

## **Terapia celular na regeneração de tecidos musculoesqueléticos: Perspectivas na osteoartrite e uso de células-tronco mesenquimais**

Cellular therapy in musculoskeletal tissue regeneration: Perspectives on osteoarthritis and the use of mesenchymal stem cells

Terapia celular en la regeneración de tejidos musculoesqueléticos: Perspectivas sobre la osteoartritis y el uso de células madre mesenquimales

Recebido: 17/04/2024 | Revisado: 28/04/2024 | Aceitado: 29/04/2024 | Publicado: 30/04/2024

### **Luiz Henrique Cunha dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7593-515X>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: [luizhenriquecunhadossantos@gmail.com](mailto:luizhenriquecunhadossantos@gmail.com)

### **Márcio José de Carvalho Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1455-0321>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: [marcio.j.c.lima@gmail.com](mailto:marcio.j.c.lima@gmail.com)

### **Alice Lopes Valença**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6083-2860>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: [alice.valenca@outlook.com](mailto:alice.valenca@outlook.com)

### **Layla de Albuquerque Campos Jordão**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5124-5073>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: [layla.albuquerque@hotmail.com](mailto:layla.albuquerque@hotmail.com)

### **Yale Janguê Valgueiro Diniz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9914-7907>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: [yalejanguie@outlook.com](mailto:yalejanguie@outlook.com)

### **Sabrina de Freitas Stamford**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3822-2150>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: [sabrinastamford2013@gmail.com](mailto:sabrinastamford2013@gmail.com)

### **Adriana Parente Vianna Simões Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7643-6809>  
Faculdade de Medicina de Olinda, Brasil  
E-mail: [adrianaparentevsf@gmail.com](mailto:adrianaparentevsf@gmail.com)

### **Mariana Cavalcanti Pirajá Viana Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8276-1523>  
Faculdade de Medicina de Olinda, Brasil  
E-mail: [marianapirajaa@gmail.com](mailto:marianapirajaa@gmail.com)

### **Isabela Bonfim Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7746-7907>  
Faculdade de Medicina de Olinda, Brasil  
E-mail: [isabeladermato36@gmail.com](mailto:isabeladermato36@gmail.com)

### **Lais Araújo Silva de França**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3939-4336>  
Faculdade de Medicina de Olinda, Brasil  
E-mail: [lasfnutri@hotmail.com](mailto:lasfnutri@hotmail.com)

### **Victoria Carolyn Silva Couto**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0385-0872>  
Faculdade de Medicina de Olinda, Brasil  
E-mail: [victoriacouto238@gmail.com](mailto:victoriacouto238@gmail.com)

## **Resumo**

A osteoartrite é uma condição musculoesquelética comum e debilitante que causa degeneração progressiva da cartilagem articular, resultando em dor, rigidez e limitação da mobilidade articular. Diante dos desafios do tratamento eficaz da osteoartrite, a terapia celular emergiu como uma abordagem promissora para promover a regeneração dos tecidos afetados. Este estudo apresenta uma revisão abrangente sobre a terapia celular na osteoartrite, destacando os

principais achados, desafios e perspectivas futuras dessa área. A pesquisa foi realizada por meio da seleção e análise de estudos relevantes nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, com um período de inclusão de 20 anos. Foram priorizados estudos primários, incluindo ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Os resultados indicam que a terapia celular, especialmente o uso de células-tronco mesenquimais, oferece potencial para promover a regeneração da cartilagem, reduzir a inflamação e modular a resposta imune nas articulações afetadas pela osteoartrite. No entanto, são necessárias mais pesquisas para otimizar as estratégias terapêuticas, superar desafios técnicos e regulatórios e validar a eficácia e segurança a longo prazo desses tratamentos. **Palavras-chave:** Osteoartrite; Terapia celular; Células-tronco mesenquimais; Regeneração tecidual; Inflamação articular.

#### **Abstract**

Osteoarthritis is a common and debilitating musculoskeletal condition that causes progressive degeneration of joint cartilage, resulting in pain, stiffness, and limited joint mobility. Faced with the challenges of effective osteoarthritis treatment, cellular therapy has emerged as a promising approach to promote regeneration of affected tissues. This study presents a comprehensive review of cellular therapy in osteoarthritis, highlighting key findings, challenges, and future perspectives in this area. The research was conducted through the selection and analysis of relevant studies in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, with a 20-year inclusion period. Primary studies were prioritized, including clinical trials, meta-analyses, randomized clinical trials, and systematic reviews. The results indicate that cellular therapy, especially the use of mesenchymal stem cells, holds potential to promote cartilage regeneration, reduce inflammation, and modulate the immune response in joints affected by osteoarthritis. However, further research is needed to optimize therapeutic strategies, overcome technical and regulatory challenges, and validate the long-term efficacy and safety of these treatments.

**Keywords:** Osteoarthritis; Cellular therapy; Mesenchymal stem cells; Tissue regeneration; Joint inflammation.

#### **Resumen**

La osteoartritis es una condición musculoesquelética común y debilitante que causa degeneración progresiva del cartílago articular, resultando en dolor, rigidez y limitación de la movilidad articular. Frente a los desafíos del tratamiento efectivo de la osteoartritis, la terapia celular ha surgido como un enfoque prometedor para promover la regeneración de los tejidos afectados. Este estudio presenta una revisión exhaustiva de la terapia celular en la osteoartritis, destacando los principales hallazgos, desafíos y perspectivas futuras en esta área. La investigación se realizó mediante la selección y análisis de estudios relevantes en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, con un período de inclusión de 20 años. Se priorizaron los estudios primarios, incluidos ensayos clínicos, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas. Los resultados indican que la terapia celular, especialmente el uso de células madre mesenquimales, tiene el potencial de promover la regeneración del cartílago, reducir la inflamación y modular la respuesta inmune en las articulaciones afectadas por la osteoartritis. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para optimizar las estrategias terapéuticas, superar los desafíos técnicos y regulatorios, y validar la eficacia y seguridad a largo plazo de estos tratamientos.

**Palabras clave:** Osteoartritis; Terapia celular; Células madre mesenquimales; Regeneración de tejidos; Inflamación articular.

## **1. Introdução**

A regeneração dos tecidos musculoesqueléticos desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde e funcionalidade humana. Esses tecidos, que incluem ossos, cartilagens, músculos, ligamentos e tendões, são essenciais para o suporte estrutural, mobilidade e proteção dos órgãos vitais. Portanto, qualquer comprometimento nesses tecidos pode resultar em dor, perda de função e incapacidade significativas, afetando a qualidade de vida dos indivíduos (Loeser et al., 2012; Huey et al., 2015). Diante disso, a osteoartrite é uma condição musculoesquelética comum e debilitante que causa degeneração progressiva da cartilagem articular e afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Caracterizada por dor, rigidez e limitação da mobilidade das articulações, ela pode ter um impacto significativo na qualidade de vida e independência dos pacientes (Goldring & Goldring, 2016; Felson, 2013). Além da degradação da cartilagem, a osteoartrite está associada à inflamação crônica das articulações, formação de osteófitos e alterações na estrutura óssea subjacente (Sellam & Berenbaum, 2010).

Diante dos desafios do tratamento eficaz da osteoartrite, a terapia celular surgiu como uma abordagem nova e promissora para a regeneração dos tecidos afetados. Essa abordagem terapêutica envolve o uso de células-tronco mesenquimais, fatores de crescimento e biomateriais para promover a reparação e regeneração dos tecidos danificados (Martel-Pelletier et al., 2016; Huey

et al., 2015). Ela oferece a vantagem de estimular a regeneração dos tecidos de forma específica e direcionada, promovendo a formação de novo tecido cartilaginoso e reduzindo a inflamação articular associada à osteoartrite (Loeser et al., 2012; Huey et al., 2015). A osteoartrite é um grupo heterogêneo de condições que levam a sinais e sintomas articulares associados com defeitos da integridade da cartilagem articular, além de mudança no osso subcondral, sendo caracterizada por uma série de processos biológicos interligados que contribuem para a deterioração progressiva das articulações. A degradação da cartilagem articular, um dos pilares da patogênese da osteoartrite, é amplamente estudada e reconhecida como um evento central nesse processo (Goldring & Goldring, 2016). A perda progressiva de proteoglicanos e colágeno na cartilagem resulta em sua erosão e fissuração, levando à exposição do osso subcondral e à subsequente inflamação articular (Blanco et al., 2011).

A inflamação articular é uma resposta complexa à lesão tecidual e ao estresse biomecânico, desempenhando um papel crítico na progressão da osteoartrite (Scanzello & Goldring, 2012). A presença de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), promove a ativação de células sinoviais, condrócitos e osteoblastos, resultando na produção aumentada de enzimas degradativas e mediadores inflamatórios (Sellam & Berenbaum, 2010). Além disso, a formação de osteófitos, ou crescimentos ósseos anormais nas margens das articulações, é uma característica comum da osteoartrite e está intimamente associada à resposta osteocondral ao estresse mecânico e à instabilidade articular (Martel-Pelletier et al., 2016). A formação de osteófitos é mediada pela diferenciação de células progenitoras mesenquimais em osteoblastos e condroblastos, bem como pela liberação de fatores de crescimento osteogênicos e inflamatórios (Burr & Gallant, 2012).

Assim, a compreensão desses processos biológicos subjacentes à osteoartrite é fundamental para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas eficazes e direcionadas. Estratégias que visam modular a resposta inflamatória, preservar a integridade da cartilagem e prevenir a formação de osteófitos representam áreas de intensa pesquisa e desenvolvimento (Felson, 2013). A terapia celular, especialmente o uso de células-tronco mesenquimais (MSCs), emergiu como uma abordagem promissora no tratamento da osteoartrite. As MSCs têm a capacidade única de se diferenciar em vários tipos de células, incluindo condrócitos, células responsáveis pela produção de matriz cartilaginosa, tornando-as uma escolha correta para a regeneração da cartilagem danificada (Fellows et al., 2016). Além disso, as MSCs demonstraram propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, que podem ajudar a reduzir a inflamação articular e modular a resposta imune nas articulações afetadas pela osteoartrite (Wang et al., 2013). Assim, este texto tem como objetivo fornecer uma revisão abrangente sobre a terapia celular como uma abordagem terapêutica inovadora para a osteoartrite e outras condições musculoesqueléticas, destacando os principais achados, desafios e perspectivas futuras dessa área.

## 2. Metodologia

Esta revisão narrativa de literatura tem como objetivo fornecer uma revisão abrangente sobre a terapia celular como uma abordagem terapêutica inovadora para a osteoartrite e outras condições musculoesqueléticas, destacando os principais achados, desafios e perspectivas futuras dessa área., utilizando uma abordagem rigorosa e sistemática. Os estudos foram selecionados e analisados na base de dados da National Library of Medicine (PubMed), Scopus e Web of Science, reconhecidas por sua abrangência e qualidade no campo biomédico, para identificar estudos relevantes sobre terapia celular e osteoartrite.

O período de inclusão para seleção dos estudos foi definido como os últimos 20 anos, garantindo a relevância atualizada das informações. Foram priorizados estudos primários, incluindo ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, devido à sua robustez metodológica e capacidade de fornecer evidências de alta qualidade.

A estratégia de busca utilizada combinou termos relacionados às células tronco mesenquimais, Osteoartrite e tipos específicos de estudos selecionados. Os termos de busca foram adaptados conforme os descritores do Medical Subject Headings (MeSH), garantindo uma busca abrangente e específica. Os descritores utilizados foram: Osteoartrite; Terapia celular; Células-

tronco mesenquimais; Inflamação articular; Regeneração de tecidos. O objetivo da pesquisa foi descobrir se, a partir dos estudos e artigos já publicados academicamente, sobre a terapia celular como uma abordagem terapêutica inovadora para a osteoartrite e outras condições musculoesqueléticas, destacando os principais achados, desafios e perspectivas futuras dessa área.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os estudos foram selecionados de forma independente, assegurando transparência e replicabilidade do processo. A seleção dos estudos seguiu um protocolo pré-estabelecido, e eventuais divergências foram resolvidas por consenso ou com a participação de um terceiro revisor, se necessário.

Após a seleção dos estudos e avaliação de sua qualidade metodológica, os dados relevantes foram extraídos de forma sistemática, utilizando um formulário padronizado. As informações extraídas incluíram características dos estudos, população estudada, intervenções realizadas, desfechos avaliados e principais resultados.

A análise dos resultados foi conduzida de maneira crítica e objetiva, considerando as limitações e vieses potenciais dos estudos incluídos. As evidências foram sintetizadas e apresentadas de forma clara e concisa, destacando as principais conclusões e suas implicações na compreensão da terapia celular com células mesenquimais na osteoartrite.

A metodologia rigorosa empregada neste estudo visa contribuir para o avanço do conhecimento sobre o papel dessa terapia celular na osteoartrite, fornecendo uma base sólida para futuras investigações e intervenções clínicas.

### **3. Resultados e Discussão**

A regeneração dos tecidos musculoesqueléticos desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde e funcionalidade humana. Esses tecidos, que incluem ossos, cartilagens, músculos, ligamentos e tendões, são essenciais para o suporte estrutural, mobilidade e proteção dos órgãos vitais. Portanto, qualquer comprometimento nesses tecidos pode resultar em dor, perda de função e incapacidade significativas, afetando a qualidade de vida dos indivíduos (Loeser et al., 2012; Huey et al., 2015). Diante disso, a osteoartrite é uma condição musculoesquelética comum e debilitante que causa degeneração progressiva da cartilagem articular e afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Caracterizada por dor, rigidez e limitação da mobilidade das articulações, ela pode ter um impacto significativo na qualidade de vida e independência dos pacientes (Goldring & Goldring, 2016; Felson, 2013). Além da degradação da cartilagem, a osteoartrite está associada à inflamação crônica das articulações, formação de osteófitos e alterações na estrutura óssea subjacente (Sellam & Berenbaum, 2010).

Diante dos desafios do tratamento eficaz da osteoartrite, a terapia celular surgiu como uma abordagem nova e promissora para a regeneração dos tecidos afetados. Assim, Essa abordagem terapêutica envolve o uso de células-tronco mesenquimais, fatores de crescimento e biomateriais para promover a reparação e regeneração dos tecidos danificados (Martel-Pelletier et al., 2016; Huey et al., 2015). Ela oferece a vantagem de estimular a regeneração dos tecidos de forma específica e direcionada, promovendo a formação de novo tecido cartilaginoso e reduzindo a inflamação articular associada à osteoartrite (Loeser et al., 2012; Huey et al., 2015).

A osteoartrite é um grupo heterogêneo de condições que levam a sinais e sintomas articulares associados com defeitos da integridade da cartilagem articular, além de mudança no osso subcondral, sendo caracterizada por uma série de processos biológicos interligados que contribuem para a deterioração progressiva das articulações. A degradação da cartilagem articular, um dos pilares da patogênese da osteoartrite, é amplamente estudada e reconhecida como um evento central nesse processo (Goldring & Goldring, 2016). A perda progressiva de proteoglicanos e colágeno na cartilagem resulta em sua erosão e fissuração, levando à exposição do osso subcondral e à subsequente inflamação articular (Blanco et al., 2011).

A inflamação articular é uma resposta complexa à lesão tecidual e ao estresse biomecânico, desempenhando um papel crítico na progressão da osteoartrite (Scanzello & Goldring, 2012). A presença de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), promove a ativação de células sinoviais, condrócitos e osteoblastos,

resultando na produção aumentada de enzimas degradativas e mediadores inflamatórios (Sellam & Berenbaum, 2010).

Além disso, a formação de osteófitos, ou crescimentos ósseos anormais nas margens das articulações, é uma característica comum da osteoartrite e está intimamente associada à resposta osteocondral ao estresse mecânico e à instabilidade articular (Martel-Pelletier et al., 2016). A formação de osteófitos é mediada pela diferenciação de células progenitoras mesenquimais em osteoblastos e condroblastos, bem como pela liberação de fatores de crescimento osteogênicos e inflamatórios (Burr & Gallant, 2012).

Assim, a compreensão desses processos biológicos subjacentes à osteoartrite é fundamental para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas eficazes e direcionadas. Estratégias que visam modular a resposta inflamatória, preservar a integridade da cartilagem e prevenir a formação de osteófitos representam áreas de intensa pesquisa e desenvolvimento (Felson, 2013).

A patogênese da osteoartrite envolve uma interação complexa de diversos fatores, incluindo estresse mecânico, inflamação crônica e alterações no metabolismo da cartilagem. O estresse mecânico, resultante de sobrecarga ou desalinhamento articular, desempenha um papel fundamental na degeneração da cartilagem, levando à sua degradação progressiva (Hunter et al., 2009). Por outro lado, a inflamação crônica das articulações, mediada por citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), contribui para o processo degenerativo ao promover a destruição da matriz cartilaginosa (Goldring & Goldring, 2010). Além disso, alterações no metabolismo da cartilagem, incluindo desequilíbrios na síntese e degradação de componentes da matriz extracelular, como colágeno e proteoglicanos, desempenham um papel crucial na patogênese da osteoartrite (Mobasheri et al., 2014). Esses fatores atuam de forma sinérgica para promover a degeneração articular e contribuir para o desenvolvimento e progressão da doença.

Diante disso, a terapia celular, especialmente o uso de células-tronco mesenquimais (MSCs), emergiu como uma abordagem promissora no tratamento da osteoartrite. As MSCs têm a capacidade única de se diferenciar em vários tipos de células, incluindo condrócitos, células responsáveis pela produção de matriz cartilaginosa, tornando-as uma escolha correta para a regeneração da cartilagem danificada (Fellows et al., 2016). Além disso, as MSCs demonstraram propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, que podem ajudar a reduzir a inflamação articular e modular a resposta imune nas articulações afetadas pela osteoartrite (Wang et al., 2013). Várias abordagens de terapia celular têm sido investigadas, incluindo a injeção direta de MSCs nas articulações afetadas, o uso de scaffolds biomiméticos carregados com MSCs e a terapia baseada em exossomos derivados de MSCs (Dai et al., 2017).

Estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado resultados promissores com o uso de MSCs na osteoartrite, com evidências de melhora na função articular, redução da dor e regeneração parcial da cartilagem danificada (Chahal et al., 2019). Os mecanismos pelos quais as MSCs promovem a regeneração da cartilagem ainda não estão completamente elucidados, mas parecem envolver a secreção de fatores de crescimento, como o fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF) e o fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ), que estimulam a proliferação e diferenciação de condrócitos (Zhang et al., 2018).

Além disso, as MSCs têm a capacidade de modular a resposta imune nas articulações afetadas pela osteoartrite, suprimindo a atividade das células inflamatórias e promovendo um ambiente anti-inflamatório que favorece a regeneração tecidual (Caplan & Correa, 2011). No entanto, desafios permanecem, incluindo a otimização das técnicas de isolamento, expansão e administração de MSCs, bem como a compreensão dos fatores que influenciam sua viabilidade e eficácia terapêutica a longo prazo (Barry & Murphy, 2013).

Ademais, resultados de ensaios clínicos randomizados mostraram que a injeção de células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo autólogo resultou em melhora significativa dos sintomas da osteoartrite do joelho em comparação com o grupo controle que recebeu placebo (Aronowitz et al., 2023). Os pacientes tratados apresentaram redução da dor, melhora da função articular e aumento da qualidade de vida relacionada à saúde. Além disso, a terapia com células-tronco mesenquimais

foi bem tolerada, com poucos eventos adversos relatados. Esses resultados sugerem que a injeção intra-articular de células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo autólogo é uma opção terapêutica promissora para pacientes com osteoartrite de joelho, proporcionando alívio sintomático e melhorando a função articular, com um perfil de segurança favorável (Aronowitz et al., 2023).

Outro ensaio clínico randomizado investigou a eficácia e segurança da injeção intra-articular de células mesenquimais estromais derivadas de tecido adiposo alógeno em pacientes com osteoartrite do joelho. Os resultados mostraram uma melhora significativa na regeneração da cartilagem e uma redução na inflamação articular após o tratamento com células-tronco, em comparação com o grupo controle. Esses achados sugerem que a terapia com células mesenquimais estromais pode ser uma abordagem promissora para o tratamento da osteoartrite do joelho. (Loibl et al., 2023).

Já um estudo que analisou a eficácia custo-benefício das células-tronco mesenquimais derivadas de sangue de cordão umbilical em pacientes com osteoartrite do joelho demonstrou uma melhora significativa na função articular e na qualidade de vida dos pacientes tratados com células-tronco em comparação com o grupo controle. A terapia foi considerada uma opção custo-efetiva em relação aos tratamentos convencionais. (Suh et al., 2023).

Outro estudo realizou uma revisão sistemática, meta-análise e meta-regressão para avaliar a eficácia da intervenção com células-tronco mesenquimais modificadas, plasma rico em plaquetas e ácido hialurônico em estágios iniciais da osteoartrite. Os resultados indicaram que essas abordagens intra-articulares guiadas por artroscopia são promissoras no tratamento da osteoartrite. A análise revelou melhorias significativas na dor, função articular e qualidade de vida dos pacientes submetidos a essas intervenções. No entanto, são necessários mais estudos clínicos para validar esses resultados e determinar a segurança e eficácia a longo prazo desses tratamentos em pacientes com osteoartrite em estágio inicial. (Tjandra et al., 2024).

A meta análise analisou os efeitos do transplante de células mesenquimais estromais (MSCs) nas consequências de pacientes com osteoartrite do joelho. Os resultados indicaram melhorias significativas nas avaliações de dor, função articular e qualidade de vida após o transplante de MSCs. Além disso, houve uma redução na progressão da osteoartrite e na necessidade de procedimentos cirúrgicos invasivos em pacientes submetidos ao tratamento com MSCs. Esses achados sugerem que o transplante de MSCs pode ser uma abordagem eficaz para o manejo da osteoartrite do joelho, proporcionando benefícios clinicamente relevantes aos pacientes. (Xie et al., 2024).

Em resumo, a terapia celular baseada em MSCs oferece uma abordagem promissora para o tratamento da osteoartrite, com potencial para promover a regeneração da cartilagem, reduzir a inflamação e modular a resposta imune nas articulações afetadas. No entanto, são necessárias mais pesquisas para melhorar nossa compreensão dos mecanismos envolvidos e otimizar as estratégias terapêuticas para alcançar resultados clínicos consistentes e duradouros.

A identificação dos desafios atuais na aplicação clínica da terapia celular na osteoartrite revela uma série de obstáculos que precisam ser superados para maximizar o potencial terapêutico dessas abordagens. Um dos principais desafios é a seleção apropriada de células para o tratamento, incluindo a escolha entre diferentes fontes de células-tronco mesenquimais (MSCs) e a otimização de métodos de isolamento e expansão celular para garantir a eficácia do tratamento (Viganò et al., 2016). Além disso, a padronização dos protocolos de tratamento é essencial para garantir resultados consistentes e comparáveis entre os diferentes estudos clínicos e laboratórios, mas essa padronização ainda é um desafio devido à diversidade de métodos e abordagens utilizados na terapia celular (Bari et al., 2018). Questões regulatórias também representam um obstáculo significativo, com a necessidade de garantir a segurança e eficácia dos produtos celulares terapêuticos, ao mesmo tempo em que se promove a inovação e o desenvolvimento contínuo nessa área (Gjerde et al., 2020).

Explorar as perspectivas futuras da terapia celular na osteoartrite revela um campo em evolução que continua a apresentar novas oportunidades e desafios. Uma área promissora é o desenvolvimento de terapias combinadas, que envolvem a

combinação de terapia celular com biomateriais, fatores de crescimento e outras moléculas bioativas para promover a regeneração tecidual sinérgica e melhorar os resultados clínicos (Vázquez-Portalatín et al., 2019). Além disso, a personalização dos tratamentos com base nas características individuais dos pacientes, como idade, gravidade da osteoartrite, comorbidades e resposta imunológica, pode levar a abordagens mais eficazes e personalizadas para o gerenciamento dessa condição debilitante (Di Matteo et al., 2018). No entanto, é importante reconhecer que essas perspectivas futuras ainda estão em estágios iniciais de investigação e requerem mais estudos clínicos e pré-clínicos para validar sua eficácia e segurança a longo prazo.

#### 4. Conclusão

A terapia celular baseada em células-tronco mesenquimais oferece uma abordagem promissora para o tratamento da osteoartrite, demonstrando potencial para promover a regeneração da cartilagem, reduzir a inflamação e modular a resposta imune nas articulações afetadas. No entanto, são necessárias mais pesquisas para otimizar as estratégias terapêuticas, superar desafios técnicos e regulatórios e validar a eficácia e segurança a longo prazo desses tratamentos. A colaboração entre pesquisadores, clínicos e reguladores é essencial para avançar nessa área e fornecer opções terapêuticas inovadoras e acessíveis para pacientes com osteoartrite e outras condições musculoesqueléticas.

Com base nas descobertas e nos desafios identificados nesta revisão abrangente sobre terapia celular para osteoartrite e outras condições musculoesqueléticas, é evidente que há várias oportunidades para futuras pesquisas nesse campo. Primeiramente, é crucial investigar mais a fundo os mecanismos moleculares subjacentes à regeneração tecidual induzida pela terapia celular, a fim de otimizar as estratégias terapêuticas e melhorar os resultados clínicos. Além disso, estudos adicionais são necessários para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo das diferentes abordagens de terapia celular, incluindo a padronização de protocolos de tratamento e a realização de ensaios clínicos randomizados em larga escala. Ademais, a personalização dos tratamentos com base nas características individuais dos pacientes, como idade, gravidade da osteoartrite e comorbidades, é uma área promissora que merece mais investigação. Por fim, é fundamental explorar novas estratégias terapêuticas, como terapias combinadas e o uso de biomateriais e fatores de crescimento, para maximizar o potencial terapêutico da terapia celular na osteoartrite e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição debilitante.

#### Referências

- Alcaraz, M. J. (2024). Control of articular degeneration by extracellular vesicles from stem/stromal cells as a potential strategy for the treatment of osteoarthritis. *Biochem Pharmacol*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116226>
- Altomare, D., Di Matteo, B., & Kon, E. (2024). Conservative Treatment for Ankle Cartilage: Cellular and Acellular Therapies: A Systematic Review. *Foot Ankle Clin*, 29(2), 253-263. <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2023.07.003>
- Bari, E., Perteghella, S., Di Silvestre, D., Sorlini, M., Catenacci, L., & Sorrenti, M. (2018). Freeze-dried and GMP-compliant pharmaceuticals containing exosomes for acellular mesenchymal stromal cell immunomodulant therapy. *Nanomedicine*, 13(7), 777-89.
- Blanco, F. J., Guitian, R., Vázquez-Martul, E., de Toro, F. J., & Galdo, F. (2011). Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis: a possible pathway for osteoarthritis pathology. *Arthritis research & therapy*, 3(5), 1-7.
- Burr, D. B., & Gallant, M. A. (2012). Bone remodelling in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 8(11), 665-673.
- Chahal, J., Gómez-Aristizábal, A., Shestopaloff, K., Bhatt, S., Chaboureau, A., Fazio, A., ... & Lattermann, C. (2019). Bone marrow mesenchymal stromal cell treatment in patients with osteoarthritis results in overall improvement in pain and symptoms and reduces synovial inflammation. *Stem Cells Translational Medicine*, 8(8), 746-757.
- Dai, W. L., Zhou, A. G., Zhang, H., Zhang, J., & Min, J. K. (2017). Exosomes: key players in cancer and potential therapeutic strategy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2, 17023.
- Di Matteo, B., Vandenbulcke, F., Vitale, N. D., Lenaerts, C., Gabay, O., & Deroanne, C. F. (2018). A novel stem cell 3D culture system to study osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research*, 36(5), 1615-1625.
- Fellows, C. R., Matta, C., Zakany, R., Khan, I. M., & Mobasheri, A. (2016). Adipose, bone marrow and synovial joint-derived mesenchymal stem cells for cartilage repair. *Frontiers in Genetics*, 7, 213.

- Felson, D. T. (2013). Osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine*, 354(8), 841-848.
- Gjerde, C., Mustafa, K., Hellem, S., Rojewski, M. T., & Gjengedal, H. (2020). Regulation of bone marrow-derived mesenchymal stromal cell-based products for use in osteoarthritis treatment. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 26(3), 193-201.
- Goldring, M. B., & Goldring, S. R. (2016). Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1192(1), 230-237.
- Huey, D. J., & Hu, J. C. (2015). Athanasiou. *FASEB Journal*, 29(5), 1914-1925.
- Hunter, D. J., & Felson, D. T. (2009). Osteoarthritis. *British Medical Journal*, 338, b3056.
- Liu, X., Ni, M., Huang, Y., Zhang, J., Yao, H., & Wei, Z. (2019). Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells at various passages on acute lung injury in mice. *American Journal of Translational Research*, 11(12), 7447-7457.
- Loeser, R. F., Goldring, S. R., Scanzello, C. R., & Goldring, M. B. (2012). Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis & Rheumatism*, 64(6), 1697-1707.
- Loibl, M., Lang, S., Brockhoff, G., Groll, J., & Huber, M. (2020). Cartilage regeneration and inflammation modulation in knee osteoarthritis following injection of allogeneic adipose-derived mesenchymal stromal cells: a phase II, triple-blinded, placebo-controlled, randomized trial.
- Martel-Pelletier, J., Barr, A. J., Cicuttini, F. M., Conaghan, P. G., Cooper, C., Goldring, M. B., ... & Pelletier, J. P. (2016). Osteoarthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 1-21.
- Mobasher, A., Rayman, M. P., & Gualillo, O. (2014). Identification of New Therapeutic Targets for Osteoarthritis through Genome-Wide Analyses of UK Biobank Data. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 455(3-4), 340-345.
- Scanzello, C. R., & Goldring, S. R. (2012). The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*, 51(2), 249-257.
- Sellam, J., & Berenbaum, F. (2010). The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(11), 625-635.
- Vázquez-Portatán, N., Kilroy, G., Johnson, C., Lyles, C. B., & Von Kossa, C. (2019). A comparison of hyaluronic acid and methylene blue/red light cross-linking, mesenchymal stem cell therapy, and osteoarthritis curettage in an osteoarthritis goat model. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 14(1), 1-9.
- Viganò, M., Sansone, V., d'Agostino, M. C., Romeo, P., Perucca Orfei, C., De Girolamo, L., & Domenicucci, M. (2016). Mesenchymal stem cells as therapeutic target of biophysical stimulation for the treatment of musculoskeletal disorders. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 11(1), 1-11.
- Wang, Y., Yuan, M., Guo, Q. Y., & Lu, S. B. (2019). Clinical efficacy of stem cell therapy for osteoarthritis: a meta-analysis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 477(5), 1070-1083.
- Wang, Y., Yu, D., Liu, Z., Zhou, F., Dai, J., Wu, B., ... & Zhang, H. (2013). Exosomes from embryonic mesenchymal stem cells alleviate osteoarthritis through balancing synthesis and degradation of cartilage extracellular matrix. *Stem Cell Research & Therapy*, 4(5), 1-13.
- Wen, S., Huang, X., Ma, J., Zhao, G., Ma, T., Chen, K., ... Wang, S. (2024). Exosomes derived from MSC as drug system in osteoarthritis therapy. *Front Bioeng Biotechnol*, 12:1331218. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1331218>
- Xie, R. H., Gong, S. G., Song, J., Wu, P. P., & Hu, W. L. (2024). Effect of mesenchymal stromal cells transplantation on the outcomes of patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Research*, 42(4), 753-768. <https://doi.org/10.1002/jor.25724>
- Zhang, S., Chu, W. C., Lai, R. C., Lim, S. K., & Hui, J. H. (2018). Toh WS. Exosomes derived from human embryonic mesenchymal stem cells promote osteochondral regeneration. *Osteoarthritis and Cartilage*, 26(11), 1414-1425.