

Eficácia e segurança das terapias com células-tronco mesenquimais em lesões de cartilagem do joelho: uma revisão sistemática

Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapies for knee cartilage injuries: a systematic review

Eficacia y seguridad de las terapias con células madre mesenquimales para las lesiones del cartilago de la rodilla: una revisión sistemática

Recebido: 19/09/2025 | Revisado: 26/09/2025 | Aceitado: 26/09/2025 | Publicado: 27/09/2025

Almir Ângelo Magalhães Neto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5341-1737>

Santa Casa de Misericórdia de Sobral – Hospital de Ensino Vinculado à Faculdade de Medicina de Sobral, UFC, Brasil

E-mail: almirjaja@gmail.com

Felipe Alves Sobreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1266-2421>

Santa Casa de Misericórdia de Sobral – Hospital de Ensino Vinculado à Faculdade de Medicina de Sobral, UFC, Brasil

E-mail: dr.felipesobreira@gmail.com

Leonardo Jorge Alves Bezerra

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2343-376X>

Santa Casa de Misericórdia de Sobral – Hospital de Ensino Vinculado à Faculdade de Medicina de Sobral, UFC, Brasil

E-mail: leonardojab@hotmail.com

Júlio César Chagas e Cavalcante

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-0514>

Santa Casa de Misericórdia de Sobral – Hospital de Ensino Vinculado à Faculdade de Medicina de Sobral, UFC, Brasil

E-mail: juliocesarchagasc@gmail.com

Resumo

Introdução: As terapias com células-tronco têm emergido como uma alternativa inovadora e promissora para o tratamento de lesões cartilaginosas do joelho, visando promover a regeneração tecidual e retardar a necessidade de artroplastia. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e a segurança das terapias com células-tronco, especialmente mesenquimais e autólogas, no tratamento em adultos, de lesões cartilaginosas do joelho. **Métodos:** Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA, com protocolo registrado no PROSPERO (CRD420251028539). Foram incluídos estudos clínicos entre 2015-2025, sobre terapia com células-tronco mesenquimais (CTMs) em adultos com lesões cartilaginosas do joelho. A busca foi feita em PubMed, LILACS e SciELO, com seleção, extração e avaliação do risco de viés, realizadas por revisores independentes. **Resultados:** Os nove estudos analisados indicam que o uso de CTMs, derivadas de medula óssea ou tecido adiposo, apresenta efeitos positivos no tratamento da osteoartrite do joelho. Os principais desfechos mostraram melhora na dor, função articular e qualidade de vida, com baixo risco de eventos adversos. No entanto, a heterogeneidade dos desenhos metodológicos, tipos celulares e protocolos de aplicação impede a realização de meta-análise e limita a generalização dos achados. Embora promissores, os resultados reforçam a necessidade de mais estudos controlados, com maior número de participantes e seguimento prolongado, para validar a eficácia e segurança das CTMs no contexto clínico. **Conclusões:** Conclui-se que as terapias com CTMs são promissoras para a osteoartrite do joelho, com benefícios clínicos observados. Contudo, são necessários mais estudos padronizados para confirmar a eficácia e estabelecer diretrizes seguras de aplicação.

Palavras-chave: Células-Tronco Mesenquimais; Cartilagem Articular; Lesões do Joelho; Terapia Celular; Regeneração Tecidual; Revisão.

Abstract

Introduction: Stem cell therapies have emerged as an innovative and promising alternative for the treatment of knee cartilage injuries, aiming to promote tissue regeneration and delay the need for arthroplasty. **Objective:** To assess the efficacy and safety of stem cell therapies, particularly mesenchymal and autologous stem cells, in the treatment of knee cartilage injuries in adults. **Methods:** This systematic review followed the PRISMA guidelines and was registered in PROSPERO (CRD420251028539). Clinical studies published between 2015 and 2025 on mesenchymal stem cell (MSC) therapy in adults with knee cartilage injuries were included. A comprehensive search was conducted in PubMed, LILACS, and SciELO. Study selection, data extraction, and risk of bias assessment were performed

independently by reviewers. Results: The nine studies analyzed indicate that the use of MSCs, derived from bone marrow or adipose tissue, shows positive effects in the treatment of knee osteoarthritis. The main outcomes included improvements in pain, joint function, and quality of life, with a low risk of adverse events. However, the heterogeneity of methodological designs, cell types, and application protocols prevents meta-analysis and limits the generalizability of the findings. While promising, the results highlight the need for more controlled studies with larger sample sizes and longer follow-up periods to validate the clinical efficacy and safety of MSCs. Conclusions: Mesenchymal stem cell therapies appear to be a promising option for knee osteoarthritis, with observed clinical benefits. Nevertheless, more standardized studies are needed to confirm their efficacy and establish safe application guidelines.

Keywords: Mesenchymal Stem Cells; Articular Cartilage; Knee Injuries; Cell Therapy; Tissue Regeneration; Review.

Resumen

Introducción: Las terapias con células madre han surgido como una alternativa innovadora y prometedora para el tratamiento de las lesiones del cartílago de la rodilla, con el objetivo de promover la regeneración tisular y retrasar la necesidad de artroplastia. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y la seguridad de las terapias con células madre, particularmente las mesenquimales y autólogas, en el tratamiento de las lesiones del cartílago de la rodilla en adultos. **Métodos:** Esta revisión sistemática siguió las directrices PRISMA y fue registrada en PROSPERO (CRD420251028539). Se incluyeron estudios clínicos publicados entre 2015 y 2025 sobre terapia con células madre mesenquimales (CMM) en adultos con lesiones de cartílago de rodilla. Se realizó una búsqueda exhaustiva en PubMed, LILACS y SciELO. La selección de estudios, la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo fueron realizadas de manera independiente por los revisores. **Resultados:** Los nueve estudios analizados indican que el uso de CMM, derivadas de médula ósea o tejido adiposo, muestra efectos positivos en el tratamiento de la artrosis de rodilla. Los principales desenlaces incluyeron mejoras en el dolor, la función articular y la calidad de vida, con bajo riesgo de eventos adversos. Sin embargo, la heterogeneidad de los diseños metodológicos, tipos celulares y protocolos de aplicación impide la realización de un metanálisis y limita la generalización de los hallazgos. Aunque prometedores, los resultados destacan la necesidad de más estudios controlados con muestras mayores y periodos de seguimiento más prolongados para validar la eficacia clínica y la seguridad de las CMM. **Conclusiones:** Las terapias con células madre mesenquimales parecen ser una opción prometedora para la artrosis de rodilla, con beneficios clínicos observados. No obstante, se requieren estudios más estandarizados para confirmar su eficacia y establecer pautas de aplicación seguras.

Palabras clave: Células Madre Mesenquimales; Cartílago Articular; Lesiones de Rodilla; Terapia Celular; Regeneración Tisular; Revisión.

1. Introdução

As lesões cartilaginosas do joelho representam um desafio significativo na ortopedia, especialmente devido à limitada capacidade de regeneração da cartilagem articular (Buckwalter & Mankin, 1998). Condições como lesões condrais e osteocondrais, frequentemente associadas a traumas ou degenerações progressivas, podem levar a dor crônica, limitação funcional e, em última instância, à necessidade de procedimentos mais invasivos, como a artroplastia do joelho (Kraeutler et al., 2018; Hoburg et al., 2023; Yoon et al., 2024).

Nas últimas décadas, a medicina regenerativa tem se destacado como uma alternativa promissora e o uso de células-tronco, especialmente as células-tronco mesenquimais (CTMs), ganhou destaque. Diversas fontes celulares vêm sendo investigadas, como a medula óssea, o tecido adiposo e o sangue do cordão umbilical, com diferentes métodos de preparo, aplicação e resultados clínicos. Entre essas, as células-tronco autólogas se destacam por reduzir riscos imunológicos e éticos, sendo amplamente utilizadas em protocolos experimentais e terapias emergentes (Teixeira et al., 2016; Du et al., 2016; Shin et al., 2021).

Diversos estudos clínicos e pré-clínicos demonstraram melhora dos sintomas (dor, mobilidade) e até evidências de regeneração tecidual, avaliadas por ressonância magnética ou artroscopia. No entanto, os resultados ainda são heterogêneos, com variações quanto ao tipo celular utilizado, método de preparo, via de aplicação, dose e tempo de seguimento. Além disso, faltam comparações diretas entre diferentes tipos de células e protocolos, bem como estudos com longos períodos de acompanhamento que confirmem segurança e durabilidade dos efeitos clínicos (Liu et al., 2019; Chahla et al., 2020;

Maheshwer et al., 2021).

Diante disso, o campo ainda carece de sínteses sistemáticas e críticas da literatura, que possam orientar condutas clínicas e direcionar futuras pesquisas. Uma abordagem sistemática permitirá identificar lacunas de conhecimento, avaliar a robustez das evidências e contribuir para a padronização de terapias celulares aplicadas à cartilagem do joelho. Esta revisão sistemática busca responder à seguinte questão: qual a eficácia e a segurança das terapias com células-tronco, especialmente mesenquimais e autólogas, no tratamento de lesões cartilaginosas do joelho em adultos? Para tanto, tem como objetivo avaliar os resultados dessas terapias a partir da literatura científica, identificando os tipos celulares mais empregados em ensaios clínicos, comparando os efeitos de diferentes fontes (como medula óssea, tecido adiposo e sangue de cordão umbilical) sobre dor, função articular e regeneração tecidual, além de analisar a incidência e a natureza dos eventos adversos relatados. Adicionalmente, será considerada a qualidade metodológica dos estudos incluídos, com atenção ao risco de viés e ao nível de evidência, bem como sintetizados os principais desfechos clínicos (VAS, WOMAC, IKDC) e estruturais (avaliados por imagem ou artroscopia) associados ao uso dessas terapias.

2. Metodologia

Realizou-se um estudo de natureza quantitativa (chegando-se a 9 artigos selecionados) e qualitativa em relação à análise realizada nesses artigos (Pereira et al., 2018) num estudo de revisão bibliográfica (Snyder, 2019).

2.1 Protocolo e registro

Esta revisão sistemática será conduzida de acordo com as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Page et al., 2021). O protocolo foi registrado na plataforma PROSPERO antes do início do processo de seleção dos estudos (PROSPERO 2025 CRD420251028539).

2.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos clínicos publicados entre janeiro de 2015 e abril de 2025, nos idiomas inglês, português ou espanhol, que investigaram o uso de terapias com células-tronco em adultos (≥ 18 anos) com lesões cartilaginosas do joelho, incluindo lesões condrais e osteocondrais, com ou sem presença de osteoartrite. Foram considerados estudos que utilizaram CTMs de origem autóloga ou alogênica, provenientes de tecidos como medula óssea, tecido adiposo ou sangue de cordão umbilical, administradas isoladamente ou em combinação com procedimentos cirúrgicos. Foram elegíveis ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos caso-controle e séries de casos com pelo menos 10 participantes, desde que apresentassem desfechos relacionados à eficácia clínica (como melhora da função, dor, ou evidência por imagem) e/ou à segurança da intervenção (eventos adversos). Foram excluídos os estudos com populações pediátricas, aqueles que utilizaram células-tronco não mesenquimais (como embrionárias ou pluripotentes induzidas), estudos voltados para outras articulações que não o joelho, bem como investigações pré-clínicas (in vitro ou em modelos animais), revisões narrativas, editoriais, cartas, comentários e protocolos. Também foram excluídos os estudos que não descreveram claramente a origem, o tipo celular ou a via de aplicação das células-tronco utilizadas.

2.3 Fontes de informação

A busca por estudos relevantes foi realizada de forma sistemática nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed/MEDLINE, LILACS/BVS e SciELO, cobrindo o período de janeiro de 2015 a abril de 2025. A estratégia de busca foi

adaptada individualmente para cada base, utilizando combinações de descritores controlados (MeSH/DeCS) e palavras-chave livres relacionadas a células-tronco, cartilagem articular, joelho e terapias regenerativas. Além das bases principais, também foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos e em revisões sistemáticas previamente publicadas, a fim de identificar artigos potencialmente elegíveis não capturados nas buscas eletrônicas (estratégia de “snowballing”). Quando necessário, foram contatados os autores dos estudos para esclarecimentos ou obtenção de dados adicionais.

2.4 Busca

A estratégia de busca foi desenvolvida com o auxílio de um bibliotecário especializado em revisão sistemática, com o objetivo de garantir abrangência e precisão na identificação de estudos relevantes. Foram utilizadas combinações de descritores controlados (DeCS e MeSH) e termos livres, conectados por operadores booleanos (AND, OR), abrangendo os principais conceitos da pesquisa: lesões cartilaginosas do joelho, células-tronco mesenquimais e terapia regenerativa. A seguir, um exemplo de estratégia aplicada na base PubMed/MEDLINE: (“Stem Cells, Mesenchymal”[MeSH] OR “Mesenchymal Stem Cells” OR “MSC” OR “Células-Tronco Mesenquimais”) AND (“Cartilage, Articular”[MeSH] OR “Cartilaginous Injuries” OR “Lesões Cartilaginosas”) AND (“Knee Injuries”[MeSH] OR “Knee” OR “Joelho”) AND (“Cell Therapy” OR “Terapia Celular” OR “Regenerative Medicine” OR “Terapia Regenerativa”). Estratégias semelhantes foram adaptadas para as bases LILACS/BVS e SciELO, respeitando as particularidades sintáticas de cada plataforma. Foram aplicados filtros para limitar os resultados em estudos publicados entre 2015 e 2025, envolvendo seres humanos, em idiomas inglês, português ou espanhol. Os registros recuperados foram organizados e gerenciados em softwares de referência, permitindo a remoção de duplicatas e facilitando a triagem por pares.

2.5 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas: triagem inicial por título e resumo, seguida da leitura completa dos artigos potencialmente elegíveis. Ambas as fases foram conduzidas de forma independente por dois revisores previamente treinados, utilizando uma plataforma de gerenciamento de referências. Os critérios de inclusão e exclusão, definidos previamente, foram aplicados de maneira padronizada em cada etapa do processo. Na triagem inicial, todos os registros recuperados nas bases de dados foram avaliados com base nos títulos e resumos. Os artigos que não atendiam aos critérios de elegibilidade foram excluídos. Em seguida, os textos completos dos estudos potencialmente elegíveis foram analisados na íntegra, para confirmar sua inclusão na revisão. Em caso de discordância entre os revisores, um terceiro avaliador foi consultado para resolução por consenso. O processo de seleção foi documentado em um fluxograma seguindo as diretrizes do PRISMA 2020 (Page et al., 2021), detalhando o número de estudos identificados, selecionados, excluídos (com justificativa) e incluídos na revisão final.

2.6 Processo de coleta de dados

A coleta dos dados foi realizada de forma padronizada por dois revisores, de maneira independente, utilizando um formulário previamente elaborado e testado com base nos objetivos da revisão. As informações foram inseridas em uma planilha eletrônica compartilhada, e os dados extraídos por cada revisor foram comparados para identificação de discrepâncias. As divergências foram resolvidas por consenso ou, quando necessário, com a participação de um terceiro revisor. Em casos de dados ausentes, inconsistentes ou incompletos, os autores dos estudos foram contatados por e-mail para esclarecimentos adicionais. Esse processo visou garantir a transparência, reprodutibilidade e confiabilidade dos dados extraídos para a síntese qualitativa e, se possível, quantitativa dos resultados.

2.7 Lista dos dados

Os dados extraídos dos estudos incluídos abrangeram informações relevantes para responder à questão da revisão e compreender o contexto das intervenções analisadas. Foram coletadas as seguintes variáveis:

- Informações bibliográficas: nome dos autores, ano de publicação, país de realização do estudo e periódico.
- Características metodológicas: desenho do estudo (ensaio clínico randomizado, estudo de coorte, etc.), tempo de acompanhamento, número de participantes e critérios de inclusão e exclusão.
- Perfil dos participantes: idade média, faixa etária, sexo, diagnóstico clínico, gravidade da lesão cartilaginosa e presença de comorbidades.
- Detalhes da intervenção: tipo de célula-tronco utilizada (mesenquimais autólogas), origem celular (medula óssea, tecido adiposo, cordão umbilical), via de administração, dose, número de aplicações e uso associado a outras terapias (ex: microfraturas, PRP).
- Grupo controle ou comparador, quando aplicável: tipo de tratamento convencional, placebo ou ausência de tratamento.
- Desfechos avaliados: medidas de eficácia clínica (melhora da dor, função articular, imagem, escalas validadas como IKDC, WOMAC, VAS) e medidas de segurança (eventos adversos, rejeição, complicações).
- Resultados principais: dados quantitativos e qualitativos, intervalos de confiança, significância estatística e conclusões dos autores. Todos os dados foram organizados em uma planilha eletrônica estruturada, para facilitar a análise e a apresentação dos achados na síntese narrativa e, se possível, em metanálise.

2.8 Risco de viés em cada estudo

A avaliação do risco de viés foi realizada de forma independente por dois revisores, utilizando ferramentas validadas conforme o desenho metodológico dos estudos. Para todos os estudos incluídos, aplicou-se o instrumento RoB 1.0, que avalia randomização, ocultação da alocação, cegamento, dados incompletos e relato seletivo. Cada domínio foi classificado em níveis de risco (“baixo risco”, “risco incerto” ou “alto risco” para o RoB 1.0). Divergências entre os avaliadores foram resolvidas por consenso ou com a mediação de um terceiro revisor. Os resultados da avaliação do risco de viés foram apresentados em forma de gráfico.

2.9 Medidas de sumarização

Os desfechos extraídos dos estudos foram sintetizados, qualitativa e quantitativamente, conforme a natureza dos dados. Para variáveis contínuas, calculou-se médias, desvios padrão e diferenças médias ou padronizadas, e para desfechos dicotômicos, risco relativo ou odds ratio, todos com intervalo de confiança de 95%. Devido à heterogeneidade e insuficiência de dados compatíveis, não foi possível realizar meta-análise. Os resultados foram apresentados em síntese narrativa, agrupando os achados por tipo de intervenção, origem das células-tronco e características dos estudos.

2.10 Risco de viés entre estudos

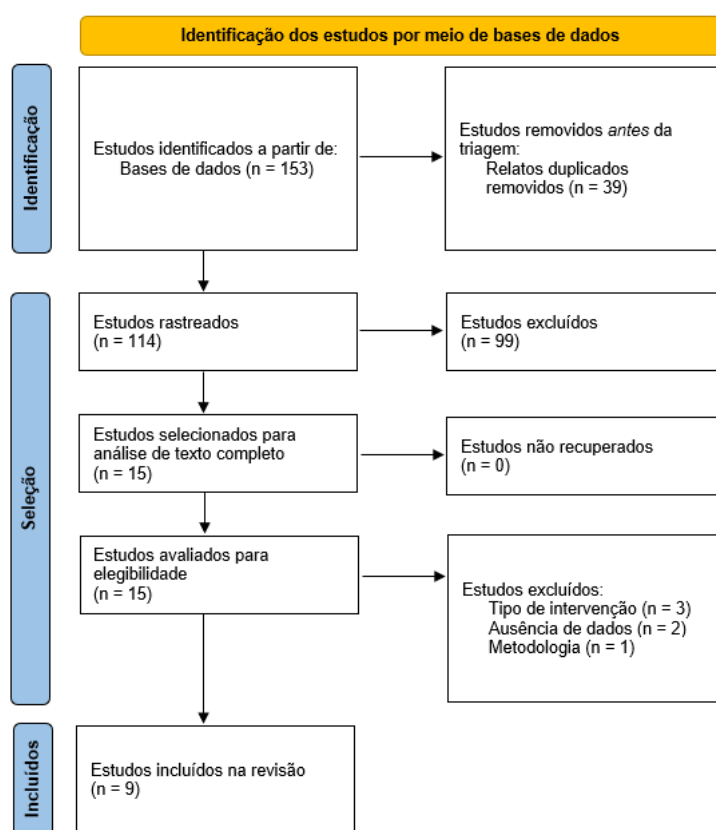
Devido ao número insuficiente de estudos incluídos (<10), não foi possível realizar avaliação formal do risco de viés entre os estudos por meio de gráficos de funil. Contudo, aspectos metodológicos como ausência de cegamento, potenciais conflitos de interesse e fontes de financiamento, foram considerados qualitativamente para identificar possíveis vieses que pudessem afetar a interpretação geral dos resultados. Essas limitações foram reconhecidas e discutidas na análise final da revisão.

3. Resultados

3.1 Seleção de estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado conforme o fluxograma recomendado pelo PRISMA 2020. A busca nas bases de dados resultou em um total de 153 registros. Após a remoção de duplicatas, 114 estudos foram submetidos à triagem por título e resumo. Desses, 99 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Foram selecionados 15 estudos para leitura completa. Após essa etapa, seis artigos foram excluídos com justificativa, sendo os principais motivos: tipo de intervenção não compatível, ausência de dados relevantes ou desenho metodológico fora dos critérios de inclusão. Ao final do processo, nove estudos preencheram todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos na síntese da revisão. O fluxograma detalhado do processo de seleção encontra-se na Figura 1.

Figura 1 - Diagrama de fluxo PRISMA do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática.



Fonte: Dados da pesquisa (2025).

3.2 Característicos dos estudos

Os nove estudos analisados foram publicados entre 2015 e 2023 e conduzidos em diferentes países, incluindo Coreia do Sul (Chung et al., 2021), Irã (Sadri et al., 2023), Espanha (Soler et al., 2016; Vega et al., 2015), Países Baixos (de Windt et al., 2017), China (Qiao et al., 2020), Itália (Gobbi & Whyte, 2016) e Estados Unidos (Min et al., 2017). A maioria dos estudos foi realizada na Ásia e Europa, refletindo o interesse global na aplicação de CTMs no tratamento da osteoartrite do joelho. Em termos metodológicos, apenas três estudos adotaram o delineamento de ensaio clínico randomizado e controlado (Sadri et al., 2023; Vega et al., 2015; Qiao et al., 2020), enquanto os demais incluíram estudos prospectivos não randomizados (Min et al.,

2017; Gobbi & Whyte, 2016), estudo retrospectivo (Chung et al., 2021), estudo de fase I-II (Soler et al., 2016) e estudo descritivo de caracterização tecidual (Saris et al., 2021). O tempo de acompanhamento variou entre 6 meses e 5 anos, possibilitando a análise de desfechos de curto e longo prazo. O número de participantes foi heterogêneo, variando de 15 a 93 indivíduos, refletindo diferentes fases de investigação clínica (Quadro 1).

Quadro 1 - Características principais dos estudos incluídos sobre o uso de células-tronco no tratamento da osteoartrite do joelho.

Autor (Ano)	País	Desenho do Estudo	Nº de Participantes	Intervenção com Células-Tronco	Grupo Controle
Chung et al. (2021)	Coreia do Sul	Estudo retrospectivo	93	Injeção de CTMs alogênicas derivadas de sangue de cordão umbilical, combinada com osteotomia tibial alta	Sem grupo controle
Gobbi & Whyte (2016)	Itália	Ensaio clínico prospectivo não randomizado	50	CTMs de medula óssea com scaffold de HA	Microfratura
Min et al. (2017)	Coreia do Sul	Ensaio clínico prospectivo	22 pacientes (44 joelhos no total)	Estimulação da medula óssea com novo instrumental	Estimulação tradicional
Qiao et al. (2020)	China	Ensaio clínico fase IIa	30	CTMs derivadas de tecido adiposo + HA + microfratura	Comparação histórica com microfratura + HA
Sadri et al. (2023)	Austrália	Ensaio clínico randomizado triplo-cego	40	CTMs alogênicas derivadas de tecido adiposo	Placebo
de Windt et al. (2017)	Países Baixos (Holanda)	Estudo clínico de fase I/II	35	CTMs alogênicas derivadas de medula óssea com condrones autólogos reciclados	Sem grupo controle
Soler et al. (2016)	Espanha	Ensaio clínico fase I-II	15	CTMs autólogas expandidas ex vivo	Sem grupo controle
Vega et al. (2015)	Espanha	Ensaio clínico randomizado	30	CTMs alogênicas de medula óssea	Ácido hialurônico
Saris et al. (2021)	Países Baixos (Holanda)	Uma análise histológica complementar de biópsias dos pacientes do estudo de de WINDT et al., 2017	35	Condrones autólogos + CTMs alogênicas	Sem grupo controle

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

3.3 Risco de viés em cada estudo

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta Cochrane RoB 1.0, considerando sete domínios metodológicos. O estudo de Chung et al. (2021) apresentou alto risco de viés em diversos domínios, especialmente pela ausência de randomização, de ocultação de alocação e de cegamento dos participantes e avaliadores, o que compromete significativamente sua validade interna. De forma semelhante, de Windt et al. (2017) também foi classificado como de alto risco de viés, com falhas metodológicas relacionadas à ausência de alocação aleatória e de cegamento, ainda que os desfechos tenham sido relatados de forma razoável. O estudo de Gobbi e Whyte (2016) também apresentou alto risco de viés, com ausência de randomização e ocultação de alocação, além de falta de cegamento, apesar de os dados de desfecho estarem completos e serem adequadamente descritos.

O estudo de Min et al. (2017) foi avaliado como de risco de viés incerto, dado que muitos aspectos metodológicos, como a geração da sequência aleatória e a ocultação da alocação, não foram descritos de forma clara, e não houve cegamento.

Já o estudo de Qiao et al. (2020), embora se trate de um ensaio clínico de fase IIa, apresentou incertezas quanto à randomização e ao cegamento dos participantes e avaliadores, sendo, portanto, classificado como de risco incerto. Em contraste, o estudo de Sadri et al. (2023) foi considerado de baixo risco de viés em todos os domínios avaliados, por se tratar de um ensaio clínico randomizado, triplo-cego e controlado por placebo, com descrição metodológica rigorosa e dados de desfecho completos e bem reportados.

O estudo de Saris et al. (2021) apresentou alto risco de viés, principalmente pela ausência de randomização, ocultação de alocação e cegamento, apesar de ter um seguimento de longo prazo. De forma semelhante, Soler et al. (2016) também foi avaliado como de alto risco, por não utilizar randomização nem cegamento, mesmo que os dados de desfecho tenham sido adequadamente relatados. Por fim, o estudo de Vega et al. (2015) foi considerado de baixo risco de viés em todos os domínios, sendo um ensaio clínico randomizado com adequada ocultação da alocação, cegamento apropriado, ausência de perdas significativas e relato completo dos desfechos, configurando uma base metodológica sólida (Figura 2).

Figura 2 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática segundo a ferramenta RoB 1.0.

	Randomização	Ocultação da alocação	Cegamento	Dados incompletos	Relato seletivo
Chung et al. (2021)	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
de Windt et al. (2017)	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Gobbi & Whyte (2016)	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Min et al. (2017)	Incerto	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
Qiao et al. (2020)	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo
Sadri et al. (2023)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Saris et al. (2021)	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Soler et al. (2016)	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Vega et al. (2015)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

3.4 Resultados de estudos individuais

Os perfis dos participantes nos nove estudos analisados demonstram semelhanças relevantes quanto à faixa etária e ao diagnóstico clínico, além de particularidades que influenciam a resposta ao tratamento com células-tronco.

1. Chung et al. (2021) incluíram 93 pacientes com osteoartrite de joelho, submetidos à osteotomia tibial alta, combinada com implantação de CTMs derivadas de sangue de cordão umbilical. A média de idade foi de 56,3 anos (variação de 40 a 65 anos), com predominância do sexo masculino (67 homens e 26 mulheres). O estudo não apresentou detalhes sobre comorbidades associadas.
2. Sadri et al. (2023) avaliaram 40 participantes com osteoartrite moderada a severa (graus 2–3), com idade média de 52,85 anos no grupo de intervenção, ambos os sexos, sendo incluídos apenas indivíduos com IMC <35 e sem doenças autoimunes ou infecciosas.
3. Min et al. (2017) investigaram a eficácia de uma “broca oca” (hollow awl) no estímulo da medula óssea para reparo da cartilagem articular. A pesquisa incluiu 22 pacientes submetidos a artroplastia total bilateral do joelho devido à osteoartrite degenerativa. A média de idade dos participantes foi de $70,8 \pm 6,1$ anos, variando entre 58 e 83 anos.

4. Soler et al. (2016) contaram com 15 pacientes com osteoartrite sintomática (grau 2–3), com idade média de 59 anos. Todos eram adultos sem doenças sistêmicas ativas, e a maioria sem comorbidades relatadas.
5. de Windt et al. (2017) incluíram 35 pacientes com defeitos condrais sintomáticos do joelho, com idade média de 33 anos (variação de 18 a 50 anos), sendo a maioria homens fisicamente ativos. Os participantes não apresentavam osteoartrite generalizada, e critérios de exclusão incluíam comorbidades sistêmicas relevantes, instabilidade articular não tratada e desalinhamento significativo.
6. Qiao et al. (2020) avaliaram 30 participantes com lesões focais da cartilagem de joelho (grau 3 ou 4), com idade média de 35,6 anos, sendo excluídos pacientes com artrose avançada ou distúrbios articulares inflamatórios.
7. Gobbi & Whyte (2016) acompanharam 50 pacientes com lesões condrais sintomáticas e não degenerativas do joelho, com idade média de 34 anos, a maioria homens. Não foram incluídos indivíduos com artrose difusa ou instabilidade articular.
8. Vega et al. (2015) recrutaram 30 pacientes com osteoartrite de joelho grau II ou III, com idade média de 54,8 anos, ambos os sexos, e exclusão de pacientes com doenças inflamatórias ou tratamentos imunossupressores recentes.
9. Saris et al. (2021) (estudo de caracterização histológica complementar ao primeiro) utilizou a mesma amostra do estudo clínico, mantendo o mesmo perfil: pacientes jovens, ativos, sem doenças inflamatórias ou degenerativas generalizadas.

Síntese geral: A maioria dos estudos avaliou adultos de meia-idade ou idosos (exceto os estudos de de Windt (2017) e Gobbi & Whyte (2016), com foco em pacientes mais jovens e ativos), com diagnóstico clínico de osteoartrite de joelho ou lesões condrais focais, variando entre graus moderados e severos. Predominância do sexo masculino foi observada em estudos voltados à lesão focal, enquanto o sexo feminino prevaleceu nos estudos com osteoartrite. Os critérios de exclusão geralmente abrangeram doenças inflamatórias, imunossupressão e obesidade severa.

Os estudos incluídos nesta revisão aplicaram diversas abordagens com CTMs para o tratamento de lesões cartilaginosas e osteoartrite de joelho, com variações quanto à origem celular, dosagem e estratégias terapêuticas associadas.

1. Chung et al. (2021) utilizaram CTMs alogênicas derivadas de sangue de cordão umbilical, aplicadas cirurgicamente no local da lesão cartilaginosa durante a realização de osteotomia tibial alta. A terapia celular foi combinada com procedimento cirúrgico, e não consistiu em aplicação intra-articular isolada.
2. Sadri et al. (2023) aplicaram CTMs alogênicas derivadas do tecido adiposo, por injeção intra-articular. A dose foi de $1,0 \times 10^8$ células, com uma única aplicação, em comparação com placebo. Não foram associadas terapias adicionais.
3. Min et al. (2017) testaram um instrumento cirúrgico (hollow awl) para aumentar a liberação de CTMs da medula óssea autóloga durante o procedimento de microfratura. Não houve aplicação de células exógenas nem comparador farmacológico.
4. Soler et al. (2016) utilizaram CTMs expandidas ex vivo derivadas da medula óssea autóloga, administradas por injeção intra-articular única, com uma dose de 40×10^6 células. Nenhuma outra terapia foi associada.
5. de Windt et al. (2017) realizaram um transplante de células cartilaginosas em uma única etapa (one-step), combinando condrocitos autólogos reciclados com CTMs alogênicas derivadas da medula óssea. As células foram aplicadas diretamente no defeito condral utilizando uma matriz de suporte de colágeno, sem necessidade de expansão celular extensa em cultura.
6. Qiao et al. (2020) combinaram CTMs derivadas do tecido adiposo humano alogênicas com microfratura e ácido

hialurônico. A aplicação foi intra-articular e repetida em três doses (semanalmente), totalizando 3×10^7 células por aplicação.

7. Gobbi & Whyte (2016) usaram CTMs da medula óssea ativadas intraoperatoriamente, aplicadas em uma matriz de ácido hialurônico implantada sobre a lesão condral, em comparação com microfratura isolada. A intervenção foi cirúrgica e única.
8. Vega et al. (2015) administraram CTMs alogênicas da medula óssea via injeção intra-articular única, com dose de 40×10^6 células, em comparação com placebo salino. Não houve associação com outras terapias.
9. Saris et al. (2021) complementa o estudo clínico de de Windt et al. (2017) com caracterização histológica da reparação tecidual, utilizando a mesma abordagem com condrócitos reciclados e CTMs alogênicas.

Síntese geral: A maior parte dos estudos utilizou injeção intra-articular única com CTMs derivadas da medula óssea ou tecido adiposo, tanto autólogas quanto alogênicas. Apenas três estudos envolveram implantação cirúrgica com scaffolds ou matrizes, destacando a variedade de métodos de aplicação. Em alguns casos, as células-tronco foram combinadas com microfratura ou ácido hialurônico, enquanto outros avaliaram a eficácia das células isoladamente.

Os estudos incluídos nesta revisão aplicaram diversas abordagens com CTMs para o tratamento de lesões cartilaginosas e osteoartrite de joelho, com variações quanto à origem celular, dosagem e estratégias terapêuticas associadas.

1. Chung et al. (2021) utilizaram CTMs alogênicas derivadas de sangue de cordão umbilical, aplicadas cirurgicamente no local da lesão cartilaginosa durante a realização de osteotomia tibial alta. A terapia celular foi combinada com procedimento cirúrgico, e não consistiu em aplicação intra-articular isolada.
2. Sadri et al. (2023) aplicaram CTMs alogênicas derivadas do tecido adiposo, por injeção intra-articular. A dose foi de $1,0 \times 10^8$ células, com uma única aplicação, em comparação com placebo. Não foram associadas terapias adicionais.
3. Min et al. (2017) testaram um instrumento cirúrgico (hollow awl) para aumentar a liberação de CTMs da medula óssea autóloga durante o procedimento de microfratura. Não houve aplicação de células exógenas nem comparador farmacológico.
4. Soler et al. (2016) utilizaram CTMs expandidas ex vivo derivadas da medula óssea autóloga, administradas por injeção intra-articular única, com uma dose de 40×10^6 células. Nenhuma outra terapia foi associada.
5. de Windt et al. (2017) realizaram um transplante de células cartilaginosas em uma única etapa (one-step), combinando condrócitos autólogos reciclados com CTMs alogênicas derivadas da medula óssea. As células foram aplicadas diretamente no defeito condral utilizando uma matriz de suporte de colágeno, sem necessidade de expansão celular extensa em cultura.
6. Qiao et al. (2020) combinaram CTMs derivadas do tecido adiposo humano alogênicas com microfratura e ácido hialurônico. A aplicação foi intra-articular e repetida em três doses (semanalmente), totalizando 3×10^7 células por aplicação.
7. Gobbi & Whyte (2016) usaram CTMs da medula óssea ativadas intraoperatoriamente, aplicadas em uma matriz de ácido hialurônico implantada sobre a lesão condral, em comparação com microfratura isolada. A intervenção foi cirúrgica e única.
8. Vega et al. (2015) administraram CTMs alogênicas da medula óssea via injeção intra-articular única, com dose de 40×10^6 células, em comparação com placebo salino. Não houve associação com outras terapias.
9. Saris et al. (2021) complementa o estudo clínico de de Windt et al. (2017) com caracterização histológica da reparação

tecidual, utilizando a mesma abordagem com condrócitos reciclados e CTMs alogênicas.

Síntese geral: A maior parte dos estudos utilizou injeção intra-articular única com CTMs derivadas da medula óssea ou tecido adiposo, tanto autólogas quanto alogênicas. Apenas três estudos envolveram implantação cirúrgica com scaffolds ou matrizes, destacando a variedade de métodos de aplicação. Em alguns casos, as células-tronco foram combinadas com microfratura ou ácido hialurônico, enquanto outros avaliaram a eficácia das células isoladamente.

Os nove estudos analisaram os efeitos das CTMs na osteoartrite e nas lesões condrais por meio de desfechos clínicos padronizados e avaliação de eventos adversos.

Medidas de eficácia clínica

- Chung et al. (2021) avaliaram os desfechos clínicos utilizando os escores IKDC, WOMAC, KSS (Knee Society Score) – dor e função e HSS (Hospital for Special Surgery), demonstrando melhora significativa na função articular e redução da dor após o tratamento combinado com CTMs alogênicas derivadas de sangue de cordão umbilical (hUCB-MSCs) e osteotomia tibial alta.
- Sadri et al. (2023) utilizaram WOMAC, KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) e VAS, observando melhora estatisticamente significativa no grupo tratado com CTMs em comparação ao placebo em 6 e 12 meses.
- Min et al. (2017) avaliaram o escore de Lysholm, IKDC (International Knee Documentation Committee) e ressonância magnética, com melhor regeneração tecidual no grupo com o instrumento “hollow awl”.
- Soler et al. (2016) reportaram melhora nos escores WOMAC e VAS, bem como melhora qualitativa da cartilagem visualizada por ressonância magnética e segundo critérios da ICRS (International Cartilage Repair Society).
- De Windt et al. (2017) avaliaram os desfechos clínicos utilizando os escores KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) e EQ-5D (uma medida genérica de qualidade de vida relacionada à saúde). Além disso, realizaram avaliação da reparação cartilaginosa por meio da escala MOCART em ressonância magnética. Os resultados mostraram melhora clínica e estrutural sustentada ao longo de um acompanhamento de até 2 anos, sendo que o estudo não relatou dados de seguimento por 5 anos.
- Qiao et al. (2020) utilizaram WOMAC, IKDC e VAS, relatando melhora funcional e de dor no grupo tratado com CTMs + microfratura + HA, com significância estatística em relação ao grupo controle.
- Gobbi & Whyte (2016) avaliaram IKDC, Tegner, Lysholm e VAS, com superioridade do grupo tratado com CTMs + matriz de ácido hialurônico frente à microfratura isolada, sustentada ao longo de 5 anos.
- Vega et al. (2015) mensuraram os escores WOMAC e VAS, com melhora significativa no grupo tratado com CTMs em relação ao placebo, mantida até 12 meses.
- Saris et al. (2021) caracterizaram histologicamente o tecido regenerado, associando as características morfológicas às escalas clínicas, reforçando a efetividade da intervenção.

Medidas de segurança

- Todos os estudos relataram ausência de eventos adversos graves relacionados às CTMs.
- Reações adversas leves e transitórias (como dor articular ou inchaço local) foram reportadas em alguns estudos,

mas sem significância clínica.

- Estudos como Sadri et al. (2023) e Vega et al. (2015), que usaram CTMs alogênicas, relataram nenhuma resposta imunológica adversa significativa, confirmando o perfil de segurança das células.

Síntese geral: Os desfechos demonstraram melhora consistente na dor e função articular, mensurada por instrumentos validados como WOMAC, IKDC e VAS. Além disso, os achados por imagem e histologia corroboram a regeneração tecidual. O perfil de segurança foi considerado favorável, com poucos eventos adversos leves e ausência de efeitos imunológicos relevantes (Quadro 2).

Quadro 2 - Eficácia clínica e segurança das terapias com CTMs.

Estudo (Autor, Ano)	Tipo de Célula-Tronco	Eficácia Clínica	Segurança
Vega et al., 2015	CTMs alogênicas da medula óssea	Melhora significativa na dor e função (WOMAC, VAS) em comparação ao grupo controle	Sem eventos adversos graves; boa tolerabilidade
Gobbi & Whyte, 2016	Células-tronco da medula óssea com scaffold de ácido hialurônico	Resultados superiores ao microfraturamento após 5 anos (IKDC, Lysholm, Tegner, VAS)	Sem complicações graves relatadas
Soler et al., 2016	CTMs autólogas expandidas	Melhora funcional e regeneração sugerida por ressonância magnética	Tratamento seguro, sem eventos adversos relevantes
Min et al., 2017	Estímulo à liberação de CTMs da medula óssea via técnica cirúrgica (sem infusão direta)	Maior mobilização celular e melhor preenchimento da cartilagem	Sem relatos de complicações clínicas
Qiao et al., 2020	Células-tronco progenitoras derivadas do tecido adiposo	Melhora funcional e estrutural (WOMAC, IKDC, MOCART); superior ao microfraturamento isolado	Nenhum evento adverso grave registrado
de Windt et al., 2017	CTMs alogênicas derivadas da medula óssea combinadas com condrócitos autólogos reciclados	Melhora significativa e sustentada nos escores clínicos KOOS e EQ-5D, indicando melhora da função do joelho e qualidade de vida dos pacientes. Avaliação por ressonância magnética (MOCART) mostrou reparo cartilaginoso consistente.	Sem efeitos adversos importantes
Saris et al., 2021	Caracterização tecidual do mesmo protocolo do estudo anterior	Confirmada regeneração tecidual hialina-like	Nenhum efeito adverso novo relatado
Chung et al., 2021	CTMs alogênicas derivadas de sangue de cordão umbilical, aplicadas em combinação com osteotomia tibial alta	Houve melhora significativa da função articular e da dor	Perfil de segurança favorável
Sadri et al., 2023	CTMs alogênicas do tecido adiposo	Redução da inflamação, melhora da dor (VAS, WOMAC), placebo inferior	Sem eventos adversos graves ou infecções

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Os estudos analisados apresentaram resultados promissores quanto à eficácia clínica e segurança das terapias com CTMs. A seguir, são sintetizados os dados quantitativos e qualitativos, a significância estatística e as conclusões dos autores de cada um dos nove estudos incluídos:

Chung et al. (2021)

- Dados quantitativos: melhorias significativas nos escores clínicos IKDC, WOMAC, KSS, Dor, e HSS Após um acompanhamento médio de 1,7 anos.

- Dados qualitativos: Uma melhora significativa na condição da cartilagem após a intervenção.
- Significância estatística: Todas as melhorias nos escores clínicos e avaliações de regeneração da cartilagem foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$).
- Conclusões dos autores: A implantação de CTMs alogênicas derivadas de sangue de cordão umbilical, combinada com osteotomia tibial alta, mostrou-se uma abordagem segura e eficaz para pacientes com osteoartrite medial do joelho, promovendo melhorias clínicas significativas e evidências de regeneração da cartilagem.

Sadri et al. (2023)

- Dados quantitativos: Melhora significativa nos escores KOOS ($p < 0,01$), WOMAC ($p < 0,05$) e VAS ($p < 0,001$) após 6 e 12 meses.
- Dados qualitativos: Ressonância magnética mostrou regeneração parcial da cartilagem.
- Significância estatística: Diferenças estatisticamente significativas entre o grupo CTMs e placebo.
- Conclusões dos autores: A injeção de CTMs alogênicas foi eficaz na modulação inflamatória e regeneração cartilaginosa com bom perfil de segurança.

Min et al. (2017)

- Dados quantitativos: Escores de IKDC e Tegner melhoraram significativamente no grupo com “hollow awl” ($p < 0,05$).
- Dados qualitativos: Ressonância magnética indicou maior mobilização de células da medula óssea.
- Significância estatística: Resultados significativos no grupo intervenção.
- Conclusões dos autores: O dispositivo “hollow awl” otimizou o recrutamento de CTMs, promovendo melhor reparo cartilaginoso.

Soler et al. (2016)

- Dados quantitativos: WOMAC melhorou em média 30 pontos no seguimento de 12 meses ($p < 0,05$).
- Dados qualitativos: Melhora da qualidade de vida relatada pelos pacientes.
- Significância estatística: Melhora significativa em todos os domínios clínicos.
- Conclusões dos autores: A aplicação intra-articular de CTMs autólogas expandida ex vivo é segura e apresenta potencial regenerativo.

de Windt et al. (2017)

- Dados quantitativos: Melhora significativa nos escores KOOS e EQ-5D observada até 2 anos de acompanhamento, com tendência de manutenção dos benefícios.
- Dados qualitativos: Pacientes relataram melhora na função articular e alta satisfação com o tratamento durante o período de acompanhamento.
- Significância estatística: Resultados estatisticamente significativos para os escores avaliados no seguimento de 2 anos.
- Conclusões dos autores: A combinação de condrócitos reciclados e CTMs alogênicas apresenta eficácia clínica promissora e perfil de segurança favorável, com melhora funcional e qualidade de vida, sustentadas por pelo menos 2 anos, após o procedimento one-step.

Qiao et al. (2020)

- Dados quantitativos: Melhora nos escores IKDC, WOMAC e VAS ($p < 0,05$).
- Dados qualitativos: Sinais de regeneração tecidual em exames de imagem. • Significância estatística: Resultados estatisticamente significativos no grupo intervenção.
- Conclusões dos autores: O uso combinado de CTMs adiposas, microfratura e HA promove melhor regeneração da cartilagem.

Gobbi & Whyte (2016)

- Dados quantitativos: IKDC médio aumentou de 46 para 74 pontos em 5 anos ($p < 0,001$).
- Dados qualitativos: Grau de retorno ao esporte e função relatados como altos.
- Significância estatística: Diferença significativa entre o grupo CTMs e os resultados de microfratura já estabelecidos.
- Conclusões dos autores: A estratégia de reparo com CTMs e matriz de HA é mais eficaz que microfratura a longo prazo.

Vega et al. (2015)

- Dados quantitativos: Redução de dor (VAS) e melhora de função (WOMAC) mantidas até 12 meses ($p < 0,05$).
- Dados qualitativos: Relato de melhora da qualidade de vida e função.
- Significância estatística: Resultados superiores ao placebo.
- Conclusões dos autores: O uso de CTMs alogênicas do tecido medular é seguro e eficaz no tratamento da osteoartrite de joelho.

Saris et al. (2021)

- Dados quantitativos: Correlação entre escore histológico da cartilagem e desfechos clínicos positivos.
- Dados qualitativos: Tecido regenerado apresentou arquitetura semelhante à cartilagem hialina.
- Significância estatística: Associação significativa entre qualidade tecidual e função clínica.
- Conclusões dos autores: A caracterização morfológica reforça a eficácia do reparo com CTMs e condrócitos reciclados.

Síntese geral: A análise dos nove estudos clínicos demonstra que o uso de CTMs), tanto autólogas quanto alogênicas, apresenta benefícios consistentes em relação à eficácia clínica, com redução significativa da dor, melhora funcional e aumento na qualidade de vida dos pacientes. Os escores utilizados para avaliar os desfechos clínicos – como WOMAC, VAS, KOOS, IKDC e EQ-5D – mostraram melhoras estatisticamente significativas em comparação aos grupos controle ou ao tratamento convencional.

Além dos ganhos clínicos, alguns estudos utilizaram exames de imagem que sugeriram regeneração parcial da cartilagem, enquanto um estudo com avaliação histológica direta confirmou reparo tecidual com características semelhantes à cartilagem hialina. Pacientes tratados com CTMs relataram maior satisfação com o tratamento e, em alguns estudos, foi observado retorno a níveis elevados de atividade física, incluindo práticas esportivas.

Quanto à segurança, todos os estudos relataram que a aplicação das CTMs foi bem tolerada, com baixa incidência de eventos adversos, que foram, em sua maioria, leves e transitórios. Os estudos com acompanhamento de longo prazo, como

Gobbi & Whyte (2016) e Saris et al. (2021), indicaram manutenção dos benefícios clínicos por até cinco anos, ainda que com níveis variados de evidência metodológica.

De forma geral, os autores concluíram que as terapias baseadas em CTMs são promissoras e seguras, apresentando potencial terapêutico especialmente para pacientes com osteoartrite de joelho ou lesões condrais que não respondem ao tratamento convencional, embora reforcem a necessidade de estudos clínicos adicionais, com maior número de pacientes e seguimento prolongado, para a consolidação desses resultados.

3.5 Síntese dos resultados

Apesar da relevância e do crescente número de estudos clínicos avaliando o uso de células-tronco no tratamento de lesões cartilaginosas do joelho, não foi possível realizar uma meta-análise com os dados extraídos dos nove estudos incluídos nesta revisão. A principal limitação está na heterogeneidade metodológica significativa entre os estudos, o que compromete a comparabilidade estatística dos resultados.

Primeiramente, os tipos de células-tronco utilizadas variaram amplamente entre os estudos, incluindo CTMs derivadas de medula óssea (autólogas ou alogênicas), tecido adiposo e condrócitos reciclados combinados com CTMs. Além disso, houve diferenças nas vias de administração (injeção intra-articular, implante cirúrgico, scaffold com células ativadas), nas doses utilizadas, no número de aplicações e no uso ou não de terapias complementares, como ácido hialurônico ou microfratura.

Outro fator limitante foi a diversidade dos desfechos clínicos avaliados. Cada estudo adotou diferentes escalas de medida para avaliar dor, função articular e qualidade de vida (ex: WOMAC, VAS, IKDC, KOOS, Lysholm), com tempos de seguimento que variaram de 6 meses a 5 anos. A maioria dos resultados foi apresentada de forma descritiva ou sem dados estatísticos completos, que são necessários para calcular medidas de efeito padronizados (como diferença de médias ou razão de chances com intervalo de confiança).

Por fim, os tamanhos amostrais reduzidos e o uso de delineamentos variados (ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte prospectivos, estudos piloto) dificultaram a consolidação estatística. A ausência de dados completos (ex: desvios padrão, número de eventos adversos por grupo) em vários artigos também inviabilizou a inclusão em uma análise quantitativa agregada.

Diante dessas limitações, optou-se por uma síntese narrativa estruturada dos resultados, respeitando as categorias previamente estabelecidas (características metodológicas, perfil dos participantes, detalhes da intervenção, desfechos avaliados e resultados principais). Ainda assim, os achados convergiram quanto à segurança do uso de células-tronco e ao potencial de benefício clínico em termos de redução da dor e melhora da função articular, especialmente quando comparado a tratamentos convencionais, embora os efeitos variem conforme o tipo celular e a abordagem terapêutica (Tabela 1).

Tabela 1 - Resultados de Estudos e Possibilidade de Meta-Análise.

Tipo de Resultado	Meta-análise possível?	Motivo da Exclusão	Comentários
Qualidade de vida subjetiva	Não	Instrumentos não padronizados ou não quantificáveis	Os estudos apresentam escalas diferentes ou dados qualitativos
Imagem por RM (cartilagem)	Não	Falta de escala comum e dados numéricos	Muitos utilizam critérios variados de avaliação da cartilagem
Eventos adversos gerais (descritivos)	Não	Falta de números absolutos por grupo	Não foi possível calcular RR ou OR devido à falta de dados numéricos de eventos
Tempo até retorno à atividade	Não	Heterogeneidade e falta de DP/IC	A falta de padronização de tempo e DP impossibilita comparações entre os grupos
Biomarcadores inflamatórios	Não	Poucos estudos e métodos diversos	Poucos estudos medem, e as metodologias variam muito entre eles
Avaliação histológica	Não	Pouca disponibilidade e escalas distintas	Poucos estudos e diferentes escalas de avaliação histológica impedem a comparação

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

A análise dos nove estudos clínicos incluídos nesta revisão aponta para um efeito positivo consistente do uso de CTMs no tratamento de lesões cartilaginosas do joelho, sobretudo em comparação a intervenções convencionais como microfraturas, ácido hialurônico isolado ou placebo. Os pacientes tratados com células-tronco, independentemente da origem celular (medula óssea, tecido adiposo ou chondrons reciclados), apresentaram melhora clínica significativa em múltiplos desfechos relacionados à dor, função articular e qualidade de vida.

Entre os desfechos de eficácia, destacam-se reduções nas pontuações da escala de dor VAS, melhorias em índices funcionais como IKDC, KOOS e WOMAC, e maior satisfação autorreferida dos pacientes. Estudos com seguimento de médio e longo prazo (até 5 anos) indicam que os benefícios podem ser duradouros, com evidência de regeneração parcial da cartilagem em exames de imagem ou artroscopia, em alguns casos. No que diz respeito à segurança, os estudos relataram um perfil favorável, com eventos adversos leves e autolimitados, como dor ou inchaço temporário no local da aplicação. Não foram observados eventos adversos graves relacionados diretamente às células-tronco nos estudos incluídos.

Embora as diferentes metodologias, tipos celulares e formas de administração dificultem a comparação direta entre os estudos, a evidência disponível sugere que as CTMs representam uma estratégia promissora e segura para o manejo de lesões de cartilagem em pacientes com osteoartrite ou defeitos articulares do joelho. No entanto, os autores dos estudos reforçam a necessidade de ensaios clínicos randomizados mais robustos, com padronização de protocolos e desfechos, para consolidar o entendimento sobre o verdadeiro efeito terapêutico dessas intervenções.

3.6 Risco de viés entre estudos

A avaliação do risco de viés dos nove estudos incluídos nesta revisão foi realizada utilizando a ferramenta do RevMan Web, considerando os domínios preconizados pela Cochrane Collaboration para estudos clínicos. De modo geral, o risco de viés variou de baixo a moderado, com algumas limitações metodológicas identificadas, especialmente relacionadas à ocultação da alocação, ao cegamento dos participantes e dos profissionais, e à avaliação dos desfechos.

Apenas três dos nove estudos foram ensaios clínicos randomizados e controlados, com descrição adequada dos métodos de randomização e alocação: Sadri et al. (2023), Vega et al. (2015) e Qiao et al. (2020). Estes estudos apresentaram,

em geral, baixo risco de viés nos domínios avaliados, embora o cegamento dos participantes tenha sido considerado incerto ou de alto risco em alguns casos, principalmente devido à dificuldade em mascarar intervenções que envolvem injeções intra-articulares, onde o conteúdo das aplicações pode diferir perceptivelmente entre grupos.

Os demais estudos eram majoritariamente prospectivos ou retrospectivos não randomizados, incluindo coortes e estudos de caso, o que naturalmente implica maior risco de viés de seleção e confundimento. Por exemplo, Chung et al. (2021) conduziram um estudo retrospectivo sem randomização ou alocação cega, e Min et al. (2017) desenvolveram um estudo prospectivo sem controle randomizado, ambos não detalhando claramente critérios de alocação e controle de potenciais fatores de confusão.

O domínio referente à incompletude dos dados de desfecho foi, em geral, bem gerenciado, com taxas adequadas de seguimento e justificativas transparentes para perdas durante o acompanhamento. Entretanto, a ausência de registro prévio de protocolos e a possibilidade de relato seletivo de desfechos foram apontadas como potenciais fontes de viés em pelo menos quatro estudos, o que pode impactar na validade dos resultados. Além disso, o viés de publicação não pode ser descartado, haja vista o pequeno número de estudos com resultados neutros ou negativos, o que pode levar a uma superestimação dos efeitos benéficos das terapias com CTMs.

Em síntese, apesar dos achados clínicos indicarem benefícios promissores, a heterogeneidade metodológica e a presença de viés moderado em parte dos estudos, exigem cautela na interpretação dos resultados. Novos estudos clínicos randomizados, controlados e com maior rigor metodológico, além de transparência na divulgação dos protocolos e resultados, são essenciais para consolidar a evidência atual sobre o uso dessas terapias em lesões de cartilagem e osteoartrite do joelho.

4. Discussão

4.1 Sumário de evidência

Esta revisão sistemática analisou nove estudos clínicos que investigaram o uso de CTMs no tratamento da osteoartrite do joelho. Esses estudos foram conduzidos em países como Coreia do Sul, China, Espanha, Itália, Países Baixos e Estados Unidos, com delineamentos variados, incluindo três ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos de fase I/II e estudos comparativos não randomizados. Os períodos de acompanhamento variaram entre 6 meses e até 5 anos, e o número de participantes por estudo oscilou entre 15 e 93 indivíduos.

De forma geral, os estudos analisados demonstraram melhora clínica nos sintomas de dor, função articular e qualidade de vida após o tratamento com CTMs, em comparação com grupos controle submetidos a placebo, microfratura ou outras intervenções padrão. Em estudos como os de Sadri et al. (2023), Vega et al. (2015) e Gobbi & Whyte (2016), foram observadas melhorias estatisticamente significativas nos escores WOMAC, VAS e IKDC nos grupos tratados com CTMs. Contudo, alguns desses estudos não utilizaram grupo controle cego ou randomização rigorosa, o que limita a força das conclusões.

Além disso, alguns trabalhos relataram achados de preservação ou regeneração da cartilagem articular por meio de exames de imagem (como ressonância magnética com escore MOCART) ou avaliação artroscópica, notadamente em Qiao et al. (2020) e Soler et al. (2016). No entanto, nem todos os estudos incluíram desfechos estruturais, e houve variabilidade significativa nos métodos de avaliação empregados.

Em relação à segurança, os nove estudos reportaram eventos adversos leves e autolimitados, como dor local, rigidez ou inchaço após a injeção intra-articular. Não foram descritos eventos adversos graves relacionados diretamente à aplicação de CTMs, o que indica um perfil de segurança favorável da intervenção.

Entretanto, a síntese das evidências encontra limitações relevantes, principalmente devido à heterogeneidade metodológica dos estudos. As principais variações observadas referem-se à origem das CTMs (autólogas ou alogênicas), formas de preparo e expansão celular, via e número de administrações (injeção simples ou associada a scaffolds), uso de terapias adjuvantes (como ácido hialurônico ou microfratura), bem como aos instrumentos utilizados para mensuração dos desfechos e à duração do seguimento.

Essa variabilidade dificultou a realização de uma meta-análise quantitativa, sendo mais apropriada a abordagem narrativa dos achados. Além disso, a ausência de protocolos registrados previamente, cegamento incompleto e amostras pequenas em alguns estudos também impõem restrições à validade interna e externa dos resultados.

Em síntese, os achados sugerem que as CTMs constituem uma abordagem promissora para o tratamento da osteoartrite do joelho, com benefícios clínicos e possivelmente estruturais. Contudo, há necessidade de ensaios clínicos multicêntricos, com maior rigor metodológico, amostras maiores e padronização dos protocolos de intervenção, para que a eficácia e segurança das CTMs possam ser mais claramente estabelecidas na prática clínica.

4.2 Limitações

Apesar dos resultados promissores observados nos estudos incluídos, esta revisão identificou diversas limitações que impactam a solidez das evidências disponíveis sobre o uso de CTMs no tratamento da osteoartrite do joelho. Primeiramente, há uma considerável heterogeneidade metodológica entre os estudos, no que se refere ao tipo de CTMs utilizadas (autólogas vs. alogênicas), à origem celular (tecido adiposo ou medula óssea), ao modo de preparo e à via de administração (injeção intra-articular simples, uso com scaffold ou combinado com microfraturas). Essas diferenças tornam difícil a comparação direta entre os estudos e impedem a padronização dos protocolos terapêuticos. Em segundo lugar, os tamanhos amostrais foram, em geral, reduzidos, variando entre 15 e 93 participantes, o que compromete o poder estatístico das análises e aumenta o risco de erro do tipo II. A pequena dimensão das amostras também limita a generalização dos resultados para populações mais amplas e diversas.

Além disso, alguns estudos apresentaram risco de viés moderado a alto, especialmente no que diz respeito ao mascaramento de participantes, avaliadores e pesquisadores, ao processo de randomização (nem sempre claramente descrito) e à ausência de protocolos registrados previamente. Esses fatores afetam a confiabilidade dos resultados relatados. Outra limitação significativa foi a variabilidade nos tempos de acompanhamento, que variaram de 6 meses a 5 anos. Embora estudos como o de Gobbi & Whyte (2016) e Saris et al. (2021) tenham fornecido dados de longo prazo, outros estudos apresentaram follow-up relativamente curto, dificultando a avaliação da durabilidade dos efeitos terapêuticos das CTMs ao longo do tempo.

Também se observou falta de uniformidade nos desfechos avaliados, com diferentes escalas e critérios clínicos sendo utilizados, como WOMAC, VAS, IKDC, KOOS, Lysholm e imagens por ressonância magnética. A ausência de um conjunto comum de desfechos clínicos padronizados limita comparações diretas e impede análises combinadas mais robustas. Por fim, poucos estudos realizaram análises estratificadas por subgrupos clínicos ou comorbidades, o que impede avaliar a influência de fatores como idade, grau de degeneração articular, e presença de doenças concomitantes nos resultados terapêuticos. Diante dessas limitações, destaca-se a necessidade de ensaios clínicos randomizados com amostras maiores, padronização de intervenções e desfechos, e seguimento de longo prazo para permitir conclusões mais sólidas sobre a eficácia e segurança das CTMs no tratamento da osteoartrite do joelho.

5. Conclusão

A presente revisão sistemática identificou evidências promissoras quanto ao uso de CTMs, tanto autólogas quanto alogênicas, derivadas de medula óssea ou tecido adiposo, no tratamento da osteoartrite do joelho. Os nove estudos incluídos, publicados entre 2015 e 2023 e conduzidos em diferentes países, sugerem que a aplicação intra-articular de CTMs pode estar associada à melhora de sintomas clínicos, como dor e função articular, bem como à regeneração estrutural da cartilagem, observada por exames de imagem e avaliação artroscópica.

Dentre os principais achados, destacam-se os resultados positivos em termos de redução da dor (avaliada por escalas como VAS e WOMAC), melhora funcional (por IKDC, KOOS e Lysholm) e elevado grau de satisfação dos pacientes, conforme relatado, por exemplo, nos estudos de Sadri et al. (2023), Vega et al. (2015) e Gobbi & Whyte (2016). Além disso, nenhum dos estudos relatou eventos adversos graves relacionados ao uso de CTMs, reforçando seu perfil de segurança no curto e médio prazo.

Entretanto, a análise conjunta das evidências foi limitada pela significativa heterogeneidade metodológica entre os estudos, incluindo variações no tipo de célula utilizada (autóloga vs. alogênica), fonte celular (medula óssea vs. tecido adiposo), número e modo de aplicações, além da associação com outras terapias, como microfraturas ou scaffolds. Também foram observadas discrepâncias nos desfechos avaliados e nos tempos de acompanhamento, que variaram de 6 meses a 5 anos. Além disso, a maioria dos estudos apresentou amostras reduzidas e delineamentos com risco de viés moderado, o que restringe a generalização dos achados para a população em geral e reduz a robustez das evidências disponíveis.

Em síntese, embora os resultados sejam encorajadores e apontem para o potencial das CTMs como alternativa terapêutica no manejo da osteoartrite do joelho, ainda não é possível afirmar com segurança, sua superioridade em relação às terapias convencionais. Portanto, recomenda-se cautela quanto à adoção rotineira dessas intervenções na prática clínica. Destaca-se a necessidade de ensaios clínicos randomizados multicêntricos, com maior rigor metodológico, amostras amplas, protocolos padronizados e seguimento de longo prazo, a fim de confirmar os benefícios terapêuticos e a segurança das CTMs, nesse contexto.

Referências

- Buckwalter, J. A. & Mankin, H. J. (1998). Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *Instr Course Lect.* 47, 477–86.
- Chahla, J. et al. (2020). Defining the minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state for microfracture of the knee: a psychometric analysis at short-term follow-up. *The American Journal of Sports Medicine.* 48(4), 876–83. DOI: <https://doi.org/10.1177/0363546520903279>.
- Chung, Y. W. et al. (2021) Allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells combined with high tibial osteotomy: a retrospective study on safety and early results. *International orthopaedics.* 45(2), 481. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04852-y>.
- de Windt, T. S., et al. (2017). Allogeneic MSCs and Recycled Autologous Chondrons Mixed in a One-Stage Cartilage Cell Transplantation: A First-in-Man Trial in 35 Patients. *Stem cells (Dayton, Ohio).* 35(8), 1984. <https://doi.org/10.1002/stem.2657>.
- Gobbi, A. & Whyte, G. P. (2016). One-stage cartilage repair using a hyaluronic acid-based scaffold with activated bone marrow-derived mesenchymal stem cells compared with microfracture: five-year follow-up. *American Journal of Sports Medicine.* 44(11), 2846–54. DOI: <https://doi.org/10.1177/0363546516656179>.
- Hoburg, A. et al. (2023). Sustained superiority in KOOS subscores after matrix-associated chondrocyte implantation using spheroids compared to microfracture. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.* 31(6), 2482–93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00167-022-07194-x>.
- Kraeutler, M. J. et al. (2018). Microfracture versus autologous chondrocyte implantation for articular cartilage lesions in the knee: a systematic review of 5-year outcomes. *The American Journal of Sports Medicine.* 46(4), 995–9. DOI: <https://doi.org/10.1177/0363546517701912>.
- Liu, H. et al. (2022). Mesenchymal stem cells in the treatment of osteoarthritis: new insights and perspectives. *Stem Cell Research & Therapy.* 13(1), 132. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02804-6>.
- Liu, J. N. et al. (2019). Establishing clinically significant outcomes after meniscal allograft transplantation. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine.* 7(1). DOI: <https://doi.org/10.1177/2325967118818462>.

- Maheshwer, B. et al. (2021). Establishing the minimal clinically important difference and patient-acceptable symptomatic state after arthroscopic meniscal repair and associated variables for achievement. *Arthroscopy*. 37(12), 3479–86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2021.04.058>.
- Min, B. H. et al. (2017). Development and efficacy testing of a “hollow awl” that leads to patent bone marrow channels and greater mesenchymal stem cell mobilization during bone marrow stimulation cartilage repair surgery. *Arthroscopy*. 33(11), 2045–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2017.06.022>.
- Page, M. J. et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 372(71). DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- Pereira, A. S., et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Qiao, Z. et al. (2020). Human adipose-derived mesenchymal progenitor cells plus microfracture and hyaluronic acid for cartilage repair: a Phase IIa trial. *Regenerative Medicine*. 15(1), 1193–214. DOI: <https://doi.org/10.2217/rme-2019-0068>.
- Sadri, B. et al. (2023). 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. *Stem Cell Research & Therapy*. 14(1), 162. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03359-8>.
- Saris, T. F. F. et al. (2021). Five-year outcome of 1-stage cell-based cartilage repair using recycled autologous chondrons and allogenic mesenchymal stromal cells: a first-in-human clinical trial. *American Journal of Sports Medicine*. 49(4), 941–7. DOI: <https://doi.org/10.1177/0363546520988069>.
- Shin, S. et al. (2021). Comparative proteomic analysis of the mesenchymal stem cells secretome from adipose, bone marrow, placenta and Wharton's jelly. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(2), 845. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22020845>.
- Snyder, H. (2019). Literature Review as a Research Methodology: An Overview and Guidelines. *Journal of Business Research*, 104, 333-339. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>.
- Soler, R. et al. (2016). Final results of a phase I-II trial using ex vivo expanded autologous mesenchymal stromal cells for the treatment of osteoarthritis of the knee confirming safety and suggesting cartilage regeneration. *Knee*. 23(4), 647–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.knee.2015.08.013>.
- Teixeira, F. G. et al. (2016). Modulation of the mesenchymal stem cell secretome using computer-controlled bioreactors: impact on neuronal cell proliferation, survival and differentiation. *Scientific Reports*. 6, 27791. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep27791>.
- Vega, A. et al. (2015). Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 99(8), 1681–90. DOI: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000678>.
- Yoon, K. H., Lee, J. & Park, J. Y. (2024). Costal chondrocyte-derived pellet-type autologous chondrocyte implantation versus microfracture for repair of articular cartilage defects: a prospective randomized trial. *The American Journal of Sports Medicine*. 52(2), 362–7. DOI: <https://doi.org/10.1177/03635465231222797>.