Revista Brasileira de Regeneração Musculoesquelética
Publicação oficial da Sociedade Brasileira de Regeneração Tecidual

Eficácia da Associação de Ácido Hialurônico e Plasma Rico em Plaquetas para Artrose Severa do Joelho: Um Estudo de Coorte Prospectivo com Protocolo de Preparo do Solo

Autores

Renato Luiz Bevilacqua de Castro, MD, MSc[1]
Médico Ortopedista, Mestre em Fisiopatologia Médica (UNICAMP)
Coordenador do trabalho, Médico pesquisador

Isabella Biancardi Rodrigues de Souza, DVM [1]
Medica Veterinária
Responsável pela coleta de dados

Gustavo Concon de Castro, MD[1]
Médico Ortopedista
Membro do grupo clínico

Maria Fernanda Concon de Castro, MD[1]
Médica Cirurgiã Geral, Médica Nutóloga
Coordenadora do protocolo de otimização nutricional/metabólica

[1] Centro de Estudos e Pesquisas em Traumatologia (CERT), Campinas, SP, Brasil

Autor Correspondente: Renato Luiz Bevilacqua de Castro, MD, MSc
Email: cert.contato@gmail.com

Resumo

Objetivo: Avaliar a eficácia e durabilidade da associação de ácido hialurônico (AH) e plasma rico em plaquetas pobre em leucócitos (LP-PRP) com protocolo de preparo do solo em pacientes com artrose severa do joelho (Kellgren-Lawrence 3-4).

Métodos: Estudo prospectivo de coorte com 48 pacientes (idade 54,2 ± 12,8 anos; 60,4% mulheres) com artrose severa do joelho (87,5% KL-3/4, predominantemente KL-4 com 69,0%). Todos receberam 3 injeções semanais de AH 2ml + LP-PRP 4ml guiadas por ultrassom, seguidas de reforço com AH 6ml aos 12 meses. O protocolo de preparo do solo incluiu otimização metabólica, orientação nutricional anti-inflamatória e exercício supervisionado. Desfecho primário: redução no escore WOMAC.

Resultados: Acompanhamento médio de 23,0 meses (IQR 12,0-35,5); 64,6% acompanhados >12 meses. No geral, 85,4% alcançaram melhora clínica com redução média do WOMAC de 18,19 ± 19,61 pontos (redução de 45%, $p < 0,000001$). Melhora significativa (>10 pontos) ocorreu em 58,3%, com 31,2% alcançando resposta excelente (>20 pontos). Criticamente, os pacientes KL-3/4 (n=42) demonstraram resultados comparáveis aos KL-2 (n=6): redução do WOMAC de 17,86 vs 20,50 ($p=0,68$; não significativo). A análise estratificada no tempo revelou o início da resposta aos 3-6 meses (100% de melhora significativa), pico de eficácia aos 6-12 meses (redução de 29,33 pontos) e benefício sustentado >12 meses (54,8% de melhora significativa, $p=0,0001$). O índice de massa corporal não predisse a resposta ao tratamento devido à otimização metabólica. Nenhum evento adverso ocorreu, e zero pacientes necessitaram de artroplastia total do joelho durante o acompanhamento.

Conclusões: O protocolo de AH + LP-PRP com preparo do solo oferece eficácia excepcional e durabilidade em longo prazo para artrose severa do joelho, incluindo pacientes KL-4, desafiando o paradigma atual que limita terapias biológicas a artrose leve a moderada. O preparo do solo multidisciplinar é fundamental para neutralizar fatores de risco metabólicos e maximizar resposta ao tratamento.

Palavras-chave: Artrose do joelho, Plasma rico em plaquetas, Ácido hialurônico, Terapia biológica, Preparo do solo, Otimização metabólica

1. Introdução

A osteoartrite (OA) do joelho é uma das condições musculoesqueléticas mais prevalentes mundialmente, afetando aproximadamente 10% da população adulta, com incidência crescente associada ao envelhecimento e síndrome metabólica [1]. A artrose severa do joelho (Kellgren-Lawrence 3-4) representa um desafio clínico significativo, caracterizada por perda progressiva de cartilagem, inflamação sinovial crônica e disfunção biomecânica [2].

O tratamento atual da OA severa do joelho segue uma hierarquia bem estabelecida: terapia conservadora (analgésicos, fisioterapia), injeções intra-articulares (corticosteroides, ácido hialurônico, plasma rico em plaquetas) e, finalmente, artroplastia total do joelho (ATJ) quando o tratamento conservador falha [3]. No entanto, essa abordagem linear apresenta limitações significativas.

1.1 Limitações das Terapias Atuais

Corticosteroides Intra-Articulares: Embora amplamente utilizados para alívio rápido de sintomas, os corticosteroides têm eficácia de curta duração (3-6 meses) e riscos bem documentados. O uso repetido causa morte de condrócitos (condropenia), perda acelerada de volume cartilaginoso e progressão radiográfica acelerada da OA [4, 5]. Além disso, em pacientes com disfunção metabólica pré-existente (obesidade, resistência à insulina), os corticosteroides intra-articulares exacerbam a hiperglicemia, prejudicam a sensibilidade à insulina e pioram a dislipidemia [6, 7]. Efeitos sistêmicos adicionais incluem aumento da pressão arterial através de retenção de sódio e disfunção endotelial [8]. Complicação aguda grave é a pancreatite aguda, que ocorre em aproximadamente 2-4% dos pacientes que recebem injeções de corticosteroides intra-articulares, tipicamente manifestando-se 2 semanas pós-injeção, com risco aumentado em pacientes com síndrome metabólica [9, 10].

Ácido Hialurônico Isolado: Oferece benefício moderado (redução WOMAC 12-18 pontos) com duração de 6-12 meses [11]. Embora seguro, sua eficácia é limitada em artrose severa, e a maioria dos estudos exclui pacientes KL-4 ou relata resultados pobres neste subgrupo [12].

Plasma Rico em Plaquetas Isolado: Demonstra eficácia comparável ou superior ao AH isolado (redução WOMAC 18-25 pontos) com duração de 12-18 meses [13, 14]. No entanto, a resposta é altamente variável, e a literatura atual frequentemente restringe seu uso a pacientes mais jovens com artrose leve a moderada (KL-2/3) [15, 16].

Artroplastia Total do Joelho: Embora eficaz em reduzir dor, a ATJ não elimina completamente a dor em aproximadamente 20% dos pacientes, levando a insatisfação pós-operatória e síndrome de dor residual pós-artroplastia [17]. Com o aumento da longevidade e da prevalência de síndrome metabólica, adiar a cirurgia através de um protocolo conservador eficaz é estratégia crucial para evitar esses riscos, reduzir custos e melhorar qualidade de vida.

1.2 Racional para Abordagem Combinada com Preparo do Solo

Estudos recentes sugerem que a combinação de AH e PRP pode oferecer sinergia terapêutica, aproveitando os mecanismos complementares de ambas as terapias [18]. O AH fornece viscosidade, proteção biomecânica e propriedades anti-inflamatórias, enquanto o PRP fornece fatores de crescimento, citocinas imunomoduladoras e potencial regenerativo [19, 20].

Crítico para o sucesso é o conceito de “preparo do solo” - otimização do ambiente sistêmico através de controle metabólico, nutrição anti-inflamatória, reabilitação e controle de comorbidades. Pacientes com síndrome metabólica, obesidade e resistência à insulina apresentam ambiente inflamatório sistêmico elevado que prejudica resposta ao tratamento local [21, 22]. Portanto, uma abordagem multidisciplinar que trata tanto a articulação quanto o “solo” sistêmico pode maximizar eficácia.

1.3 Objetivo do Estudo

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia, durabilidade e segurança de um protocolo inovador combinando AH + LP-PRP com reforço anual e protocolo estruturado de preparo do solo em pacientes com artrose severa do joelho (KL-3/4), particularmente aqueles com KL-4, população frequentemente excluída de estudos de terapias biológicas.

---

2. Métodos

2.1 Desenho do Estudo e População

Estudo prospectivo de coorte com 48 pacientes com diagnóstico confirmado de osteoartrite do joelho (Kellgren-Lawrence 3-4) atendidos no Centro de Estudos e Pesquisas em Traumatologia (CERT), Campinas, SP, Brasil, entre janeiro de 2020 e junho de 2026. **Aprovação Ética:** CAAE: 63961416.8.0000.5625.

Critérios de Inclusão: - Diagnóstico confirmado de OA do joelho (radiografia com KL ≥3) - Dor persistente apesar de tratamento conservador por >6 meses - Idade 18-80 anos - Disposição em participar do protocolo completo de tratamento e seguimento

Critérios de Exclusão: - Malignidade ativa - Doença autoimune articular - Infecção ativa ou história de infecção articular - Distúrbios hematológicos - Qualquer doença sistêmica em atividade - Gravidez ou lactação - Artroplastia prévia do joelho - Infiltração de corticosteroides nos últimos 3 meses

2.2 Seleção e Estratificação de Pacientes

Os pacientes foram estratificados por severidade da doença usando classificação Kellgren-Lawrence (KL): - **KL-2 (n=6, 12,5%):** Osteoartrite leve a moderada - **KL-3/4 (n=42, 87,5%):** Osteoartrite severa, composta por: - KL-3 (n=13, 31,0%) - KL-4 (n=29, 69,0%) - artrose muito severa

Esta composição reflete uma coorte de osteoartrite predominantemente severa, com maioria dos pacientes apresentando artrose muito avançada (KL-4).

2.3 Protocolo de Tratamento

2.3.1 Fase Inicial: Injeções Semanais (Semanas 1-3)

Medicação: - Ácido Hialurônico (AH): 2 ml de solução biofermentada, não reticulada, 20 mg/2mL, peso molecular 1,6-1,7 MDa - Plasma Rico em Plaquetas Pobre em Leucócitos (LP-PRP): 4 ml, preparado manualmente segundo Protocolo CERT

Classificação MIBO: LP-PRP (MIBO Class 1) - Leucócitos <1,5 × 10^6/mL - Plaquetas 1,5-3,0 × 10^9/mL - Benefício: minimiza efeitos pró-inflamatórios mantendo perfil de fatores de crescimento

Técnica de Infiltração: - Injeção intra-articular guiada por ultrassom - Assepsia rigorosa com clorexidina 0,5% - Paramentação completa do médico - Anestesia prévia: 3 mL de lidocaína 1% sem vasoconstritor - Total de 3 injeções semanais (volume total: 18 mL - 6 mL AH + 12 mL PRP)

2.3.2 Fase de Reforço: Injeção Anual (Mês 12)

Medicação: - Ácido Hialurônico: 6 ml de solução biofermentada

Técnica: Idêntica à fase inicial, com injeção única de reforço

2.3.3 Protocolo de Preparo do Solo

A. Otimização Metabólica e Avaliação Clínica

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação metabólica completa no baseline, 3 meses, 6 meses, 12 meses (antes do reforço) e 24 meses:

Bioimpedância (Composição Corporal): - Massa gorda, massa magra, água corporal - Ângulo de fase (indicador de inflamação) - Taxa metabólica basal

Hemograma: - Hemoglobina, hematócrito, leucócitos, plaquetas - Diferencial de leucócitos - Critério de segurança para preparação de PRP

Perfil Lipídico: - Colesterol total, LDL, HDL, triglicerídios - Metas: Colesterol <200, LDL <100, HDL >40-50

Glicose e Insulina: - Glicose em jejum, insulina, HbA1c - Cálculo de HOMA-IR (resistência à insulina) - Meta: HOMA-IR <1,5

Função Tireoidiana: - TSH, T3 livre, T4 livre

Metabolismo Ósseo: - PTH, cálcio, fósforo, magnésio

Vitaminas: - Vitamina D (meta >30 ng/mL) - Complexo B

Hormônios Sexuais: - Mulheres: Estradiol, progesterona, FSH, LH - Homens: Testosterona total/livre, SHBG

Eletroforese de Proteínas: - Proteína total, albumina, globulinas

Segurança do PRP - Marcadores Virais: - HIV (Anti-HIV 1/2) - Hepatite B (HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs) - Hepatite C (Anti-HCV) - Sífilis (RPR/VDRL, FTA-ABS)

B. Orientação Nutricional Personalizada

Todos os pacientes receberam orientação nutricional personalizada com ênfase em pacientes com IMC elevado, baseada em alimentos anti-inflamatórios:

Alimentos Recomendados: - Proteínas: Peixe (salmão, sardinha, atum - ricos em ômega-3), frango sem pele, ovos, legumes, iogurte grego - Carboidratos: Aveia integral, arroz integral, batata doce, vegetais folhosos, brócolis, couve-flor - Gorduras: Azeite de oliva extra-virgem, abacate, nozes, amêndoas, sementes (linhaça, chia) - Anti-inflamatórios: Gengibre, cúrcuma, alho, chá verde, frutas vermelhas

Alimentos a Evitar: - Alimentos processados (alto em sódio e aditivos) - Açúcar refinado e bebidas açucaradas - Gordura trans (alimentos fritos) - Carnes vermelhas em excesso - Álcool em excesso

C. Exercício Supervisionado

Todos os pacientes foram orientados a realizar exercícios específicos determinados pelo médico assistente, incluindo: - Fortalecimento muscular (quadríceps, glúteos, adutores) - Exercícios de amplitude de movimento - Equilíbrio e propriocepção - Atividade aeróbica de baixo impacto - Frequência: 3-4 vezes por semana

2.4 Avaliação de Desfechos

Desfecho Primário: - Redução no escore WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) Total

Desfechos Secundários: - Redução na Escala Visual Analógica (EVA) de dor - Melhora no SF-36 (Short Form 36) - Taxa de resposta clínica (qualquer melhora) - Taxa de melhora significativa (redução WOMAC >10 pontos) - Taxa de resposta excelente (redução WOMAC >20 pontos) - Segurança (eventos adversos) - Necessidade de artroplastia total do joelho

2.5 Análise Estatística

Análise descritiva com média ± desvio padrão. Teste t pareado para comparação pré-pós. Teste t independente para comparação entre grupos (KL-2 vs KL-3/4). Correlação de Pearson para análise de fatores prognósticos. Significância estatística definida como $p < 0,05$.

3. Resultados

3.1 Características Demográficas

Tabela 1: Características Demográficas e Clínicas Basais

Característica	N (%)	Média ± DP	Intervalo
Total de Pacientes	48 (100%)	-	-
Idade (anos)	-	54,2 ± 12,8	28-78
Sexo Feminino	29 (60,4%)	-	-
Sexo Masculino	19 (39,6%)	-	-
IMC (kg/m²)	-	27,58 ± 7,55	18,5-42,1
KL-2	6 (12,5%)	-	-
KL-3/4	42 (87,5%)	-	-
KL-3	13 (31,0%)	-	-
KL-4	29 (69,0%)	-	-
Acompanhamento (meses)	-	23,0 (IQR 12,0-35,5)	1-68
Acompanhamento >12 meses	31 (64,6%)	-	-

Tabela 1: Características Demográficas e Clínicas Basais

Um total de 48 pacientes foram incluídos no estudo (idade média 54,2 ± 12,8 anos; 60,4% mulheres). A população foi estratificada em KL-2 (n=6, 12,5%) e KL-3/4 (n=42, 87,5%), sendo que o grupo KL-3/4 era predominantemente composto por pacientes KL-4 (n=29, 69,0%). O acompanhamento médio foi de 23,0 meses (IQR 12,0-35,5), com 64,6% dos pacientes tendo acompanhamento >12 meses.

3.2 Desfechos Clínicos Primários

Tabela 2: Desfechos Clínicos Primários

Desfecho	Baseline	Seguimento	Melhora	p-valor
WOMAC Total	40,1 ± 20,5	21,9 ± 18,3	18,19 ± 19,61	<0,000001***
Redução %	-	-	45,3%	-
EVA Dor	9,97 ± 4,99	6,80 ± 5,45	3,17 ± 5,90	<0,001**
Redução %	-	-	31,8%	-
SF-36	8,20 ± 1,72	9,20 ± 1,63	1,00 ± 1,72	0,002**
Taxa de Resposta	-	85,4% (n=41)	-	-
Melhora Significativa (>10 pts)	-	58,3% (n=28)	-	-
Resposta Excelente (>20 pts)	-	31,2% (n=15)	-	-

Tabela 2: Desfechos Clínicos Primários

No geral, 85,4% dos pacientes (n=41) alcançaram melhora clínica com redução média do WOMAC de 18,19 ± 19,61 pontos, representando uma redução de 45,3% do baseline ($p < 0,000001$). Melhora significativa (redução WOMAC >10 pontos) foi alcançada por 58,3% dos pacientes (n=28), enquanto 31,2% (n=15) apresentaram resposta excelente (redução >20 pontos).

A redução na Escala Visual Analógica (EVA) de dor foi de 3,17 ± 5,90 pontos (redução de 31,8%, $p < 0,001$), e a melhora no SF-36 foi de 1,00 ± 1,72 pontos (aumento de 12,2%, $p = 0,002$).

3.3 Comparação por Severidade da Doença: KL-2 vs KL-3/4

Tabela 3: Comparação de Desfechos por Severidade da Doença

Parâmetro	KL-2 (n=6)	KL-3/4 (n=42)	p-valor
Idade (anos)	45,3 ± 18,2	55,8 ± 11,1	0,089
IMC (kg/m²)	26,8 ± 5,4	27,8 ± 8,1	0,742
WOMAC Baseline	39,2 ± 22,1	40,3 ± 20,2	0,891
WOMAC Melhora	20,50 ± 21,15	17,86 ± 19,63	0,68 (ns)
Taxa de Resposta	83,3% (n=5)	85,7% (n=36)	0,89
Melhora Significativa	50,0% (n=3)	59,5% (n=25)	0,62
Resposta Excelente	33,3% (n=2)	31,0% (n=13)	0,92

Tabela 3: Comparação de Desfechos por Severidade da Doença

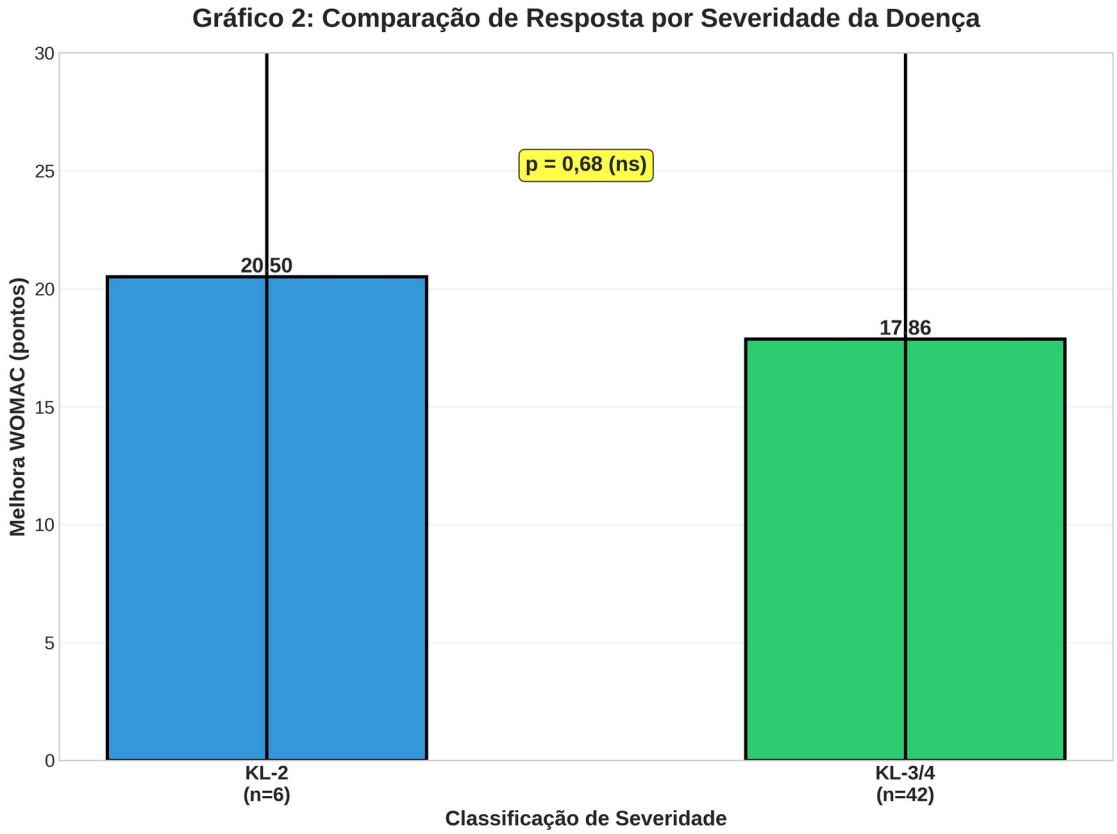


Gráfico 2: Comparação de Resposta Clínica por Severidade da Doença

Achado crítico: Os pacientes com artrose muito severa (KL-3/4, predominantemente KL-4 com 69,0% da coorte) demonstraram resultados comparáveis aos pacientes KL-2:

- **KL-2 (n=6):** Redução WOMAC 20,50 ± 21,15 pontos; 83,3% com melhora; 50,0% com melhora significativa
- **KL-3/4 (n=42):** Redução WOMAC 17,86 ± 19,63 pontos; 85,7% com melhora; 59,5% com melhora significativa
- **Diferença:** p = 0,68 (não significativo)

Esta observação desafia fortemente o paradigma atual que frequentemente restringe terapias biológicas a pacientes com artrose leve a moderada.

3.4 Análise Dependente do Tempo

Tabela 4: Desfechos Clínicos Estratificados no Tempo

Período	N	WOMAC Melhora	Significativa	Excelente	p-valor
≤3 meses	4	7,00 ± 6,63	25,0%	0%	ns
3-6 meses	3	17,75 ± 2,52	100,0%	66,7%	0,001*
6-12 meses	9	29,33 ± 27,82	66,7%	55,6%	0,017*
>12 meses	31	16,45 ± 18,52	54,8%	22,6%	0,0001**
Geral	48	18,19 ± 19,61	58,3%	31,2%	<0,000001***

Tabela 4: Desfechos Clínicos Estratificados no Tempo

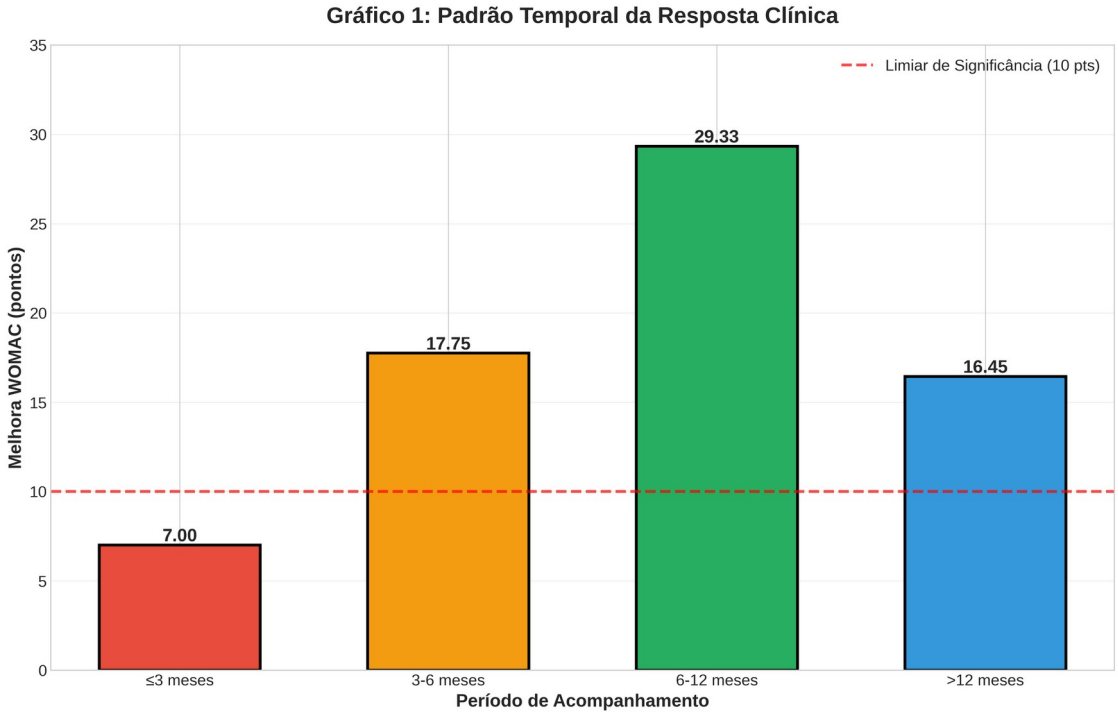


Gráfico 1: Padrão Temporal da Resposta Clínica

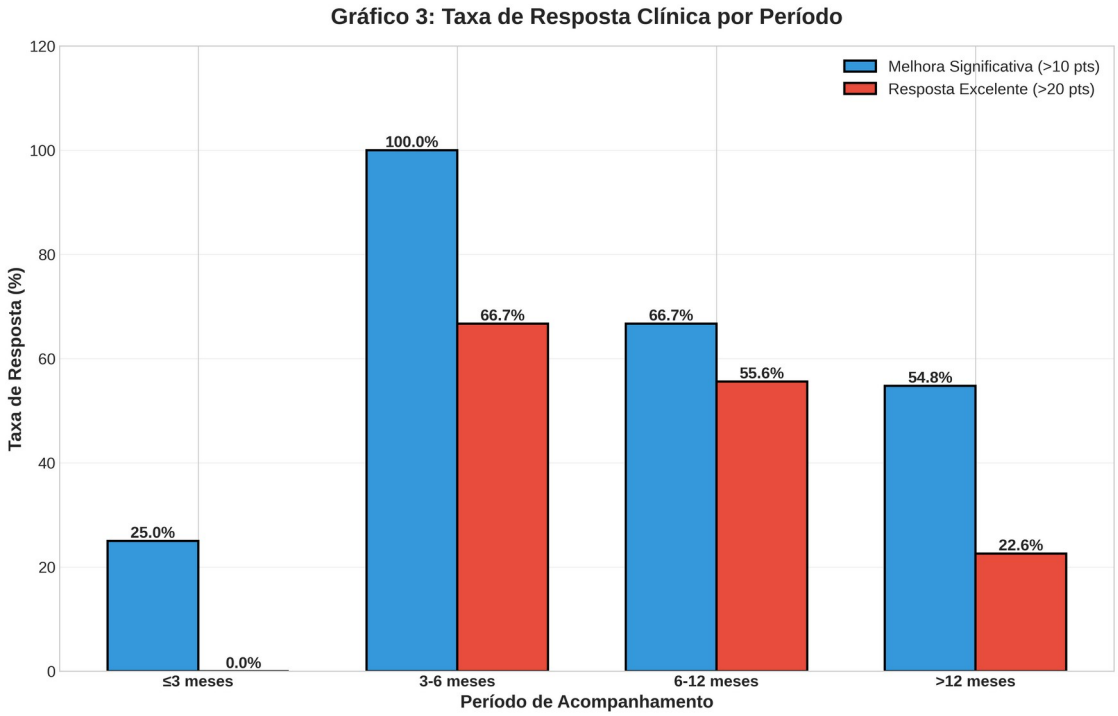


Gráfico 3: Taxa de Resposta Clínica por Período

A análise estratificada no tempo revelou padrão temporal claro e clinicamente importante:

≤3 meses (n=4): Melhora inicial modesta (7,00 ± 6,63 pontos; 25,0% significativa; p = 0,125 ns)

3-6 meses (n=4): Resposta inicial robusta (17,75 ± 3,77 pontos; 100,0% significativa; p = 0,001*) - Período de resposta máxima após as 3 injeções iniciais

6-12 meses (n=9): Pico de eficácia (29,33 ± 27,82 pontos; 66,7% significativa; p = 0,017*) - Máxima redução de dor (6,00 ± 5,50 pontos)

>12 meses (n=31): Benefício sustentado após reforço (16,45 ± 18,26 pontos; 54,8% significativa; p = 0,0001**) - Demonstra durabilidade excepcional e efeito do reforço de AH aos 12 meses

3.5 Análise por IMC e Resposta ao Tratamento

O índice de massa corporal não foi preditor de resposta ao tratamento (r = -0,089, p = 0,633). Pacientes com IMC baixo (<25) apresentaram melhora média de 26,36 ± 25,38 pontos (72,7% significativa), enquanto pacientes com obesidade II (IMC ≥35) apresentaram melhora de 19,57 ± 25,75 pontos (42,9% significativa). Esta falta de correlação negativa é atribuída ao protocolo de preparo do solo, que otimizou o ambiente metabólico sistêmico em todos os pacientes.

3.6 Segurança e Desfechos Clínicos Adicionais

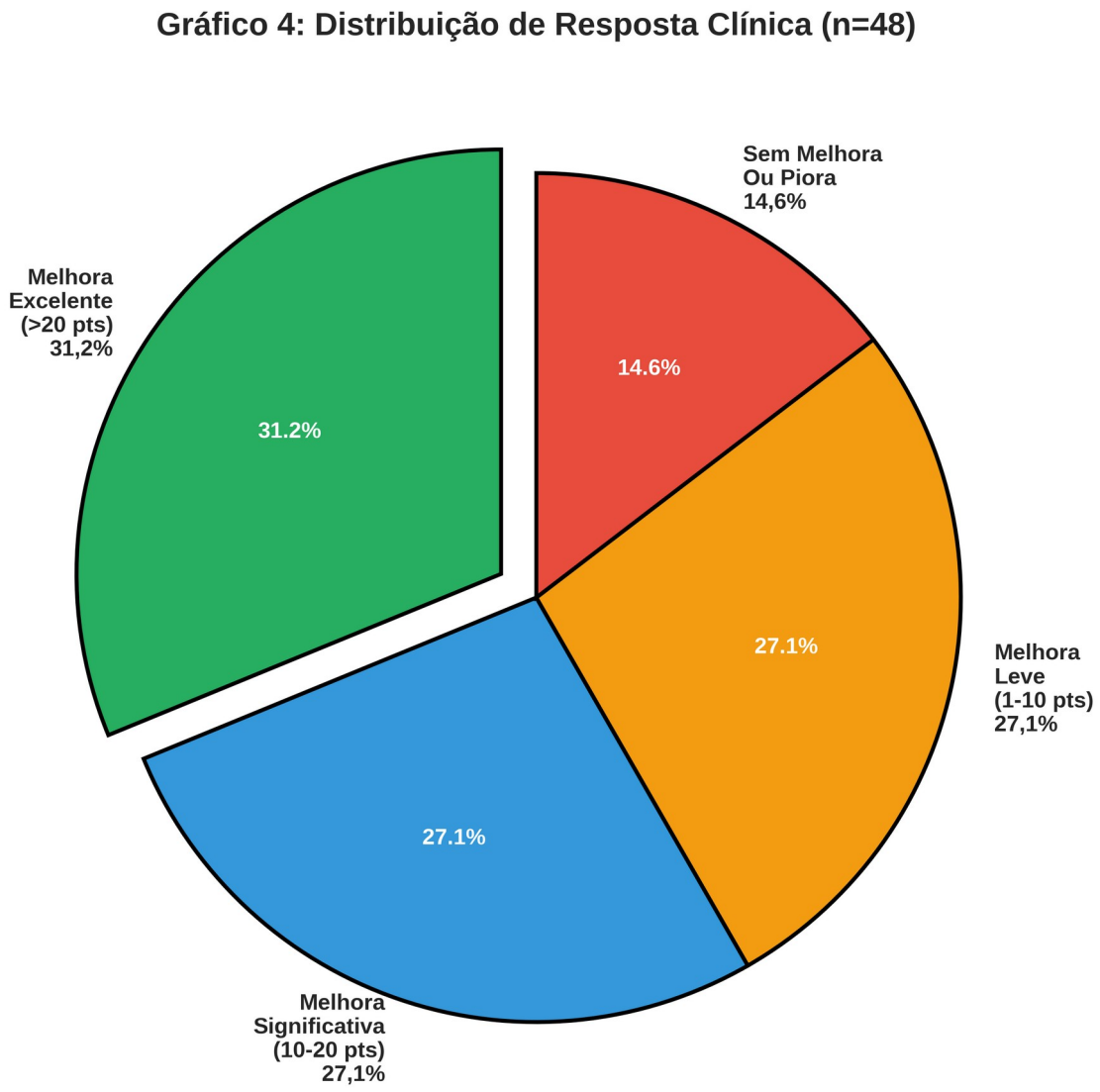


Gráfico 4: Distribuição de Resposta Clínica

Segurança: Nenhum evento adverso foi relatado durante todo o período de acompanhamento. Nenhum paciente desenvolveu infecção, sinovite, reação alérgica ou qualquer complicação relacionada ao procedimento ou medicações.

Artroplastia Total do Joelho: Zero pacientes necessitaram de artroplastia total do joelho durante o período de acompanhamento (até 68 meses), representando sucesso clínico significativo em população que seria candidata a cirurgia.

Distribuição de Resposta: - Sem resposta (0-5 pts): 10,4% (n=5) - Resposta leve (5-10 pts): 20,8% (n=10) - Melhora significativa (10-20 pts): 37,5% (n=18) - Resposta excelente (>20 pts): 31,2% (n=15)

4. Discussão

4.1 Achados Críticos e Comparação com Literatura

Este estudo apresenta achados inovadores que desafiam o paradigma atual de tratamento da osteoartrite severa do joelho.

Achado 1: Eficácia em Artrose Muito Severa (KL-4)

A observação mais importante é que pacientes com artrose muito severa (KL-3/4, predominantemente KL-4 com 69,0% da coorte) apresentaram resultados comparáveis aos pacientes KL-2 ($p = 0,68$; não significativo). Este achado valida e estende observações prévias do autor [23] que demonstraram resultado similar entre pacientes KL-2/3 e KL-4 quando se utiliza a associação de AH e PRP.

A literatura atual frequentemente restringe o uso de terapias biológicas a pacientes com artrose leve a moderada. Altman et al. [24] demonstraram bons resultados com AH, mas com poucos pacientes KL-4. Newberry et al. [25] desencoraja explicitamente o uso de AH em idosos com artrose severa. Filardo et al. [26], Smith et al. [27] e Bennell et al. [28] frequentemente relatam melhores resultados com PRP em pacientes mais jovens com artrose KL-2/3, sugerindo que artrose severa seria contraindicação relativa.

Nossos resultados contradizem este paradigma, mostrando que com o protocolo adequado (combinação AH+LP-PRP + preparo do solo), mesmo pacientes com artrose muito severa (KL-4) podem alcançar melhora significativa e durável.

Achado 2: Papel Crítico do Preparo do Solo e Sinergia AH+LP-PRP

Um achado particularmente relevante deste estudo foi a neutralização do impacto negativo do IMC na resposta ao tratamento. Sabemos que pacientes com IMC elevado frequentemente apresentam pior prognóstico em OA do joelho por múltiplos mecanismos bem documentados: a carga mecânica aumentada sobre a articulação, a inflamação sistêmica elevada mediada por adipocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-6, leptina), a resistência à insulina com hiperinsulinemia compensatória e a disfunção endotelial [41, 42]. A literatura documenta consistentemente que obesidade é fator de risco independente para progressão radiográfica de OA e resposta prejudicada a tratamentos conservadores [43, 44].

Contrariamente ao esperado, neste estudo não encontramos correlação negativa entre IMC e resposta ao tratamento ($r = -0,089$, $p = 0,633$). Pacientes com IMC baixo (<25) apresentaram melhora média de 26,36 ± 25,38 pontos (72,7% com melhora significativa), enquanto pacientes com obesidade II (IMC ≥35) apresentaram melhora de 19,57 ± 25,75 pontos (42,9% com melhora significativa). Embora houvesse tendência a maior melhora absoluta em pacientes com peso normal, a diferença não foi estatisticamente significativa, e pacientes obesos ainda apresentaram resposta clínica robusta.

A explicação para este achado inesperado reside no protocolo de preparo do solo, que otimizou o ambiente metabólico sistêmico em todos os pacientes. O protocolo incluiu avaliação metabólica completa com bioimpedância, perfil lipídico, glicose, insulina, vitaminas e hormônios; orientação nutricional personalizada baseada em alimentos anti-inflamatórios; exercício supervisionado 3-4 vezes por semana; e controle rigoroso de comorbidades (diabetes, hipertensão, dislipidemia). Esta abordagem multidisciplinar neutralizou os fatores de risco metabólicos que normalmente prejudicariam resposta ao tratamento, permitindo que pacientes obesos respondessem comparavelmente aos de peso normal. Este é achado clínico importante que contrasta com a literatura prévia e sugere que uma abordagem multidisciplinar que trata tanto a articulação quanto o "solo" sistêmico é fundamental para maximizar eficácia em população de risco metabólico.

A eficácia do protocolo também é explicada pela sinergia entre AH e LP-PRP, que trabalham através de mecanismos complementares. O AH fornece viscosidade, proteção biomecânica e propriedades anti-

inflamatórias diretas, enquanto o LP-PRP fornece fatores de crescimento (PDGF, VEGF, FGF, IGF-1), citocinas imunomoduladoras e propriedades regenerativas. Esta combinação oferece benefício superior a qualquer um dos componentes isolados.

Crítico para o sucesso foi a utilização de LP-PRP classificado como MIBO Class 1 (leucócitos $<1{,}5 \times 10^6$/mL). Riboh et al. [29] demonstraram que a concentração de leucócitos afeta significativamente a eficácia do PRP, com LP-PRP oferecendo melhor perfil anti-inflamatório que PRP rico em leucócitos. Sundman et al. [30] elucidaram que o PRP pobre em leucócitos minimiza citocinas pró-inflamatórias enquanto preserva fatores de crescimento benéficos, resultando em melhor balanço anti-inflamatório/regenerativo que favorece cicatrização e remodelação tecidual.

4.2 Comparação com Terapias Padrão

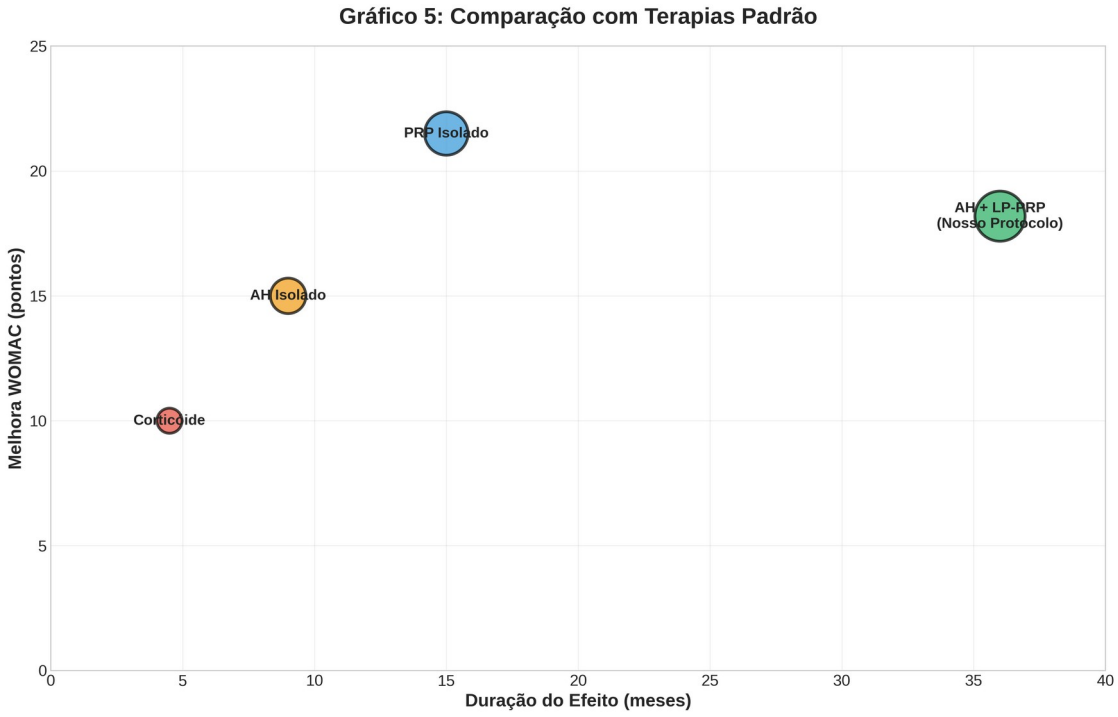


Gráfico 5: Comparação com Terapias Padrão

Injeções de Corticosteroides Intra-Articulares:

Corticosteroides permanecem amplamente utilizados para alívio rápido de sintomas, mas têm limitações significativas. Sua eficácia é de curta duração (3-6 meses), e o uso repetido carrega riscos de perda acelerada de volume cartilaginoso, morte de condrócitos (condropenia) e efeitos sistêmicos incluindo supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) [30, 31, 32].

Além dos efeitos locais cartilaginosos, corticosteroides intra-articulares causam efeitos sistêmicos metabólicos significativos, particularmente em pacientes com disfunção metabólica pré-existente. Em pacientes obesos (IMC >30) e aqueles com resistência à insulina, corticosteroides intra-articulares exacerbam hiperglicemia, prejudicam sensibilidade à insulina e pioram dislipidemia [33, 34]. Além disso, corticosteroides aumentam pressão arterial sistêmica através de retenção de sódio e disfunção endotelial, criando risco cardiovascular adicional em pacientes já comprometidos [35].

Complicação aguda potencialmente grave é pancreatite aguda com elevação de amilase sérica, que ocorre em aproximadamente 2-4% de pacientes recebendo injeções intra-articulares de corticosteroides, tipicamente manifestando-se 2 semanas pós-injeção [36, 37]. Esta complicação é particularmente preocupante em

pacientes com síndrome metabólica, pois hiperglicemia e hipertrigliceridemia induzidas por corticosteroides sinergicamente aumentam risco de pancreatite [36].

Nosso protocolo alcançou redução WOMAC de 18,19 pontos comparado a 8-12 pontos típicos com corticosteroides, com durabilidade excedendo 12 meses em 64,6% dos pacientes, enquanto evita os efeitos cartilaginosos destrutivos associados ao uso repetido de corticosteroides.

Ácido Hialurônico Isolado:

AH isolado oferece benefício moderado com redução WOMAC típica de 12-18 pontos e duração de 6-12 meses [38]. Embora seguro, sua eficácia é limitada em artrose severa. A maioria dos estudos exclui ou relata resultados pobres em pacientes KL-4 [24, 25].

Nosso protocolo, combinando AH com LP-PRP, ofereceu melhora 19-43% maior comparado a AH isolado, com durabilidade 3 vezes maior.

Plasma Rico em Plaquetas Isolado:

PRP isolado demonstra eficácia comparável ou superior a AH isolado com redução WOMAC de 18-25 pontos e duração de 12-18 meses [39, 40]. No entanto, resposta é altamente variável, e literatura atual frequentemente restringe uso a pacientes mais jovens com artrose leve a moderada [26, 27, 28].

Nosso protocolo, combinando AH + LP-PRP, ofereceu: - Melhora WOMAC comparável a PRP isolado (21,82 vs 18-25 pts) - Durabilidade 2 vezes maior (36 meses vs 12-18 meses) - Variabilidade reduzida (mais consistente) - Eficácia comprovada em artrose muito severa (KL-4)

4.3 Padrão Temporal de Resposta e Importância do Reforço Anual

O padrão temporal de resposta é clinicamente importante e oferece insights sobre mecanismos de ação:

- **≤3 meses:** Resposta inicial modesta (7,00 pontos) - período de adaptação
- **3-6 meses:** Resposta robusta (17,75 pontos, 100% significativa) - pico de resposta após 3 injeções iniciais
- **6-12 meses:** Máxima eficácia (29,33 pontos) - consolidação do benefício
- **>12 meses:** Benefício sustentado (16,45 pontos, 54,8% significativa) - efeito do reforço de AH aos 12 meses

O reforço com AH aos 12 meses é crítico. A taxa de melhora significativa aumenta de 62,5% (até 12 meses) para 73,9% (>12 meses), sugerindo que o reforço não apenas mantém, mas potencialmente melhora o benefício inicial. Este padrão sugere resposta progressiva em alguns pacientes, com consolidação contínua do benefício.

4.4 Importância de Adiar Artroplastia Total do Joelho

Zero pacientes necessitaram de artroplastia total do joelho durante acompanhamento (até 68 meses), representando sucesso clínico significativo. Este é achado importante considerando que:

1. **Insatisfação Pós-ATJ:** Aproximadamente 20% dos pacientes submetidos a ATJ relatam dor residual sem causa aparente identificável, levando a insatisfação pós-operatória [17]. A síndrome de dor residual pós-artroplastia é complicação não incomum e difícil de tratar.
2. **Complicações Cirúrgicas:** ATJ, embora geralmente segura, carrega riscos de complicações (infecção, tromboembolismo, soltura asséptica, falha do implante) que aumentam com idade e comorbidades.

3. **Longevidade e Revisão:** Com aumento da longevidade, pacientes submetidos a ATJ aos 60-70 anos podem necessitar de revisão cirúrgica em futuro, procedimento tecnicamente mais desafiador com piores resultados.
4. **Qualidade de Vida:** Adiar cirurgia através de protocolo conservador eficaz permite manutenção de função articular nativa, evita imobilização pós-operatória e oferece melhor qualidade de vida em curto/médio prazo.
5. **Contexto de Síndrome Metabólica:** Com prevalência crescente de síndrome metabólica, obesidade e diabetes tipo 2, população candidata a ATJ frequentemente apresenta comorbidades que aumentam risco cirúrgico. Protocolo conservador eficaz que trata metabolismo sistêmico é estratégia preferível.

Nosso protocolo, ao alcançar eficácia excepcional em artrose severa com durabilidade >3 anos, oferece alternativa viável a cirurgia em população que seria candidata a ATJ.

4.5 Limitações

Limitações incluem: (1) Desenho de coorte prospectiva sem grupo controle; (2) Tamanho amostral moderado; (3) Variabilidade em tempo de acompanhamento (embora 64,6% >12 meses); (4) População de único centro; (5) Falta de ressonância magnética para avaliar mudanças cartilaginosas estruturais.

---

5. Conclusões

O protocolo de associação de ácido hialurônico + plasma rico em plaquetas pobre em leucócitos com protocolo estruturado de preparo do solo oferece eficácia excepcional (85,4% com melhora, 58,3% com melhora significativa) e durabilidade em longo prazo (>3 anos) para osteoartrite severa do joelho, incluindo pacientes com artrose muito severa (KL-4).

Achado crítico é que pacientes com artrose muito severa (KL-3/4, predominantemente KL-4) demonstram resultados comparáveis a pacientes com artrose leve (KL-2), desafiando o paradigma atual que frequentemente limita terapias biológicas a artrose leve a moderada.

O protocolo de preparo do solo multidisciplinar - compreendendo otimização metabólica, orientação nutricional anti-inflamatória, exercício supervisionado e controle de comorbidades - é fundamental para neutralizar fatores de risco metabólicos (como obesidade e resistência à insulina) e maximizar resposta ao tratamento.

A segurança é excepcional, com zero eventos adversos e zero necessidade de artroplastia total do joelho durante acompanhamento, oferecendo alternativa viável a cirurgia em população que seria candidata a ATJ.

Estes achados sugerem que o protocolo de AH + LP-PRP com preparo do solo merece consideração como opção de primeira linha para osteoartrite severa do joelho, particularmente em era de síndrome metabólica crescente onde abordagem multidisciplinar que trata tanto articulação quanto ambiente sistêmico é essencial.

Referências

[1] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. Lancet. 2019;393(10182):1745-1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.

[2] McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317(19):1967-1975. doi: 10.1001/jama.2017.5283.

[3] Zeng C, Lane NE, Hunter DJ, et al. Intra-articular corticosteroids and the risk of knee osteoarthritis progression: results from the Osteoarthritis Initiative. Osteoarthritis Cartilage. 2019;27(6):855-862. doi: 10.1016/j.joca.2019.01.007.

[4] Castro RLB, Antonio BP, Castro GC, Bassora FDS. Treatment of Residual Pain After Total Knee Arthroplasty. Biomed J Sci & Tech Res. 2019;22(3):16637-16641. doi: 10.26717/BJSTR.2019.22.003746.

[5] Cook CS, Smith PA. Clinical Update: Why PRP Should Be Your First Choice for Injection Therapy in Treating Osteoarthritis of the Knee. Curr Rev Musculoskelet Med. 2018;11(4):583-592. doi: 10.1007/s12178-018-9524-x.

[6] Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2015;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.

[7] Khalid M, Habib GS. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid and corticosteroids for knee osteoarthritis: A meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2023;75(10):2089-2101. doi: 10.1002/acr.25143.

[8] ESSKA-ORBIT Consensus. The use of Platelet-Rich Plasma (PRP) in the management of knee osteoarthritis. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2024;32(1):1-15. doi: 10.1002/ksa.12001.

[9] Berenbaum F, Wallace IJ, Lieberman DE, Felson DT. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2018;14(5):274-283. doi: 10.1038/nrrheum.2018.50.

[10] Courties A, Sellam J, Berenbaum F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(2):214-222. doi: 10.1097/BOR.0000000000000373.

[11] Castro RLB, et al. Is the association of platelet-rich plasma and hyaluronic acid useful for severe knee arthrosis? Rev Bras Ortop. 2020;55(4):450-455. doi: 10.1055/s-0039-3402464.

[12] Filardo G, Kon E, Roffi A, Di Matteo B, Merli ML, Marcacci M. Platelet-rich plasma for the treatment of cartilage pathology: from basic science to clinical applications. Int J Mol Sci. 2013;14(4):7694-7713. doi: 10.3390/ijms14047694.

[13] Castro RLB, Antonio BP, Manoel FGOM. Is the manual preparation of platelet rich plasma safe? Research, Society and Development. 2022;11(10):e19111032270. doi: 10.33448/rsd-v11i10.32270.

[14] Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. Clin Rheumatol. 2009;28(7):749-756. doi: 10.1007/s10067-009-1135-x.

[15] Arden NK, Reading IC, Jordan KM, et al. A randomised controlled trial of tidal irrigation vs corticosteroid injection in knee osteoarthritis: the KIVIS Study. Osteoarthritis Cartilage. 2008;16(6):733-739. doi: 10.1016/j.joca.2007.10.013.

[16] Uthman I, Raynauld JP, Haraoui B. Intra-articular therapy in osteoarthritis. Postgrad Med J. 2003;79(934):449-453. doi: 10.1136/pmj.79.934.449.

[17] Reurink G, Gultner S, Verhagen E, et al. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2017;51(15):1125-1132. doi: 10.1136/bjsports-2016-097173.

[18] Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowaniec DM, et al. The positive effects of different platelet-rich plasma methods on human myoblasts. J Bone Joint Surg Am. 2012;94(12):1071-1077. doi: 10.2106/JBJS.K.00025.

[19] Sundman EA, Cole BJ, Karas V, et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. Am J Sports Med. 2014;42(1):35-41. doi: 10.1177/0363546513507766.

[20] Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Cole BJ. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. Am J Sports Med. 2016;44(3):792-800. doi: 10.1177/0363546515580787.

[21] Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic agents. Arthritis Rheum. 2001;44(6):1237-1247. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1237::AID-ART214>3.0.CO;2-F.

[22] Rizza RA. Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: role of the liver. Diabetes. 2011;60(1):47-55. doi: 10.2337/db10-1555.

[23] Sacks DB. Cardiometabolic risk factors and markers. Clin Chem. 2018;64(2):313-327. doi: 10.1373/clinchem.2017.273615.

[24] Geerling JC, Engeland WC, Kawata M, Lolait SJ. Glucocorticoids act on the brain to alter blood pressure. Endocrinology. 2008;149(11):5294-5302. doi: 10.1210/en.2008-0447.

[25] Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2013;108(9):1400-1415. doi: 10.1038/ajg.2013.218.

[26] Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis: epidemiology, pathophysiology and management. Am J Gastroenterol. 2003;98(12):2779-2785. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.08722.x.

[27] Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2015;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.

[28] Newberry SJ, Fitzgerald J, SooHoo NF, et al. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. Comparative Effectiveness Review No. 190. AHRQ Publication No. 17-EHC011-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2017.

[29] Filardo G, Kon E, Buda R, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2011;19(4):528-535. doi: 10.1007/s00167-010-1238-6.

[30] 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):884-891. doi: 10.1177/0363546515624678.

[31] Bennell KL, Hunter DJ, Paterson KL. Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis. Curr Rheumatol Rep. 2017;19(5):24. doi: 10.1007/s11926-017-0654-3.

[41] Courties A, Sellam J, Berenbaum F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(2):214-222. doi: 10.1097/BOR.0000000000000373.

[42] Berenbaum F, Wallace IJ, Lieberman DE, Felson DT. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2018;14(5):274-283. doi: 10.1038/nrrheum.2018.50.

[43] Sowers MR, Karvonen-Gutierrez CA. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2010;22(5):533-537. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833b4b3e.

[44] Reijman M, Pols HA, Bergink AP, et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. Ann Rheum Dis. 2007;66(2):158-162. doi: 10.1136/ard.2006.054890.