Ahlback 2
Intervenção	Intervenção com PRP: Uma injeção intra-articular de PRP-PL Intervenção com placebo: Uma injeção intra-articular de solução salina
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 6 meses • Participantes foram avaliados com 1, 3 e 6 meses depois da última injeção

Perda de seguimento: 0
Desfechos primários: WOMAC
Desfechos secundários: Teste isocinético

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização com moeda
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	não relatado
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Baixo risco	houve cegamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Alto risco	não houve
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	não houve perda de seguimento o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram analisados conforme previsto
Relato seletivo (viés de publicação)	Baixo risco	
Outros vieses	Baixo risco	O estudo não parece ter outras fontes de vieses

Yaradilmis 2019

Método	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Duração do estudo: agosto 2016 e agosto 2017 O protocolo foi publicado antes do recrutamento dos pacientes: não relatado Detalhes do registro do protocolo do estudo: não relatado Fontes de financiamento: Trabalho financiado pelo comitê de educação do hospital (prêmio número 43278876-929-2424/4701)
Participantes	Local do estudo: Turquia Número de participantes recrutados: 105 Número de participantes avaliados: 90 joelhos (30 no grupo PRP-PL, 30 no grupo PRP-RL e 30 no Grupo AH) Crítérios de inclusão: Kellgren-Lawrence 2 e 3, idade entre 38-80 anos e joelhos estáveis Crítérios de exclusão: doença inflamatória, mal alinhamento do joelho (> 15 graus de varo e maior que 5 graus de valgo), doença hematológica, anemia (hb<11 mg/dl) e doença cardiovascular grave Idade (média/desvio-padrão): • Grupo PRP-PL: 58.93 ± 6.25 • Grupo PRP-RL: 60.3 ± 7.65 • Grupo AH: 63 ± 9.17 Gênero (feminino %): • Grupo PRP-PL: 90 • Grupo PRP-RL: 86.7 • Grupo AH: 86.7 IMC: • Grupo PRP-PL: 32.53 ± 6.25 • Grupo PRP-RL: 31.27 ± 4.08 • Grupo AH: 32.4 ± 4.2 Classificação de Kellgren-Lawrence:

- Grupo PRP-PL: 8 KL 2 e 22 KL 3
 - Grupo PRP-RL: 11 KL 2 e 19 KL 3
 - Grupo AH: 14 KL 2 e 16 KL 3
- WOMAC pré-tratamento (média ± desvio-padrão):**
- Grupo PRP-PL: 81.57 ± 13.74
 - Grupo PRP-RL: 82.23 ± 8.37
 - Grupo AH: 79.17 ± 13.27
- EVA pré-tratamento (média ± desvio-padrão):**
- Grupo PRP-PL: 8.83 ± 1.21
 - Grupo PRP-RL: 8.93 ± 0.94
 - Grupo AH: 8.77 ± 1.22

Intervenção	Intervenção com PRP: 3 injeções de plasma rico em plaquetas (pobre ou rico em leucócitos) com intervalo semanal Intervenção com AH: 3 injeções intra-articulares de AH (Ostenil®) com intervalo semanal
Desfechos	Tempo de seguimento: • O seguimento total foi de 12 meses • Participantes foram avaliados com 2, 6 e 12 meses depois da última injeção Perda de seguimento: 15 Desfechos primários: WOMAC; EVA Desfechos secundários: eventos adversos

Risco de viés

Viés	Julgamento pelos autores	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	randomização usando programa de computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	envelopes opacos
Ocultamento dos participantes (viés de performance)	Baixo risco	houve cegamento dos participantes
Ocultamento dos pesquisadores (viés de performance)	Risco incerto	não está claro se houve cegamento dos investigadores
Ocultamento dos avaliadores (viés de detecção)	Baixo risco	houve cegamento dos avaliadores
Dados ausentes ou incompletos	Baixo risco	a proporção da perda de seguimento entre os dois grupos não é suficiente para ter um impacto clinicamente relevante no tamanho do efeito observado
Relato seletivo (viés de publicação)	Alto risco	o protocolo do estudo não está disponível
Outros vieses	Baixo risco	o estudo não parece ter outras fontes de vieses

Apêndice 10. Ensaios clínicos randomizados em andamento (<https://clinicaltrials.gov/>)

NCT03801564

Título	Efficacy of Intra-articular Injections of Hyaluronic Acid and Platelet-rich Plasma for Patients With Knee Osteoarthritis: Changes in Function, Quality of Life and Cartilage Loss as Assessed by Magnetic Resonance Imaging
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: triplo-cego (participante, investigador e avaliador)
Participantes	Localidade: Turquia Tamanho da amostra: 120 Crítérios de inclusão: Entre 50 e 70 anos, Kellgren-Lawrence 2-3; Sedentários; Dor unilateral; Voluntário Crítérios de exclusão: Kellgren-Lawrence maior ou igual a 2; trombocitopenia ($< 150.000/\text{mm}^3$); coagulopatia; osteoartrite de múltiplas articulações; exacerbação aguda da dor, injeção intra-articular dentro de 6 meses; AINEs ou corticosteroide dentro de 6 semanas; diabetes e câncer; anemia (hemoglobina < 10); doença cardíaca ou pulmonar que inviabilizam teste funcional; artrite inflamatória secundária; cirurgia do joelho ou lesão no joelho; planejamento de artroplastia dentro dos próximos 3 meses; dificuldade em responder questionários; limitação de amplitude de movimento; presença de varo/valgo > 50 graus
Intervenções	Intervenção 1: 2 injeções de PRP com intervalo de um mês Intervenção 2: 2 injeções de AH (REGENFLEX STARTER) com intervalo de um mês
Desfechos	Desfechos primários: WOMAC Desfechos secundários: EVA de dor; teste de sentar/levantar da cadeira; teste de subir e descer escadas; teste <i>timed up and go</i> ; teste de caminhada em 6 minutos; teste isocinético; <i>status</i> de saúde medido pelo perfil de saúde de Nottingham; Ressonância Magnética; satisfação do paciente; peso; porcentagem de gordura corporal; IMC Tempo de mensuração dos desfechos: 3, 6, 9 e 12 meses
Data de início	Identificação: NCT03801564 Data do registro: 04 de janeiro de 2019 Última atualização: 8 de julho de 2019 Primeiro recrutamento: não reportado Status: recrutando

Informações de contato	Nome: Naciye Fusun Toraman Endereço: Antalya, Turkey, 07100 Telefone: não reportado E-mail: não reportado Afiliação: não reportado
NCT02211521	
Título	Randomized, Double Blind, Comparison Clinical Trial to Test the Efficacy and Safety of Intraarticular Injection of Autologous Platelet-rich Plasma (PRP) for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee Joint
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: quadruplo-cego (participante, prestador de cuidados, investigador e avaliador)
Participantes	Localidade: Coréia do Sul Tamanho da amostra: 110 Crítérios de inclusão: Kellgren-Lawrence 1-3; dor > 40 na EVA de dor; capaz de fornecer o consentimento Crítérios de exclusão: Hemoglobina < 10 g/dl e plaquetas < 100.000/ml; doença autoimune; febre dentro de 2 semanas ou doença grave; infecção no local do procedimento; injeção intra-articular de corticosteroide dentro de um mês; uso de corticosteroide dentro de 2 semanas; gestantes ou lactantes; uso de imunossupressor dentro de 6 semanas; participantes de outro ensaio clínico dentro de 4 semanas; participantes que o investigador considera inadequado para participar por outras situações que não as listadas anteriormente
Intervenções	Intervenção 1: uma única injeção de PRP Intervenção 2: uma única injeção de AH
Desfechos	Desfechos primários: IKDC Desfechos secundários: EVA de dor; WOMAC; eventos adversos; escore patelofemoral do Samsung Medical Center; avaliação global do paciente Tempo de mensuração dos desfechos: 6, 12 e 24 semanas
Data de início	Identificação: NCT02211521 Data do registro: 18 de julho de 2014 Última atualização: 10 de dezembro de 2015

	Primeiro recrutamento: agosto de 2010 Status: completo
Informações de contato	Nome: Chul-WOn Ha Endereço: não reportado Telefone: não reportado E-mail: não reportado Afiliação: Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine
NCT04198467	
Título	Randomized Controlled Study to Compare Safety and Efficacy of Intra Articular Administration of Platelet Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid as Placebo in Patients With Osteoarthritis of Knee
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego (participante e avaliador)
Participantes	Localidade: não reportado Tamanho da amostra: 100 Crítérios de inclusão: Diagnóstico de artrose primária do joelho seguindo critérios do Colégio Americano de Reumatologia; EVA de dor maior que 3 no mês prévio; em casos onde ambos os joelhos eram dolorosos, optou-se pelo joelho com mais dor Crítérios de exclusão: Osteoartrite secundária à lesão, doença inflamatória ou metabólica ou reumática; osteonecrose; injeção intra-articular de AH, lavagem ou corticosteroide dentro de 3 meses prévios; osteoartrite grave requerendo cirurgia (espaço articular < 1mm); paciente com doença clínica grave
Intervenções	Intervenção 1: uma única injeção de PRP com 100 bilhões de plaquetas Intervenção 2: uma única injeção de AH de alto peso molecular (Synvisc)
Desfechos	Desfechos primários: WOMAC; espessura da cartilagem na ressonância magnética Desfechos secundários: espaço articular; espessura da cartilagem no ultrassom Tempo de mensuração dos desfechos: 1 mês, 3 meses, 6 meses e 12 meses
Data de início	Identificação: NCT04198467

	Data do registro: 9 de dezembro de 2019 Última atualização: 13 de dezembro de 2019 Primeiro recrutamento: 21 de outubro de 2014 Status: completo
Informações de contato	Nome: Himanshu Bansal Endereço: não reportado Telefone: não reportado E-mail: não reportado Afiliação: anupam hospital rudrapur uttrakhand
NCT02776514	
Título	Intraarticular Injections of Steroids, Hyaluronic Acid or Platelet Rich Plasma Versus Placebo for the Knee
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego (participante e avaliador)
Participantes	Localidade: Suíça Tamanho da amostra: 240 Crítérios de inclusão: Kellgren-Lawrence 1 e 2; falar alemão; consentimento assinado Crítérios de exclusão: < 18 anos; Kellgren-Lawrence 3 e 4; usando anticoagulante; doença inflamatória ou infecciosa; doença cardiovascular NYHA IV; usando imunossupressor; contraindicação para ressonância magnética; gestante; consentimento não informado; AINEs 3 dias antes da injeção;
Intervenções	Intervenção 1: corticosteroide (Triamcort (1ml, 40mg/ml) Intervenção 2: PRP Intervenção 3: AH (Suplasyn1-short (60mg/ml) Intervenção 4: placebo (Iopamiro 200)
Desfechos	Desfechos primários: EVA de dor; volume da cartilagem pela ressonância magnética; média do sinal da cartilagem em T2 na ressonância magnética Desfechos secundários: WOMAC; Tegner Tempo de mensuração dos desfechos: 12 e 18 meses
Data de início	Identificação: NCT02776514

	Data do registro: 18 de fevereiro de 2016 Última atualização: 28 de março de 2019 Primeiro recrutamento: fevereiro de 2016 Status: desconhecido
Informações de contato	Nome: Andrea B Roskopf Endereço: Zurich, Switzerland, 8008 Telefone: +41 44 386 3311 E-mail: andrea.rosskopf@balgrist.ch Afiliação: University Hospital Balgrist
NCT01381081	
Título	A Prospective, Randomized, Double-blinded, Clinical Trial, Comparing Platelet-rich Plasma Intra-articular Knee Injections Versus Corticosteroid Intra-articular Knee Injections for Knee Osteoarthritis
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: Quadruplo-cego (participante, prestador de cuidados, investigador e avaliador)
Participantes	Localidade: Espanha Tamanho da amostra: 74 Critérios de inclusão: Osteoartrite confirmada radiograficamente; candidato à artroplastia do joelho; deambulando com ou sem suporte; EVA > 60 Critérios de exclusão: Câncer; uso de imunossupressor; injeção intra-articular de corticosteroide, anestésico ou AH nos últimos 3 meses; cirurgia artroscópica nos últimos 3 meses; distúrbio do metabolismo ósseo, exceto osteoporose; fibromialgia ou síndrome de fadiga crônica; doença hepática; coagulopatia; plaquetopenia; uso de anticoagulante
Intervenções	Intervenção 1: uma única injeção intra-articular de PRP Intervenção 2: uma única injeção intra-articular de corticosteroide e bupivacaína
Desfechos	Desfechos primários: EVA de dor Desfechos secundários: KOOS, eventos adversos; qualidade de vida (SF-36) Tempo de mensuração dos desfechos: 4 semanas, 3 meses e 6 meses

Data de início	Identificação: NCT01381081 Data do registro: 23 de junho de 2011 Última atualização: 24 de fevereiro de 2015 Primeiro recrutamento: julho de 2011 Status: completo
Informações de contato	Nome: Nayana Joshi Endereço: Barcelona, Espanha, 08035 Telefone: não reportado E-mail: não reportado Afiliação: Hospital Vall d'Hebron

NCT03138317

Título	Evaluation of Platelet Rich Plasma (PRP) for Knee Osteoarthritis
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: Triplo-cego (participante, prestador de cuidado, e investigador)
Participantes	Localidade: Brasil Tamanho da amostra: 60 Crítérios de inclusão: Idade entre 45 e 80 anos; diagnóstico de osteoartrite do joelho pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia; Kellgren-Lawrence 2 e 3; dor na última semana de 3 a 8 na EVA de dor Crítérios de exclusão: Uso de analgésicos, AINEs e miorelaxantes com menos de uma semana antes do início do estudo; drogas para osteoartrite iniciado com menos de 8 semanas antes de estudo (casos iniciador com mais de 8 semanas deve ser mantido até o final da semana); injeção intra-articular de corticosteroide ou AH nos últimos 6 meses; injeção-intra-articular de qualquer medicação em qualquer outra articulação com menos de um mês; qualquer intervenção médica ou fisioterápica nos últimos 3 meses; IMC > 35; outros tipos de artropatias; osteoartrite sintomática do quadril ou pés; presença de lesão ligamentar ou meniscal conhecida; cirurgia prévia no joelho; discrepância de membros > 1cm; presença de lesão cutânea na superfície do joelho; escoliose importante; discrasia sanguínea ou uso de anticoagulante; presença de outras doenças (depressão grave. Diabetes, coagulopatias, doença cardiovascular descompensada, infecção, imunossupressor, doença infecciosa sistêmica, doença vascular periférica no membro sintomático, doença neurológica, câncer ou outra condição que comprometa o

	procedimento); recebendo benefício devido osteoartrite do joelho
Intervenções	Intervenção 1: injeção intra-articular de PRP Intervenção 2: Injeção intra-articular de plasma Intervenção 3: Injeção intra-articular de placebo (solução salina)
Desfechos	Desfechos primários: EVA de dor Desfechos secundários: não reportado Tempo de mensuração dos desfechos: 24 semanas
Data de início	Identificação: NCT03138317 Data do registro: 16 de abril de 2017 Última atualização: 11 de maio de 2017 Primeiro recrutamento: 2 de janeiro de 2017 Status: desconhecido
Informações de contato	Nome: NCT03138317 Endereço: Sao Paulo, SP, Brazil, 05403000 Telefone: + 55 (11) 26616105 E-mail: uller@uol.com.br Afiliação: Universidade de São Paulo

NCT03491761

Título	Does Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injection Provide Superior Outcomes Compared With Viscosupplementation in the Treatment of Knee Osteoarthritis?
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: randomização em bloco Alocação: Não reportado Ocultamento: Aberto
Participantes	Localidade: Estados Unidos Tamanho da amostra: 100 Critérios de inclusão: Critérios de exclusão:
Intervenções	Intervenção 1: uma única injeção intra-articular de plasma-rico em plaquetas pobre em leucócitos Intervenção 2: uma injeção intra-articular de AH (Euflexxa)
Desfechos	Desfechos primários: Espessura da cartilagem mensurada pela

	ressonância magnética
	Desfechos secundários: KOOS, WOMAC
	Tempo de mensuração dos desfechos: 6 semanas, 12 semanas, 6 meses e 12 meses
Data de início	Identificação: NCT03491761
	Data do registro: 2 de abril de 2018
	Última atualização: 22 de agosto de 2019
	Primeiro recrutamento:
	Status: recrutando
Informações de contato	Nome: Jason L Koh
	Endereço: Skokie, Illinois, United States, 60076
	Telefone: 847-866-7846
	E-mail: jkoh@northshore.org
	Afiliação: NorthShore University HealthSystems

NCT04454164

Título	Plasma Rich Plasma In Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: Quadruplo (participantes, prestador de cuidado, investigador e avaliador)
Participantes	Localidade: Turquia Tamanho da amostra: 324 Crítérios de inclusão: Kellgren-Lawrence 1-3; EVA de dor > 4 no mês prévio Crítérios de exclusão: osteoartrite secundária à doença inflamatória; osteoartrite generalizada; doença osteometabólica; dor lombar coexistente; coagulopatia; lesão sintomática bilateral e estágio 4 de Kellgren-Lawrence; uso de injeção intra-articular nos últimos 3 meses ou artroscopia no último ano; uso de imunossupressor; uso de anticoagulante; AINE nos últimos 5 dias; desvio do eixo (> 15 graus de varo ou > 5 graus de valgo); hemoglobina < 11.5 g/dl; plaquetas < 100.000/ml; comorbidades associadas, infecção, tumor, artroplastia por cristal, anemia, grande derrame articular, gestante ou possibilidade de estar gestante.

Intervenções	Intervenção 1: injeção intra-articular de PRP Intervenção 2: injeção intra-articular de placebo (solução salina)
Desfechos	Desfechos primários: EVA de dor, KOOS, WOMAC, Kujala Desfechos secundários: amplitude de movimento do joelho, circunferência do joelho, eixo mecânico, idade, estágio, IMC, satisfação do paciente Tempo de mensuração dos desfechos: 1, 3, 6, 12 e 24 meses
Data de início	Identificação: NCT04454164 Data do registro: 24 de junho de 2020 Última atualização: 01 de julho de 2020 Primeiro recrutamento: 01 de julho de 2018 Status: completo
Informações de contato	Nome: Ferhat Say Endereço: Samsun, Atakum, Turkey, 55139 Telefone: não reportado E-mail: não reportado Afiliação: Department of Orthopedic and Trauma, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University

NCT03825133

Título	The Comparison of Knee Osteoarthritis Treatment With Single-dose of Bone Marrow Aspirate Concentrate, Single-dose of Leukocyte Rich Platelet Rich Plasma and 3 Injection of High Molecular Weight Hyaluronic Acid-A Randomized Clinical Trial
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: aberto
Participantes	Localidade: Sérvia Tamanho da amostra: 180 Critérios de inclusão: osteoartrite do joelho sem alívio da dor mesmo após uso de AINEs após 3 meses; Kellgren-Lawrence 2-4; perfil sanguíneo e de coagulação normal; sem cirurgia no joelho afetado dentro de 2 anos prévios ao início no estudo; apto ao estudo Critérios de exclusão: instabilidade grave no joelho; mal-

	alinhamento grave; osteoartrite unicompartimental; IMC maior que 35; artrite inflamatória, tais como artrite reumatóide e espondilite anquilosante; presença de dor muscular por doenças tais como doença hematológica, septicemia, coagulopatia, câncer, infecção ativa e deficiência imune
Intervenções	Intervenção 1: uma única injeção intra-articular de aspirado ósseo Intervenção 2: uma única injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas rico em leucócitos Intervenção 3: três injeções intra-articular com intervalo semanal de AH (Goodwill Pharma)
Desfechos	Desfechos primários: WOMAC, KOOS Desfechos secundários: qualidade de vida (SF-36), IKDC, EVA de dor, influência do local da infiltração Tempo de mensuração dos desfechos: 1, 3, 6, 9 e 12 meses
Data de início	Identificação: NCT03825133 Data do registro: 23 de janeiro de 2019 Última atualização: 7 de fevereiro de 2019 Primeiro recrutamento: 01 de abril de 2016 Status: completo
Informações de contato	Nome: Oliver Dulic Endereço: Novi Sad, Vojvodina, Serbia, 21137 Telefone: não reportado E-mail: não reportado Afiliação: Clinical Center of Vojvodina

NCT01270412

Título	Platelet Rich Plasma (PRP) as a Treatment for Knee Osteoarthritis - A Randomized-Double-Blind Trial
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego (participante e avaliador)
Participantes	Localidade: Israel Tamanho da amostra: 100 Crítérios de inclusão: idade entre 40 e 75 anos; diagnóstico de

	osteoartrite do joelho por mais de um ano; sem deformidade
	Crêterios de exclusão: doença física ou mental; gestante; deformidade do joelho
Intervenções	Intervenção 1: injeção intra-articular de PRP Intervenção 2: injeção intra-articular de AH (Arthrease)
Desfechos	Desfechos primários: melhora da dor, função, qualidade de vida e nível de atividade Desfechos secundários: não reportado Tempo de mensuração dos desfechos: 1 e 2 anos
Data de início	Identificação: NCT01270412 Data do registro: 20 de dezembro de 2010 <b�ltima atualização:<="" b=""> 19 de julho de 2011 Primeiro recrutamento: setembro de 2011 Status: desconhecido</b�ltima>
Informações de contato	Nome: Lior Laver Endereço: não reportado Telefone: +972-50-8464466 E-mail: laver17@gmail.com Afiliação: Meir Medical Center

NCT03211650

Título	Efficacy of Intra-articular Injection of Combined Hyaluronic Acid and Platelet-rich Plasma in Knee Degenerative Joint Disease
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: Alocação: Ocultamento: duplo-cego (participante e avaliador)
Participantes	Localidade: Itália Tamanho da amostra: 175 Crêterios de inclusão: dor no joelho por 4 meses; Kellgren-Lawrence ≤ 3 ; capaz de entender as condições do estudo e desejando participar pelo tempo total de duração do estudo; consentimento assinado Crêterios de exclusão: Kellgren-Lawrence 4; diabetes; artrite reumatóide; câncer em tratamento; alergia conhecida � droga administrada; mal alinhamento do eixo mecânico do membro

	inferior (varo > 10 graus e valgo > 10 graus); coagulopatia; doença cardiovascular grave; infecção ativa; imunodepressão; uso de anticoagulantes; hemoglobina < 11 g/dl; plaquetas < 150.000/ml; depende de drogas; alcoolismo; doença psiquiátrica; gestante ou lactante
Intervenções	Intervenção 1: injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas + ácido hialurônico Intervenção 2: injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas Intervenção 3: injeção intra-articular de ácido hialurônico (ArthroVisc40)
Desfechos	Desfechos primários: WOMAC Desfechos secundários: não reportado Tempo de mensuração dos desfechos: 6 meses
Data de início	Identificação: NCT03211650 Data do registro: 6 de julho de 2017 Última atualização: 16 de novembro de 2020 Primeiro recrutamento: 14 de outubro de 2016 Status: ativo, não recrutando
Informações de contato	Nome: Pietro Randelli Endereço: Milano, Milan, Italy, 20122 Telefone: não reportado E-mail: não reportado Afiliação: Universidade de Milão

NCT04807270

Título	Efficacy of Two Different Platelet Rich Plasma Methods in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: sequência gerada por computador Alocação: não reportada Ocultamento: duplo-cego (participante e avaliador)
Participantes	Localidade: Turquia Tamanho da amostra: 75 Crítérios de inclusão: dor crônica no joelho e idade entre 30-75 anos; Kellgren-Lawrence 2-3; escala de deambulação

	funcional estágio 4-5
	Critérios de exclusão: injeção intra-articular no joelho nos últimos 6 meses; trauma grave no joelho nos últimos 6 meses; lesão ligamentar ou meniscal, cirurgia no joelho; derrame articular, doença inflamatória, infecção, doença hematológica ou oncológica no joelho; distúrbio sanguíneo e/ou uso de warfarina; Kellgren-Lawrence estágio 1 ou 4; doença sistêmica ou cardíaca que pode afetar a realização de exercícios; doença neurológica e doença psiquiátrica tais como Parkinson, história de AVE que afeta o equilíbrio; IMC ≥ 35 kg / m²
Intervenções	Intervenção 1: 3 injeções intra-articular de plasma rico em plaquetas Intervenção 2: 3 injeções intra-articular de placebo (solução salina)
Desfechos	Desfechos primários: EVA de dor durante atividade Desfechos secundários: EVA de dor em repouso; EVA de dor à noite; WOMAC; Teste de <i>Timed up and go</i>, espessura da cartilagem na ultrassonografia Tempo de mensuração dos desfechos: 1 e 6 meses
Data de início	Identificação: NCT04807270 Data do registro: 17 de março de 2021 Última atualização: 19 de março de 2021 Primeiro recrutamento: 22 de março de 2021 Status: recrutando
Informações de contato	Nome: Ekin I Sen Endereço: Istanbul, Fatih, Turkey, 34034 Telefone: +902124142000 E-mail: ekinozgorgu@gmail.com Afiliação: Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation

NCT02468492

Título	Synovial Fluid Biomarker and Mesenchymal Stem Cell Response to PRP in Knee Osteoarthritis With Clinical and Imaging Outcome Correlation: Proof of Concept Study
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: simples-cego (participante)

Participantes	Localidade: Estados Unidos Tamanho da amostra: 18 Critérios de inclusão: Kellgren-Lawrence 2-3; ≥ 40 anos; > 50 na EVA de dor dos últimos 3 meses; osteoartrite primária; sem sinais de artropatia inflamatória; $> 3\text{mm}$ de efusão articular presente na ultrassonografia; se doença hepática ou renal crônica, evidência de estabilidade da doença nos últimos 6 meses, veterano sendo tratado no McGuire VAMC (<i>Veteran Affairs Medical Center</i>) Critérios de exclusão: IMC > 40; diabetes mal controlado; cirurgia no joelho ou trauma nos últimos 6 meses, ou corticosteroide intra-articular dentro de 3 meses; artropatia inflamatória; artrite reumatóide ou gota; infecção no joelho afetado ou qualquer infecção ativa; anemia (hemoglobina $< 11\text{g/dl}$) ou plaquetopenia (plaquetas < 100.000); hemoglobina $> 17\text{ g/dl}$ ou plaquetas > 500.000; recebendo diálise; em uso de anticoagulante; gestante ou lactante; abuso de drogas; distúrbio psiquiátrico mal controlado; incapaz de transporte para as etapas do estudo; câncer ativo ou em estágio avançado; distúrbios sanguíneos; população vulnerável (incapaz de fornecer o consentimento)
Intervenções	Intervenção 1: uma injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas Intervenção 2: uma injeção intra-articular de placebo (solução salina)
Desfechos	Desfechos primários: teste bioquímico molecular Desfechos secundários: EVA de dor, WOMAC e radiografia Tempo de mensuração dos desfechos: 10 dias, 6 meses e 12 meses
Data de início	Identificação: NCT02468492 Data do registro: 31 de maio de 2015 Última atualização: 16 de agosto de 2017 Primeiro recrutamento: setembro de 2014 Status: completo
Informações de contato	Nome: Lance L Goetz Endereço: Richmond, Virginia, United States, 23224 Telefone: não reportado E-mail: não reportado Afiliação: Hunter Holmes McGuire Veteran Affairs Medical Center

NCT03086759

Título	Intra-Articular Use of Platelet Rich Plasma Versus Corticosteroid: A Clinical Trials in Osteoarthritis of Knee
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: simples cego (avaliador)
Participantes	Localidade: Brazil Tamanho da amostra: 99 Crítérios de inclusão: osteoartrite do joelho; Kellgren-Lawrence 2-3; mais que 3 meses de dor; EVA de dor entre 4 e 8; consentimento informado assinado Crítérios de exclusão: osteoartrite secundária do joelho; lesão de pele do joelho; injeção intra-articular nos 3 meses prévios; uso de esteroide nos últimos 30 dias; Kellgren-Lawrence 1 ou 4; artrite inflamatória, gota e pseudogota; câncer; cirurgia prévia no joelho; doença cardiovascular e respiratória que altera o <i>status</i> funcional; gestante ou lactante; distúrbio de coagulação; infecção bacteriana; pessoa com deficiência; AINEs e uso de anticoagulante no último mês
Intervenções	Intervenção 1: injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas Intervenção 2: injeção intra-articular de corticosteroide (Triancinolona) Intervenção 3: injeção intra-articular de placebo (solução salina)
Desfechos	Desfechos primários: EVA de dor Desfechos secundários: edema; amplitude de movimento; escala de melhora clínica; qualidade de vida (SF-36); WOMAC, Lequesne; teste de andar por 6 minutos; teste de <i>Timed up and go</i> Tempo de mensuração dos desfechos: 4, 8, 12 e 48
Data de início	Identificação: NCT03086759 Data do registro: 16 de março de 2017 Última atualização: 18 de janeiro de 2019 Primeiro recrutamento: 2 de janeiro de 2017 Status: completo
Informações de contato	Nome: Jose Carlos Nunes Tamashiro Endereço: São Paulo, SP, Brasil, 04023900

Telefone: não reportado

E-mail: não reportado

Afiliação: Universidade Federal de São Paulo

NCT02964143

Título	Prospective, Randomized, Controlled Clinical Investigation to Compare the Safety and Performance of a Combination of Autologous Platelet-rich Plasma (PRP) and Hyaluronic Acid Prepared With Cellular Matrix™ to Those of Ostenil® Plus and to Those of PRP Alone in the Treatment of Mild to Moderate Osteoarthritis of the Knee
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego (participante e avaliador)
Participantes	Localidade: não reportado Tamanho da amostra: 306 Critérios de inclusão: osteoartrite do joelho; osteoartrite pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia; osteoartrite do joelho contralateral é permitido porém no máximo um EVA de dor de 30 na escala até 100mm e que não requer analgesia sistêmica, exceto paracetamol até um máximo de 4g por dia; Kellgren-Lawrence 2 e 3; capaz de andar 50 metros sem ajuda; consentimento informado assinado; capaz de entender as instruções do estudo; capaz de preencher os questionários Critérios de exclusão: Kellgren-Lawrence 1 ou 4; osteoartrite bilateral com EVA maior que 30 em ambos os joelhos e requerendo paracetamol numa dose maior que 4g por dia; viscosuplementação nos últimos 3 meses; injeção de corticosteroide nos últimos 3 meses; injeção de plasma rico em plaquetas ou em associação com ácido hialurônico nos últimos 12 meses; qualquer cirurgia no joelho planejada para 6 meses em diante; uso sistêmico de corticosteroide (exceto inalado) ou analgésicos nível 3 nos últimos 3 meses e AINEs durante o mês prévio; tratamento com drogas para osteoartrite começado nos últimos 6 meses; alergia ao ácido hialurônico; doença autoimune; cirurgia no joelho afetado nos últimos 3 meses; infecção no joelho afetado nos últimos 6 meses; doença reumática ou outra artrite; evidência clínica de inflamação local; distúrbio hematológico; hemoglobina < 10g/dl; tratamento com anticoagulante; infecção aguda; câncer; febre recente ou qualquer doença grave; insuficiência renal; insuficiência hepática; doença infecciosa; gestante ou lactante ou planejando ficar grávida; diabetes insulino-dependente; imunossuprimido; participante de outro ensaio clínico ou participou nos últimos 3 meses; participante de outro ensaio clínico sobre osteoartrite no

	último ano; termo d consentimento não assinado; incapaz de se submeter ao protocolo; qualquer outra razão que o investigador acha que pode interferir no estudo
Intervenções	Intervenção 1: injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas e ácido hialurônico Intervenção 2: injeção intra-articular de ácido hialurônico (Osteonil® plus) Intervenção 3: injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas
Desfechos	Desfechos primários: WOMAC Desfechos secundários: WOMAC; qualidade de vida (SF-36); avaliação global do paciente; porcentagem do OMERACT-OARSI; porcentagem de pacientes requerendo uma injeção combinada de plasma rico em plaquetas e ácido hialurônico; eventos adversos; estrutura da cartilagem avaliada na ressonância magnética Tempo de mensuração dos desfechos: 1, 2, 4 e 6 meses
Data de início	Identificação: NCT02964143 Data do registro: 13 de outubro de 2016 Última atualização: 11 de março de 2020 Primeiro recrutamento: 01 de junho de 2020 Status: não começou ainda o recrutamento dos participantes
Informações de contato	Nome: Valérie de Fourmestraux Endereço: não reportado Telefone: +41(0)218640110 E-mail: vdefourmestraux@regenlab.com Afiliação: Regen Lab SA

NCT01926327

Título	The Effects of Intraarticular Injection of Platelet-rich Plasma in Patients With Osteoarthritis of the Knee (in a Clinical Trial Phase III)
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: randomização em bloco Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego (participante e investigador)
Participantes	Localidade: Irã

	Tamanho da amostra: Critérios de inclusão: idade entre 18 e 65 anos; IMC $\leq$ 33kg/m²; osteoartrite secundária; história de dor ou derrame articular no joelho nos últimos 4 meses Critérios de exclusão: tratamento com corticosteroide ou anticoagulante; infecção, doença sistêmica, deficiência imune e distúrbio de coagulação; Hb $\leq$ 11, plaquetas $\leq$ 150.000; varo $>$ 10 ou valgo $>$ 10
Intervenções	Intervenção 1: injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas Intervenção 2: injeção intra-articular de placebo (solução salina)
Desfechos	Desfechos primários: EVA de dor; WOMAC; cartilagem avaliada pela ressonância magnética Desfechos secundários: qualidade de vida (SF-36); artroplastia do joelho Tempo de mensuração dos desfechos: 3 e 12 meses
Data de início	Identificação: NCT01926327 Data do registro: 17 de agosto de 2013 Última atualização: 25 de abril de 2014 Primeiro recrutamento: janeiro de 2013 Status: completo
Informações de contato	Nome: Ali Mirazimi Bafghi Endereço: não reportado Telefone: não reportado E-mail: não reportado Afiliação: Royan Institute
NCT03167333	
Título	Does Synovitis Affect Treatment Efficacy in Intra-articular Injection Therapy to Osteoarthritis
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: aberto
Participantes	Localidade: Taiwan

	Tamanho da amostra: 100 Critérios de inclusão: diagnóstico de osteoartrite do joelho pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia; rigidez menor que 30 minutos; crepitação durante atividade; mais de 30 minutos de dor por ao menos 2 meses; paciente não acamados; sem anormalidade estrutural; sinovite na ultrassonografia Critérios de exclusão: osteoartrite secundária; mais de 10 anos de diagnóstico; cirurgia do joelho dentro de 3 meses; doença autoimune; recusa de assinar o termo de consentimento
Intervenções	Intervenção 1: 2 injeções intra-articular de PRP com intervalo de 2 semanas entre elas Intervenção 2: 2 injeções intra-articular de ácido hialurônico com intervalo de 2 semanas entre elas
Desfechos	Desfechos primários: EVA de dor e WOMAC Desfechos secundários: acúmulo de líquido sinovial e hipertrofia do tecido sinovial avaliados com ultrassonografia Tempo de mensuração dos desfechos: 4 e 12 semanas
Data de início	Identificação: NCT03167333 Data do registro: 18 de maio de 2017 Última atualização: 11 de fevereiro de 2020 Primeiro recrutamento: 1 de março de 2020 Status: recrutando
Informações de contato	Nome: Chien-CHIH Wang Endereço: Hualien City, Taiwan, 886 Telefone: não reportado E-mail: candycandywang@gmail.com Afiliação: Taipei Veterans General Hospital

NCT03734900

Título	Comparison of Effectiveness Between Platelet Lysate and Platelet-rich Plasma on Knee Osteoarthritis: a Prospective, Randomized, Placebo-controlled Trial
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego (participante e investigador)
Participantes	Localidade: Taiwan

	Tamanho da amostra: 150 Critérios de inclusão: 50-80 anos; termo de consentimento assinado; EVA de dor ≥ 40; rigidez matinal por menos de 30 minutos; Kellgren-Lawrence 1-3 Critérios de exclusão: instabilidade do joelho; deformidade óbvia no joelho (5 graus ou mais de varo e valgo); diagnóstico clínico de tendinite da pata de ganso ou condropatia patelar; tomando AINEs ou corticosteroide dentro de uma semana; uso de anticoagulante por longo período; plaquetas < 150.000 ou distúrbio de coagulação, tempo de protrombina menor que 11 segundos ou maior que 16; leucemia, sepse, disfunção de plaquetas ou doenças sanguíneas; tumores, infecções ou trauma prévio no joelho; gestante
Intervenções	Intervenção 1: 3 injeções intra-articular de solução salina com intervalo de 4 semanas entre elas Intervenção 2: 3 injeções intra-articular de plasma rico em plaquetas com intervalo de 4 semanas entre elas Intervenção 3: 3 injeções intra-articular de lisado de plaquetas com intervalo de 4 semanas entre elas
Desfechos	Desfechos primários: EVA de dor Desfechos secundários: WOMAC; radiografia; ultrassonografia; eventos adversos Tempo de mensuração dos desfechos: 24 semanas
Data de início	Identificação: NCT03734900 Data do registro: 25 de outubro de 2018 Última atualização: 21 de julho de 2020 Primeiro recrutamento: 15 de maio de 2018 Status: recrutando
Informações de contato	Nome: Wu Chueh-Hung Endereço: Taipei, Taiwan, 100 Telefone: 0223123456 ext 66473 E-mail: nojred@gmail.com Afiliação: National Taiwan University Hospital

NCT03477630

Título	Open Treatment for Pain and Inflammation in Knee Osteoarthritis With Platelet-rich Plasma, Comparative Study With Hyaluronic Acid
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado

	Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: aberto
Participantes	Localidade: Costa Rica Tamanho da amostra: 28 Critérios de inclusão: Kellgren-Lawrence 2-4; dor crônica de característica mecânica; ausência de sepse ou infecção local; ausência de alterações hematológica ou bioquímicas que contraindiquem o tratamento; termo de consentimento assinado; paciente capaz de entender a natureza do estudo Critérios de exclusão: alérgico à ovo; alteração nos testes sanguíneos para contagem de plaquetas; sorologia positiva para HIV 1 e 2, hepatite B e Hepatite C; câncer; imunossuprimido; outras circunstâncias que comprometam a participação no estudo; injeção de corticosteroide no joelho nos últimos 3 meses; conflito cultural ou religioso contra o uso de plasma rico em plaquetas; doença infecciosa; uso de anticoagulante nos últimos 6 meses; participante com história de câncer ósseo ou em músculo ou em pele dos membros inferiores; participante com sérios problemas sociais, emocionais ou psicológicos ou qualquer outra situação que interfira no estudo; participante hospitalizado por razões clínicas ou cirúrgicas; artroscopia nos últimos 6 meses; osteoartrite grave (varo ou valgo)
Intervenções	Intervenção 1: 4 injeções intra-articular de plasma rico em plaquetas com intervalo de 15 dias entre elas Intervenção 2: uma injeção de ácido hialurônico
Desfechos	Desfechos primários: EVA de dor Desfechos secundários: não reportado Tempo de mensuração dos sintomas: 3, 6 e 12 meses
Data de início	Identificação: NCT03477630 Data do registro: 26 de março de 2018 Última atualização: 27 de fevereiro de 2020 Primeiro recrutamento: 14 de fevereiro de 2019 Status: ativo, não recrutando
Informações de contato	Nome: Carlos Palavicini Endereço: San José, Costa Rica, 1307-100 Telefone: não reportado E-mail: não reportado Afiliação: Hospital Clínica Bíblica

NCT04697667

Título	The Combination of Exercise and PRP vs Exercise Alone in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Clinical Trial
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego (participante e avaliador)
Participantes	Localidade: Turquia Tamanho da amostra: Critérios de inclusão: 40-70 anos; Kellgren-Lawrence 2-3; sem medicação para osteoartrite nos últimos 3 meses; termo de consentimento assinado Critérios de exclusão: participantes que receberam procedimento invasivo, aplicação intra-articular ou fisioterapia no joelho afetado nos últimos 3 meses; artroplastia total ou parcial prévia no joelho afetado; IMC > 30kg/m²; doença cardiovascular, distúrbios neurológicos, doença reumática, doença psiquiátrica ou câncer; condição que inviabilize assinar o termo de consentimento; participação em outro ensaio clínico
Intervenções	Intervenção 1: 3 injeções intra-articular de plasma rico em plaquetas e exercícios Intervenção 2: programa supervisionado de exercícios Intervenção 3: 3 injeções intra-articular de plasma rico em plaquetas
Desfechos	Desfechos primários: EVA de dor; WOMAC; teste de deambulação rápida (40m); teste de subir 10 degraus de escada Desfechos secundários: amplitude de movimento; qualidade de vida (sf-36); satisfação global do paciente Tempo de mensuração dos desfechos: 6 semanas e 3 meses
Data de início	Identificação: NCT04697667 Data do registro: 3 de janeiro de 2021 Última atualização: 4 de fevereiro de 2021 Primeiro recrutamento: 31 de janeiro de 2021 Status: recrutando
Informações de contato	Nome: Derya Celik Endereço: não reportado Telefone: +90212 866 38 37 ext 43203

E-mail: d.celik@iuc.edu.tr

Afiliação: Istanbul University-Cerrahpasa

NCT03656575

Título	Reduction of Pro-Inflammatory Synovial Fluid Biomarkers in Osteoarthritis of the Knee With Alpha-2 Macroglobulin: A Randomized Controlled Trial
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego (participante e avaliador)
Participantes	Localidade: Estados Unidos Tamanho da amostra: 75 Critérios de inclusão: Kellgren-Laerence 2 e 3 Critérios de exclusão: doença incapacitante (Alzheimer, demência, etc); < 18 anos; > 90 anos; Artropatia inflamatória
Intervenções	Intervenção 1: injeção intra-articular de alpha-2-macroglobulina Intervenção 2: injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas Intervenção 3: injeção intra-articular de corticosteroide
Desfechos	Desfechos primários: níveis de biomarcadores no líquido sinovial Desfechos secundários: não reportado Tempo de mensuração dos desfechos: não reportado
Data de início	Identificação: NCT03656575 Data do registro: 29 de agosto de 2018 Última atualização: 29 de maio de 2020 Primeiro recrutamento: 1 de novembro de 2017 Status: completo
Informações de contato	Nome: Laith Jazrawi Endereço: New York, New York, United States, 10016 Telefone: não reportado E-mail: não reportado Afiliação: New York University School of Medicine

NCT02135367

Título	Platelet-rich Plasma (PRP) vs Viscosupplementation for the Treatment of Early Knee Articular Degenerative Pathology: a Randomized Double-blind Controlled Trial
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego (participante e avaliador)
Participantes	Localidade: Itália Tamanho da amostra: 185 Critérios de inclusão: idade entre 18-55 anos; pacientes afetados com doença degenerativa articular no joelho com história de dor ou edema por ao menos 4 meses; Kellgren-Lawrence 0-2 Critérios de exclusão: > 55 anos; Kellgren-Lawrence > 2; desvio do eixo > 5 graus de varo ou valgo; desordem sistêmica como diabetes, artrite reumatóide, doença hematológica; doença cardiovascular grave; infecção; imunodepressão; em uso de anticoagulante; AINES nos últimos 5 dias antes da retirada de sangue; injeção intra-articular prévia nos últimos 6 meses; cirurgia prévia no joelho nos últimos 12 meses antes da doação do sangue; Hb < 11 g/dl e plaquetas < 1500.000
Intervenções	Intervenção 1: 3 injeções intra-articular de plasma rico em plaquetas com intervalo semanal Intervenção 2: 3 injeções intra-articular de ácido hialurônico (Hyalubrix) com intervalo semanal
Desfechos	Desfechos primários: IKDC Desfechos secundários: EVA de dor; KOOS; IKDC; Tegner; eventos adversos Tempo de mensuração dos desfechos: 2, 6 e 12 meses
Data de início	Identificação: NCT02135367 Data do registro: 7 de maio de 2014 Última atualização: 8 de agosto de 2018 Primeiro recrutamento: janeiro de 2013 Status: completo
Informações de contato	Nome: Alessandro Di Martino Endereço: Bologna, Emilia Romagna, Italy, 40136 Telefone: não reportado E-mail: não reportado

Afiliação: Istituto Ortopedico Rizzoli

Apêndice 11. Ensaio clínicos randomizados em andamento
(<https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx>)

JPRN-jRCTb020200036

Título	Combination of hyaluronic acid and platelet-rich plasma injection therapy for knee osteoarthritis (double blinded randomized controlled trial) - HA and PRP injection for knee OA
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego
Participantes	Localidade: Japão Tamanho da amostra: 90 Critérios de inclusão: consentimento prévio por escrito informado; diagnosticado com osteoartrite do joelho; idade de 20 a 80 anos; Kellgren-Lawrence grau 2 ou 3; possibilidade de fazer ressonância magnética para exclusão de outras doenças antes do tratamento; necessita de tratamento unilateral do joelho com EVA de dor no joelho do estudo mais de 40 e no outro menor de 40; capacidade de participar de todas as consultas de acompanhamento (considerando a pandemia Covid-19, a visita de acompanhamento é substituível pela consultoria telefônica); boa condição geral Critérios de exclusão: coagulopatia (plaquetas < 150.000); anemia (Hb inferior a 9,0g/dl); infecção sistêmica; ingestão de drogas anticoagantes ou anti-plaquetárias; ingestão de AINEs dentro de 2 semanas; uso de injeção de ácido hialurônico no joelho dentro de 1 mês; tratamento com corticosteroides dentro de 3 meses; injeção de PRP no joelho dentro de 1 ano; histórico passado de cirurgia no joelho dentro de 1 ano; aqueles que são julgados como inaptos por médicos que realizam a medicina regenerativa por qualquer motivo
Intervenções	Intervenção 1: 2,5mL de ácido hialurônico e 4mL de solução salina Intervenção 2: 4mL de PRP e 2,5mL de solução salina Intervenção 3: 4mL de PRP e 2,5mL de ácido hialurônico
Desfechos	Desfechos primários: KOOS Desfechos secundários: derrame articular, EVA de dor, EQ-5D, achados inflamatórios, citocina inflamatória de fluido articular coletado antes da injeção Tempo de mensuração dos desfechos: não reportado
Data de início	Identificação: JPRN-jRCTb020200036 Data do registro: 25 de dezembro de 2020

Última atualização: 22 de fevereiro de 2021

Primeiro recrutamento: 12 de fevereiro de 2021

Status: recrutando

Informações de contato **Nome:** Kohei Iio

Endereço: 5 Zaifu-cho, Hirosaki City, Aomori 036-8562 Aomori Japan

Telefone: +81-172-39-5083

E-mail: k_110@hirosaki-u.ac.jp

Afiliação: Hirosaki University Graduate School of Medicine

ChiCTR2000038635

Título Clinical Efficacy of Platelet rich plasma and conventional drug injection in the treatment of early osteoarthritis of the knee

Métodos **Desenho do estudo:** ensaio clínico randomizado

Sequência de randomização: não reportado

Alocação: não reportado

Ocultamento: não reportado

Participantes **Localidade:** China

Tamanho da amostra: 70

CrITÉRIOS de inclusão: Atende aos critérios diagnósticos para osteoartrite (Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis, 2018 edition, Joint Surgery Group, Osteoscience Branch, Chinese Medical Association); Kellgren-Lawrence grau 2-4; entre 40 e 75 anos; IMC < 30; osteoartrite do joelho não tem sido tratada de forma alguma nos últimos 3 meses; disposição em cooperar com o estudo, e assinar o consentimento informado.

CrITÉRIOS de exclusão: artropatia autoimune; pacientes com dor no estágio agudo da osteoartrite do joelho; pacientes com tendência de sangramento ou disfunção de coagulação; tratamento de infecção, cirurgia e radiação do joelho dentro de três meses; corticosteroide injetado ou hialuronato de sódio dentro de 3 meses; infecção da pele na área de injeção; gestantes ou lactante; Kellgren-Lawrence < 4; sofrendo de falência severa de órgãos, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares graves, doenças sanguíneas e doenças infecciosas; participando de outros clínicos influenciando esse estudo

Intervenções **Intervenção 1:** 4 injeções intra-articulares de PRP com intervalo semanal entre elas

Intervenção 2: 4 injeções intra-articulares de ácido hialurônico com intervalo semanal entre elas

Desfechos	Desfechos primários: EVA de dor; WOMAC Desfechos secundários: interleucina-6; escore de atividades diárias; VHS; PCR; radiografias Tempo de mensuração dos desfechos: não reportado
Data de início	Identificação: ChiCTR2000038635 Data do registro: 26 de setembro de 2020 Última atualização: 07 de dezembro de 2020 Primeiro recrutamento: 01 de outubro de 2020 Status: recrutando
Informações de contato	Nome: Lin Ruizhu Endereço: 804 Shengli Street South, Xingqing District, Yinchuan, Ningxia Hui Autonomous Region, China Telefone: +86 13519217785 E-mail: linruizhu05@126.com Afiliação: General Hospital of Ningxia Medical University
ChiCTR2000034786	
Título	Platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blinded, controlled trial
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: não reportado
Participantes	Localidade: China Tamanho da amostra: 16 Crítérios de inclusão: paciente com osteoartrite do joelho Crítérios de exclusão: pacientes com menos de 18 anos e mais de 70 anos; histórico de operações no joelho; histórico de injeções intra-articular do joelho ou AINEs oral nos últimos 6 meses; não podendo receber avaliação pré-tratamento e acompanhamento pós-tratamento; pacientes com doenças sanguíneas
Intervenções	Intervenção 1: plasma rico em plaquetas Intervenção 2: ácido hialurônico
Desfechos	Desfechos primários: EVA de dor Desfechos secundários: não reportado

	Tempo de mensuração dos desfechos: não reportado
Data de início	Identificação: ChiCTR2000034786 Data do registro: 19 de julho de 2020 Última atualização: 20 de julho de 2020 Primeiro recrutamento: 01 de janeiro de 2019 Status: recrutamento completo
Informações de contato	Nome: He Hongchen Endereço: 363 Furong Avenue, Wenjing District, Chengdu, Sichuan, China Telefone: +86 15680670929 E-mail: h0794062@scu.edu.cn Afiliação: West China Hospital, Sichuan University

JPRN-jRCTb032190218

Título	Intra-articular injections of platelet-rich plasma for the treatment of osteoarthritis of the knee
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego
Participantes	Localidade: Japão Tamanho da amostra: 30 Crítérios de inclusão: pacientes que atendem aos critérios diagnósticos para osteoartrite do joelho; homem e mulher entre 20 e 80 anos no momento do consentimento informado; histórico de dor crônica (por pelo menos 3 meses) nas articulações do joelho mais de 35 em escala analógica visual de 0 a 100; osteoartrite radiograficamente documentada 1-3 do joelho de acordo com a escala de classificação radiográfica Kellgren-Lawrence; com derrame articular ou lesão de medula óssea ou sinovite; necessidade de infiltração unilateral no joelho; possibilidade de observação durante o período de seguimento de 24 semanas Crítérios de exclusão: IMC < 18,5; IMC > 30; sofre de doença poliarticular; valgo ou varo maior de 10 graus; artroscopia do joelho dentro de 6 meses; infiltração intra-articular de corticosteroide ou ácido hialurônico no último mês; histórico passado de doenças infecciosas; doença de pele no joelho; doença autoimune sistêmica; anemia com hemoglobina abaixo de 9,0 g/dl; distúrbios sanguíneos; tratamento com anticoagulantes (Aspirina, Varfarina); ter sido submetido a tratamento com corticosteroides durante 3 meses antes da

	inclusão neste estudo; tratamento com AINEs durante 2 semanas antes de sua inclusão neste estudo; pacientes que tiveram malignidade durante 5 anos antes da inclusão neste estudo; pacientes que não podem ter consentimento informado; pacientes que o médico determinou que não é adequado para este estudo clínico
Intervenções	Intervenção 1: 3 injeções intra-articulares de plasma rico em plaquetas com intervalo semanal Intervenção 2: placebo
Desfechos	Desfechos primários: WOMAC Desfechos secundários: EVA de dor; escore de osteoartrite do joelho avaliado na ressonância magnética Tempo de mensuração dos desfechos: 24 semanas
Data de início	Identificação: JPRN-JRCTb032190218 Data do registro: 19 de fevereiro de 2020 Última atualização: 25 de janeiro de 2021 Primeiro recrutamento: 01 de novembro de 2018 Status: recrutando
Informações de contato	Nome: Masashi Yamazaki Endereço: 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575 Ibaraki Japan Telefone: +81-29-853-3219 E-mail: masashiy@md.tsukuba.ac.jp Afiliação: University of Tsukuba, Faculty of Medicine

ChiCTR2000029276

Título	Ultrasound-guided intra-articular injection of platelet rich plasma versus intra-articular injection of sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind study
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: não reportado
Participantes	Localidade: China Tamanho da amostra: 150 Crítérios de inclusão: 50 a 70 anos com osteoartrite do joelho com base em critérios do Colégio Americano de Reumatologia

	que se queixaram de sintomas relevantes por pelo menos 6 meses. O diagnóstico e a classificação da OA foram feitos após a obtenção de radiografia do joelho em suporte de peso anteroposterior e lateral Crítérios de exclusão: artrite piogênica do joelho; trauma recente grave no joelho; doença do quadril ou tornozelo; reumatismo e artrite reumatoide; doenças hematológicas, como hemofilia, disfunção plaquetária; doenças cardiovasculares graves, doença do sistema imunológico; hemoglobina inferior a 12g/dL ou contagem de plaquetas inferior a 150.000/uL; uso de drogas anticoagulantes ou antiplaquetárias dentro de 10 dias antes da injeção; uso de hormônio dentro de 2 semanas antes da injeção; uso de injeção de hialuronato de sódio, terapia plasmática rica em hormônios ou plaquetas na cavidade articular do joelho no ano anterior; alérgico aos medicamentos utilizados no estudo
Intervenções	Intervenção 1: injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas Intervenção 2: injeção intra-articular de ácido hialurônico
Desfechos	Desfechos primários: WOMAC Desfechos secundários: FSE T2WI; EVA de dor; Qualidade de vida Tempo de mensuração dos desfechos: não reportado
Data de início	Identificação: ChiCTR2000029276 Data do registro: 19 de janeiro de 2020 Última atualização: 03 de fevereiro de 2020 Primeiro recrutamento: 01 de abril de 2019 Status: recrutando
Informações de contato	Nome: Li Xiao Endereço: 107 Yanjiang Road West, Guangzhou, Guangdong, China Telefone: +86 15999951829 E-mail: 1251149836@qq.com Afiliação: Dept. of Rehabilitation Sciences, Sun Yat-Sen Memorial Hospital
ChiCTR1900025005	
Título	Platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blinded, controlled trial
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado

	Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego
Participantes	Localidade: China Tamanho da amostra: 120 Crítérios de inclusão: pacientes com osteoartrite do joelho Crítérios de exclusão: < 18 anos; história de cirurgias no joelho; história de injeção intra-articular no joelho ou AINE oral nos últimos 6 meses; incapaz de receber avaliação pré-tratamento e seguimento pós-tratamento; pacientes com distúrbios sanguíneos
Intervenções	Intervenção 1: plasma rico em plaquetas Intervenção 2: ácido hialurônico Intervenção 3: solução salina
Desfechos	Desfechos primários: WOMAC Desfechos secundários: não reportado Tempo de mensuração dos desfechos: não reportado
Data de início	Identificação: ChiCTR1900025005 Data do registro: 07 de agosto de 2019 Última atualização: 27 de agosto de 2019 Primeiro recrutamento: 15 de agosto de 2019 Status: Recrutando
Informações de contato	Nome: Liu Yan Endereço: 363 Furong Avenue, Wenjing District, Chengdu, Sichuan Telefone: +86 18190030357 E-mail: 123315971@qq.com Afiliação: West China Hospital, Sichuan University

RBR-7qjcdd

Título	Randomized, controlled, open and parallel trial to evaluate the efficiency and safety of intra-articular infiltration of Autologous Bone Marrow Concentrate (BMC) or Mesenchymal Stem Cell (MSC) associated with Platelet Rich Plasma (PRP) in patients with primary knee osteoarthritis
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado

	Alocação: não reportado Ocultamento: aberto
Participantes	Localidade: Brazil Tamanho da amostra: não reportado Crítérios de inclusão: adultos entre 49 e 75 anos; diagnóstico clínico e radiográfico de osteoartrite primária leve a moderada (2 e 3) baseado nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia e Kellgren-Lawrence; história de edema, dor e rigidez no joelho, com alteração da marcha e perda de movimento devido processo degenerativo; disponibilidade de seguimento durante período do estudo; consentimento informado para participar do estudo Crítérios de exclusão: IMC maior que 35; outras doenças articulares ou trauma articular; doença autoimune ou ter usado drogas consideradas modificadoras da doença ou injeção intra-articular nos últimos 6 meses; evidência de osteoartrite secundária ou com história de outras doenças articulares no joelho do estudo, tais como fraturas, câncer, doença hematológica, doença autoimune, reumatológica ou doença neurológica; história de doença aguda ou crônica contagiosas, incluindo hepatite B; história de desordem óssea ou cartilaginosa; diagnóstico de diabetes tipo I ou II sem controle; diagnóstico de artrose no quadril diagnosticada por alterações no exame físico ou alterações radiográficas no quadril ipsilateral ou contralateral; evidência de infecção ativa ou história de infecção na articulação a ser infiltrada; qualquer doença que afeta o membro inferior contralateral, como consequência da osteoartrite do joelho; desvio do eixo em varo de 10 graus ou valgo de 15 graus ou discrepância maior que 2,5 cm diagnosticada por radiografia panorâmica dos membros inferiores; comorbidade que o médico considera como uma contraindicação para infiltração de células mesenquimais autólogas; contraindicação à aspiração óssea (coagulopatia grave, infecção da pele na área da crista ilíaca); tratamento crônico com anticoagulante ou imunossupressão, exceto AAS 100mg; uso de corticosteroide sistêmico nos últimos 3 meses; uso de AINEs nos últimos 15 dias; cirurgia prévia no joelho afetado ou cirurgia no membro inferior nos últimos 12 meses; disfunção hepática ou renal; hipersensibilidade a qualquer produto em investigação no estudo; outras condições clínicas que podem, de acordo com critérios médicos, desencorajar a participação no estudo; gestação ou que não usa método contraceptivo; desenvolvimento de condições clínicas que comprometam a resposta ao questionário e que pode influenciar no resultado do estudo
Intervenções	Intervenção 1: ácido hialurônico Intervenção 2: plasma rico em plaquetas Intervenção 3: plasma rico em plaquetas mais células mesenquimais Intervenção 4: plasma rico em plaquetas mais concentrado de aspirado medular
Desfechos	Desfechos primários: dor; rigidez e nível de atividade física

	Desfechos secundários: eventos adversos Tempo de mensuração dos desfechos: não reportado
Data de início	Identificação: RBR-7qjcdd Data do registro: 07 de junho de 2019 Última atualização: 23 de fevereiro de 2021 Primeiro recrutamento: 18 de janeiro de 2019 Status: recrutando
Informações de contato	Nome: Daniel Oksman Endereço: Rua da Figueira, 831 03102-010 São Paulo Brazil Telefone: +5511996997999 E-mail: dr.daniel.oksman@sanctamaggiore.com.br Afiliação: Prevent Senior Private Operadora de Saúde LTDA
ISRCTN72048925	
Título	Platelet rich plasma versus hyaluronic acid injections and conventional physical therapy in management of knee osteoarthritis
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: simples-cego
Participantes	Localidade: Emirados Árabes Unidos Tamanho da amostra: 60 Critérios de inclusão: história de dor crônica (pelo menos 4 meses) ou edema do joelho; achados radiográficos de degeneração leve ou moderada da cartilagem na articulação do joelho Kellgren-Lawrence 1-3 Critérios de exclusão: idade > 80 anos; doença reumática (artrite reumatóide, artrite psoriásica; espondiloartrite soronegativa); doenças hematológicas (coagulopatias); doença sistêmica grave (renal, hepática, cardíaca, infecções, endocrinopatias, malignidades); pacientes em uso de anticoagulantes; uso de AINEs dentro de 5 dias antes do procedimento; grau 4 de osteoartrite; história de cirurgia no joelho ou trauma recente; injeção intra-articular prévia com corticosteroides, ácido hialurônico e/ou plasma rico em plaquetas; Hb < 11g/dl e/ou plaquetas < 1500.000/mm3
Intervenções	Intervenção 1: plasma rico em plaquetas Intervenção 2: ácido hialurônico

	Intervenção 3: programa de exercício
Desfechos	Desfechos primários: EVA de dor Desfechos secundários: amplitude de movimento do joelho e avaliação do edema; WOMAC; SF-36; consumo de AINES; satisfação do paciente Tempo de mensuração dos desfechos: 6 meses
Data de início	Identificação: ISRCTN72048925 Data do registro: 22 de abril de 2019 Última atualização: 6 de janeiro de 2020 Primeiro recrutamento: 20 de março de 2016 Status: completo
Informações de contato	Nome: Sahar Khalil Endereço: Dubai Hospital- Diera- Al-Baraha area 7272 Dubai United Arab Emirates Telefone: +971 (0)557557453 E-mail: sskhalil@dha.gov.ae Afiliação: não reportado

JPRN-UMIN000034517

Título	Intra-articular platelet-rich plasma injections for the patients with osteoarthritis of the knee in the Japanese population: A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego
Participantes	Localidade: Japão Tamanho da amostra: 30 Critérios de inclusão: não reportado Critérios de exclusão: IMC < 18,5; IMC > 25; sofrendo de poliartralgia; varo ou valgo maior que 10 graus na radiografia; artroscopia prévia do joelho dentro de 6 meses; ácido hialurônico ou infiltração de corticosteroide dentro de um mês; história de doença infecciosa; doença de pele no joelho; imunocomprometido; doença autoimune sistêmica; Hb < 9 g/dl; distúrbio sanguíneo; tratamento com anticoagulantes (aspirina, warfarina); submetido a tratamento com corticosteroide durante 3 meses antes da inclusão no estudo; tratamento com AINES

	durante 2 semanas antes de sua inclusão no estudo; câncer durante 5 anos antes da inclusão no estudo; sem consentimento informado; pacientes que o recrutador determinou que não era viável ao estudo
Intervenções	Intervenção 1: plasma rico em plaquetas Intervenção 2: solução salina
Desfechos	Desfechos primários: WOMAC Desfechos secundários: EVA de dor; MOAKS Tempo de mensuração dos desfechos: 24 semanas
Data de início	Identificação: JPRN-UMIN000034517 Data do registro: 01 de novembro de 2018 Última atualização: 5 de novembro de 2019 Primeiro recrutamento: 01 de novembro de 2018 Status: Recrutando
Informações de contato	Nome: Masashi Yamazaki Endereço: 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki Japan Telefone: 029-853-3219 E-mail: masashiy@md.tsukuba.ac.jp Afiliação: University of Tsukuba Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine

ChiCTR1800017946

Título	Leucocyte-reduced platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blinded, controlled trial
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego
Participantes	Localidade: China Tamanho da amostra: 180 Critérios de inclusão: pacientes com osteoartrite do joelho Critérios de exclusão: idade < 18 anos; história de cirurgia no joelho; história de injeção intra-articular no joelho ou uso de AINEs oral nos últimos 6 meses; incapaz de receber avaliação pré-tratamento e seguimento pós-tratamento
Intervenções	Intervenção 1: plasma rico em plaquetas pobre em leucócitos Intervenção 2: plasma rico em plaquetas e leucócitos

	Intervenção 3: ácido hialurônico
Desfechos	Desfechos primários: WOMAC Desfechos secundários: não reportado Tempo de mensuração dos desfechos: não reportado
Data de início	Identificação: ChiCTR1800017946 Data do registro: 24 de agosto de 2018 Última atualização: 27 de agosto de 2018 Primeiro recrutamento: 01 de maio de 2019 Status: pendente
Informações de contato	Nome: Xie Xuetao Endereço: 600 Yishan Road, Xuhui District, Shanghai, China Telefone: +86 18930170231 E-mail: xuetaoxie@163.com Afiliação: Shanghai Sixth People's Hospital

ACTRN12617001162303

Título	Randomized controlled trial assessing the effectiveness of platelet rich plasma (PRP) injections on symptomatic early osteoarthritis of the knee
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: simples-cego
Participantes	Localidade: Austrália Tamanho da amostra: 97 Critérios de inclusão: pacientes com osteoartrite do joelho (0-2) e pelo menos 4 meses de dor ou edema com evidência radiográfica de osteoartrite tíbio-femoral Critérios de exclusão: cirurgia prévia no joelho; desordem sistêmica (doença reumatológica, doença cardiovascular grave, doença hematológica e infecção); uso de anticoagulantes; Kellgren-Lawrence 3-4; > 18 anos
Intervenções	Intervenção 1: 3 injeções de placebo (solução salina) Intervenção 2: 1 injeção de plasma rico em plaquetas e 2 de solução salina Intervenção 3: 3 injeções de plasma rico em plaquetas

Desfechos	Desfechos primários: EQ-5D; KOOS Desfechos secundários: satisfação do paciente; EVA de dor Tempo de mensuração dos desfechos: 12 meses
Data de início	Identificação: ACTRN12617001162303 Data do registro: 08 de agosto de 2017 Última atualização: 20 de julho de 2020 Primeiro recrutamento: 01 de setembro de 2017 Status: completo
Informações de contato	Nome: Jonathan Mulford Endereço: 170 St John Street Launceston Tasmania Launceston General Hospital, Charles Street, Launceston Tasmania 7250 Australia Telefone: +61 3 63347332 E-mail: tamarvalleyortho@gmail.com Afiliação: não reportado

ACTRN12617000853347

Título	platelet-rich plasma as a symptom- and disease-modifying treatment for knee osteoarthritis - the RESTORE trial
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego
Participantes	Localidade: Austrália Tamanho da amostra: 288 Critérios de inclusão: idade ≥ 50 ; dor no joelho na maioria dos dias no último mês; osteófitos tibiofemorais na radiografia; mínimo de 4 na escala de dor 11-pontos na última semana Critérios de exclusão: Kellgren-Lawrence 1 ou 4; doença tibiofemoral lateral predominante; injeção de ácido hialurônico nos últimos 6 meses, injeção de corticosteroide nos últimos 3 meses ou produto autólogo; cirurgia no joelho nos últimos 12 meses; doença articular inflamatória ou sistêmica; história de artropatia neuropática ou por cristais; artroplastia ou osteotomia; provável cirurgia nos próximos 12 meses; condição muscular ou neurológica ou articular afetando a função do membro inferior; fobia de agulha; imunossupressão ou processo infeccioso agudo; câncer ou outra lesão tumoral; desordem sanguínea ou em uso de anticoagulante; presença de edema; plaquetas $\geq 150.000/\text{mm}^3$; gestação ou contraindicação a ressonância

	magnética; incapaz de descontinuar o AINE ou outro analgésico, com exceção de paracetamol para alívio da dor; IMC > 40kg/m ² ; incapaz de entender o inglês escrito ou falado
Intervenções	Intervenção 1: plasma rico em plaquetas Intervenção 2: solução salina
Desfechos	Desfechos primários: volume de cartilagem do compartimento medial da tíbia mensurado na ressonância magnética Desfechos secundários: lesões medulares ósseas mensuradas na ressonância magnética; KOOS; MOAKS; Escala de atividade física para pacientes idosos; qualidade de vida Tempo de mensuração dos desfechos: 12 meses
Data de início	Identificação: ACTRN12617000853347 Data do registro: 09 de junho de 2017 Última atualização: 10 de dezembro de 2019 Primeiro recrutamento: 09 de agosto de 2017 Status: ativo, não recrutando
Informações de contato	Nome: Ben Metcalf Endereço: Centre for Health, Exercise & Sports Medicine Department of Physiotherapy School of Health Sciences University of Melbourne, Vic, 3010 Australia Telefone: +61383448127 E-mail: b.metcalf@unimelb.edu.au Afiliação: não reportado

IRCT2016030626922N1

Título	Short-term efficacy of intra-articular injection, PRP (platelet rich plasma) compared with placebo in patients with osteoarthritis of the knee
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego
Participantes	Localidade: Irã Tamanho da amostra: 30 Crítérios de inclusão: pacientes com 30-70 anos com osteoartrite do joelho pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia e gravidade 2-3

	Crítérios de exclusão: osteoartrite secundária à doença inflamatória; gravidade 1 e 4; últimos 3 meses tendo realizado injeção intra-articular no joelho ou artroscopia o último ano; deformidade grave no joelho maior que 5 graus; infecção articular, tumor ou Artropatia por cristais ou derrame articular; uso de anticoagulante; Hb < 10; plaquetas < 150.000; gestante; > 70 anos; uso de AINEs nas últimas 48 horas; doença sistêmica; doença cardíaca isquêmica; diabetes e hepatite
Intervenções	Intervenção 1: plasma rico em plaquetas Intervenção 2: solução salina
Desfechos	Desfechos primários: WOMAC; EVA de dor Desfechos secundários: não reportado Tempo de mensuração dos desfechos: 6 semanas
Data de início	Identificação: IRCT2016030626922N1 Data do registro: 08 de abril de 2016 Última atualização: 22 de fevereiro de 2018 Primeiro recrutamento: 23 de setembro de 2015 Status: completo
Informações de contato	Nome: Dr. A. Sadeghi Endereço: Zanjan university of medical sciences Zanjan Iran (Islamic Republic of) Telefone: +243 30 23236 E-mail: Sadeghialireza@yahoo.com Afiliação: Zanjan university of medical sciences

JPRN-UMIN000016585

Título	The Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: a double-blind randomized trial
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego
Participantes	Localidade: Japão Tamanho da amostra: 80 Crítérios de inclusão: dor crônica no joelho e Kellgren-Lawrence graus 1-4; consentimento informado; EVA maior que 30 mm; sem uso de AINEs ou corticosteroide nos últimos 3 meses

	Critérios de exclusão: doença inflamatória ou sistêmica; doença hematológica; infecções; câncer; tratamento cirúrgico dentro de 6 meses; tratamento intra-articular dentro de 3 meses; gestação; abuso de drogas; dificuldade de compreensão ou leitura ou escrita; impedimento em responder o questionário; saúde geral pobre a ser julgado pelo médico cirurgião
Intervenções	Intervenção 1: plasma rico em plaquetas Intervenção 2: plasma pobre em plaquetas
Desfechos	Desfechos primários: mensuração da osteoartrite do joelho para japoneses Desfechos secundários: WOMAC; EVA de dor; KOOS; eventos adversos Tempo de mensuração dos desfechos: não reportado
Data de início	Identificação: JPRN-UMIN000016585 Data do registro: 01 de março de 2015 Última atualização: 2 de abril de 2019 Primeiro recrutamento: 01 de março de 2015 Status: recrutando
Informações de contato	Nome: Yoshitomo Saita Endereço: 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan Telefone: 03-3813-3111 E-mail: ysaita@juntendo.ac.jp Afiliação: Juntendo University Orthopaedics

IRCT2015010112823N2

Título	Effect of the Platelet-Rich Plasma (PRP) injection in primary manifestations of knee osteoarthritis
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: duplo-cego
Participantes	Localidade: Irã Tamanho da amostra: 60 Critérios de inclusão: idade entre 40-60 anos; dor crônica no joelho por pelo menos 12 meses; Kellgren-Lawrence graus 1-2 Critérios de exclusão: trombocitopenia; uso de anticoagulantes durante as últimas 2 semanas; em uso de drogas imunossupressoras, AINEs ou corticosteroide; doença

	renal ou hepática; leucemia e linfoma; história de câncer; doença cardiovascular grave incluindo doença cardíaca congestiva, infarto do miocárdio ou arritmia cardíaca; artrite bacteriana nos últimos 6 meses; injeção intra-articular de corticosteroide ou ácido hialurônico durante os últimos 6 meses; uso de cigarros e tabaco; febre e infecção sistêmica e infecção no local da injeção
Intervenções	Intervenção 1: plasma rico em plaquetas Intervenção 2: pseudoinjeção
Desfechos	Desfechos primários: dor mensurado por IKDC, EQ-VAS e escore de Tegner Desfechos secundários: função mensurado por IKDC, EQ-VAS e Tegner Tempo de mensuração dos desfechos: 6 meses
Data de início	Identificação: IRCT2015010112823N2 Data do registro: 19 de janeiro de 2015 Última atualização: 22 de fevereiro de 2018 Primeiro recrutamento: 22 de dezembro de 2014 Status: completo
Informações de contato	Nome: Dr. Jamileh Moghimi Endereço: Basidj Boulevard Semnan, Iran Telefone: +98 23 3345 1336 E-mail: moghimi_jam@yahoo.com Afiliação: Semnan University of Medical Sciences

ChiCTR-TRC-14004351

Título	Efficacy of ultrasound-guided intra-articular injections of platelet-rich plasma for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: não reportado
Participantes	Localidade: China Tamanho da amostra: 150 Critérios de inclusão: idade entre 40-75 anos; dor crônica ou edema por mais de 6 meses; radiografia ou ressonância magnética sugestiva de degeneração articular; Kellgren-Lawrence graus 0-2

	Crítérios de exclusão: diabetes, doenças sanguíneas, doença cardiovascular grave, infecções, história de úlcera recorrente e história de sangramento; em uso de anticoagulantes e imunossupressores dentro de 3 meses; Hb < 11g/dl e plaquetas < 150.000/L; gestação ou lactante; alergia ao celecoxibe ou ácido hialurônico; pacientes com úlcera péptica ou sangramento
Intervenções	Intervenção 1: celecoxibe Intervenção 2: ácido hialurônico Intervenção 3: plasma rico em plaquetas
Desfechos	Desfechos primários: ressonância magnética Desfechos secundários: não reportado Tempo de mensuração dos desfechos: não reportado
Data de início	Identificação: ChiCTR-TRC-14004351 Data do registro: 09 de março de 2014 Última atualização: 18 de abril de 2017 Primeiro recrutamento: 16 de janeiro de 2014 Status: recrutando
Informações de contato	Nome: Lv Shuaijie Endereço: 54 Youdian Road, Hangzhou, Zhejiang, China Telefone: +86 13656670181 E-mail: lvshuaijie@hotmail.com Afiliação: First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University

IRCT2014020413442N6

Título	Assessment of platelet rich plasma injection in clinical outcome and MRI findings in patients with knee osteoarthritis
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: simples-cego
Participantes	Localidade: Irã Tamanho da amostra: 40 Crítérios de inclusão: artralgia por 3 meses; Kellgren-Lawrence graus 1-4 Crítérios de exclusão: doenças sistêmicas tais como diabetes e desordens do colágeno; história ou presença de câncer; qualquer infecção ou ferida no joelho; presença de desordens

	imunossupressoras ou autoimunes e desordens de plaquetas; tratamento com anticoagulantes 10 dias antes da injeção; uso de AINEs por 2 dias antes da injeção; história de injeção de corticosteroide no joelho 3 semanas antes ou uso de corticosteroide sistêmico 2 semanas antes da injeção de plasma rico em plaquetas; Hb < 12 g/dl; plaquetas < 150.000/mm³; história recente de trauma grave no joelho; idade menor que 45 anos ou maior que 75; história de choque vasovagal; gestação; lactante; geno varo ou valgo maior que 20 graus; contraindicações à ressonância magnética incluindo cliques de aneurismas, marcapasso ou dispositivos metálicos e claustrofobia
Intervenções	Intervenção 1: plasma rico em plaquetas Intervenção 2: exercícios
Desfechos	Desfechos primários: edema medular óssea; WOMAC; EVA de dor Desfechos secundários: não reportado Tempo de mensuração dos desfechos: 6 meses
Data de início	Identificação: IRCT2014020413442N6 Data do registro: 26 de fevereiro de 2014 Última atualização: 22 de fevereiro de 2018 Primeiro recrutamento: 31 de março de 2013 Status: completo
Informações de contato	Nome: Seyed Ahmad Raeissadat Endereço: Shahid Modarres Hospital, Kaj square, Saadat Abad Street, Tehran, Iran Telefone: +98 21 2207 4090 E-mail: a_raeissadat@sbmu.ac.ir Afiliação: Shahid Modarres Hospital
IRCT201301167274N6	
Título	Platelet-rich plasma injection plus oral celecoxib vs saline injection plus oral celecoxib to treat knee osteoarthritis: a randomized single-blind clinical trial
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: simples-cego
Participantes	Localidade: Irã

	Tamanho da amostra: 60 Critérios de inclusão: idade entre 40-65 anos; pacientes com história de dor crônica (últimos 6 meses) no joelho e Kellgren-Lawrence 2 e 3 na radiografia; sem injeção intra-articular nos últimos 3 meses; sem história de trauma prévio no joelho ou cirurgia Critérios de exclusão: visitas irregulares no seguimento; em uso de AINEs durante o estudo; desordem sistêmica tais como diabetes, artrite reumatóide, doenças hematológicas (coagulopatia), doença cardiovascular grave, infecção, gestação, osteoartrite secundária; pacientes em terapia com anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários; uso de AINEs na semana antes da doença de sangue e pacientes com Hb < 11 g/dl e plaquetas < 150.000/mm³
Intervenções	Intervenção 1: plasma rico em plaquetas Intervenção 2: celecoxibe
Desfechos	Desfechos primários: EVA de dor Desfechos secundários: KOOS Tempo de mensuração dos desfechos: 6 meses
Data de início	Identificação: IRCT201301167274N6 Data do registro: 16 de fevereiro de 2013 Última atualização: 22 de fevereiro de 2018 Primeiro recrutamento: 04 de junho de 2012 Status: completo
Informações de contato	Nome: Mohsen Mardani Kivi Endereço: Orthopedic Department, Poursina Hospital, Parastar Avenue, Rasht, Iran Telefone: +98 13 1321 1470 E-mail: dr_mohsen_mardani@yahoo.com Afiliação: Guilan University of Medical Sciences

IRCT201110117770N1

Título	Comparison of functional improvement and quality of life in knee osteoarthritis after treatment of PRP (platelet rich plasma) and exercise: a randomized controlled trial
Métodos	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado Sequência de randomização: não reportado Alocação: não reportado Ocultamento: aberto

Participantes	Localidade: Irã Tamanho da amostra: 66 Critérios de inclusão: dor crônica no joelho (últimos 3 meses) ou edema no joelho e imagens evidenciando alteração degenerativa da articulação de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia Critérios de exclusão: desordem sistêmica tais como diabetes, artrite reumatóide, desvio do eixo (varo ou valgo de 20 graus); coagulopatia; doença cardiovascular grave; infecções; imunossupressão; pacientes em terapia com anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários; uso de AINEs 2 dias antes de retirar o sangue; Hb < 12 g/dl e plaquetas < 150.000/mm³; gestação; amamentação; choque vasovagal; trauma grave; injeção de corticosteroide até duas semanas antes
Intervenções	Intervenção 1: plasma rico em plaquetas Intervenção 2: programa de exercícios
Desfechos	Desfechos primários: WOMAC; SF-36 Desfechos secundários: não reportado Tempo de mensuração dos desfechos: 6 meses
Data de início	Identificação: IRCT201110117770N1 Data do registro: 18 de janeiro de 2013 Última atualização: 22 de fevereiro de 2018 Primeiro recrutamento: 20 de fevereiro de 2012 Status: completo
Informações de contato	Nome: Marzieh Babaee Endereço: Physical medicine and Rehabilitation department, Shohadaye Tajrish Hospital, Tajrish, Tehran, Iran Telefone: +98 21 2273 1112 E-mail: rambabaee@yahoo.com Afiliação: Physical medicine and Rehabilitation department