

CAIO GOMES TABET

**Terapia celular avançada com células estromais mesenquimais
para lesões condrais e osteoartrite: revisão sistemática e
metanálise de ensaios clínicos randomizados**

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2025

CAIO GOMES TABET

**Terapia celular avançada com células estromais mesenquimais
para lesões condrais e osteoartrite: revisão sistemática e
metanálise de ensaios clínicos randomizados**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético.

Orientador: Prof. Dr. Tiago Lazzaretti
Fernandes.

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está
disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo
2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Tabet, Caio Gomes

Terapia celular avançada com células estromais mesenquimais para lesões condrais e osteoartrite: revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados / Caio Gomes Tabet; Tiago Lazzaretti Fernandes, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1. Cartilagem articular 2. Células-tronco 3. Células-tronco mesenquimais 4. Metanálise 5. Osteoartrite 6. Revisão sistemática 7. Terapia celular. I. Fernandes, Tiago Lazzaretti, orient. II. Título

USP/FM/DBD-286/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

TABET, C. G. **Terapia celular avançada com células estromais mesenquimais para lesões condrais e osteoartrite**: revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. 2025. Tese (Doutorado em Ciências do Sistema Musculoesquelético) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2025.

Aprovado em: 12/08/2025

DEDICATÓRIA

À minha esposa, Marcela, pelo amor, parceria e apoio incondicional em cada desafio e vitória desta caminhada acadêmica e da vida.

Aos meus pais, Maria Cristina e Carlos Antônio, exemplos e pilares da minha formação como ser humano. Por tudo o que sou, devo a vocês.

Ao meu irmão Arthur, pelo companheirismo fraterno, por estar ao meu lado em todos os momentos e ser parte de mim e das minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelas vitórias nas provas da vida e por iluminar o meu caminho.

A todos os meus queridos familiares e amigos, que sempre me apoiaram, torceram e estiveram juntos comigo nesta caminhada. Obrigado por cada gesto de amor, incentivo e paciência.

Ao Prof. Dr. Tiago Lazzaretti Fernandes, orientador desta tese, pela confiança, por todos os ensinamentos e oportunidades, pelo exemplo profissional e pela amizade.

Aos Profs. Drs. Arnaldo José Hernandez, Rachel Riera, Ana Luiza Cabrera Martimbianco, Rafael Leite Pacheco e Daniela Franco Bueno, que foram fundamentais para o desenvolvimento deste estudo, me apoiaram, me ensinaram e estiveram ao meu lado em toda a pesquisa.

Ao Prof. Dr. André Pedrinelli, e aos Drs. Adriano Marques de Almeida, Júlio César C. Nardelli, Marco Antônio Ambrósio e demais membros do Grupo de Medicina do Esporte, por instruírem o meu crescimento profissional.

À banca do exame de qualificação, por todos os comentários e reflexões.

À Sra. Tânia Borges, pelos frequentes auxílios na execução do programa e pela dedicação à secretaria do Programa de Pós-Graduação.

Aos Profs. Drs. Tarcísio E. P. Barros Filho, Olavo Pires de Camargo e Alexandre Fogaça Cristante, pela exímia condução do Departamento de Ortopedia e Traumatologia.

Aos mestres que marcaram minha trajetória desde os tempos da graduação e da residência e me inspiraram a seguir o caminho acadêmico.

E, por fim, a todos os que, de alguma forma, com sua presença, gesto ou palavras, contribuíram para a concretização do projeto, deixo meu sincero agradecimento.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese de doutorado está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP - Parte IV (VANCOUVER). Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento e Suely Campos Cardoso. 3 ed. (rev. ampl. mod.) São Paulo: SIBi/USP, 2016. 100p.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com a *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

RESUMO

Tabet CG. Terapia celular avançada com células estromais mesenquimais para lesões condrais e osteoartrite: revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2025

Esta tese teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança da terapia avançada com células estromais mesenquimais (CEM) para o tratamento de osteoartrite (OA) e de lesões focais da cartilagem do joelho. O método empregado em nossa pesquisa foi uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECR), conduzida de acordo com os preceitos do Cochrane Handbook e relatada seguindo as recomendações do protocolo PRISMA. A abordagem GRADE foi implementada para a avaliação da certeza da evidência. Nós realizamos uma ampla busca na literatura, sem restrição de idioma, local ou data. A data da última busca foi 31 de outubro de 2022. A leitura e análise de 6.372 resultados levou à inclusão de 133 registros, sendo 43 registros correspondentes a 25 estudos completos e os 90 restantes correspondentes a estudos em andamento. Os estudos completos incluídos foram publicados entre 2002 e 2022 e somaram um total de 1.048 participantes. Foram 22 estudos a respeito do tratamento da osteoartrite e 3 a respeito das lesões de cartilagem. Os dados das metanálises executadas indicaram que, no tratamento da OA de joelho, a terapia avançada com CEM foi mais eficaz do que o placebo e a viscosuplementação (VS) para reduzir a dor, especialmente após 12 meses de tratamento. Além disso, ao excluir estudos com alto risco de viés, observou-se um efeito semelhante, com maior certeza de evidência. Quanto à ocorrência de eventos adversos graves, não foram identificadas diferenças significativas entre a terapia avançada com CEM e o placebo ou a VS.

Palavras-chave: Cartilagem articular. Células-tronco. Células-tronco mesenquimais. Metanálise. Osteoartrite. Revisão sistemática. Terapia celular.

ABSTRACT

Tabet CG. Advanced cell therapy with mesenchymal stromal cells for chondral lesions and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2025.

The objective of this thesis was to evaluate the efficacy and safety of advanced mesenchymal stromal cell (MSC) therapy for the treatment of osteoarthritis (OA) and knee focal chondral lesions. The method employed was a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs), conducted in accordance with the Cochrane Handbook and reported following the PRISMA 2020 statement. The GRADE approach was implemented to assess the certainty of the evidence. We conducted a broad literature search, with no restrictions on language, location or date. The date of the last search was on October 31, 2022. The reading and analysis of 6,372 results led to the inclusion of 133 records, of which 43 records corresponded to 25 complete studies and the remaining 90 corresponded to ongoing studies. The complete studies were published between 2002 and 2022 and included 1,048 participants. There were 22 studies regarding the treatment of osteoarthritis and 3 on chondral lesions. Data from the meta-analyses performed indicated that, for the treatment of knee OA, advanced MSC therapy was more effective than placebo and viscosupplementation (VS) in reducing pain, especially after 12 months of treatment. Furthermore, when studies with high risk of bias were excluded, a similar effect was observed, with greater certainty of evidence. Regarding the occurrence of serious adverse events, no significant differences were identified between advanced MSC therapy and placebo or VS.

Keywords: Articular cartilage. Stem cells. Mesenchymal stem cells. Meta-analysis. Osteoarthritis. Systematic review. Cell therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 3.1: Lesão condral focal.....	36
Figura 3.2: Osteoartrite do joelho.	40
Figura 3.3: Imagem ilustrando o processo mesengênico.....	50
Figura 3.4: Principais ortobiológicos minimamente manipulados	54
Figura 3.5: Ilustração esquemática resumindo o tratamento com terapia celular avançada utilizando células estromais mesenquimais	56
Figura 3.6: Resumo dos efeitos das células estromais mesenquimais	63
Figura 5.1: Fluxograma do processo de seleção.	106
Figura 5.2: Resumo do risco de viés.	118
Figura 5.3: Gráfico do risco de viés.....	119
Figura 5.4: Gráficos de floresta da comparação 1- terapia com CEM versus placebo: desfecho ‘Dor’	124
Figura 5.5: Gráficos de floresta da comparação 1- terapia com CEM versus placebo: desfecho ‘Função’	125
Figura 5.6: Gráficos de floresta da comparação 1- terapia com CEM versus placebo: desfecho ‘Eventos adversos graves’	126
Figura 5.7: Gráficos de floresta da comparação 1- terapia com CEM versus placebo: desfecho ‘Qualquer evento adverso’	128
Figura 5.8: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho ‘Dor’.	130
Figura 5.9: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho ‘Função’	131
Figura 5.10: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho ‘Eventos adversos graves’	132
Figura 5.11: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho ‘Qualquer evento adverso’	134

Figura 5.12: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho ‘Dor’- metanálise excluindo ECRs com alto risco de viés..... 148

Figura 5.13: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho ‘Função’- metanálise excluindo ECRs com alto risco de viés. . 149

Figura 5.14: Gráficos de floresta da comparação 1- terapia com CEM versus placebo: desfecho ‘Dor’- metanálise excluindo ECRs com patrocínio da indústria..... 152

Figura 5.15: Gráficos de floresta da comparação 1- terapia com CEM versus placebo: desfecho ‘Função’- metanálise excluindo ECRs com patrocínio da indústria..... 153

Figura 5.16: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho ‘Dor’- metanálise excluindo ECRs com patrocínio da indústria.154

Figura 5.17: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho ‘Função’- metanálise excluindo ECRs com patrocínio da indústria..... 155

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1: Perfis de polarização dos macrófagos (M1 e M2).	61
Tabela 5.1 Principais características dos ensaios clínicos incluídos	108
Tabela 5.2: Terapia celular avançada com células estromais mesenquimais comparada ao placebo para tratamento da osteoartrite do joelho	140
Tabela 5.3: Terapia celular avançada com células estromais mesenquimais comparada à viscosuplementação para tratamento da osteoartrite do joelho	143
Tabela 5.4: Análise de sensibilidade excluindo estudos com alto risco de viés- terapia celular avançada com células estromais mesenquimais comparada à viscosuplementação para osteoartrite do joelho	150

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ACTRN	Registro de Ensaio Clínicos Australiano e Neozelandês
ADM	Amplitude de movimento
ADO	Adenosina
AQoL-8D	Assessment of Quality of Life- 8 domains
AR	Artrite reumatoide
BMA	<i>Bone marrow aspirate</i>
BMAC	<i>Bone marrow aspirate concentrate</i>
BMP	Proteína morfogenética óssea
CCL2	Proteína quimioatrativa de monócitos
CCR	Receptores de quimiocinas
CEM	Células estromais mesenquimais
CEM-AD	Células estromais mesenquimais do tecido adiposo
CEM-CU	Células estromais mesenquimais do sangue do cordão umbilical
CEM-MO	Células estromais mesenquimais derivadas da medula óssea
CEM-PL	Células estromais mesenquimais do tecido placentário
CEM-S	células estromais mesenquimais do tecido sinovial
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
df	Graus de liberdade
DM	Diferença média
DMP	Diferença média padronizada
DP	Desvio padrão
EA	Eventos adversos
ECR	Ensaio clínico randomizado
EVA	Escala Visual Analógica

EQ-5D-3L	Euro Quality of Life Index Score
FGF	Fator de crescimento fibroblástico
hBD	B-defensinas
HGF	Fator de crescimento de hepatócitos
HLA-G	Antígeno leucocitário humano-G
HSS	<i>Hospital for special surgery knee score</i>
IC	Intervalo de confiança
ICOAP	Avaliação de dor intermitente e constante na osteoartrite
ICRS	Sociedade Internacional de Reparo de Cartilagem
IDO	Indoleamina 2,3-dioxigenas
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IFN- γ	Interferon- γ
IKDC	Comitê Internacional de Documentação do Joelho
IL-10	Interleucina 10
IL-1 RA	Atagonista do receptor de interleucina 1
KL	Classificação de <i>Kellgren-Lawrence</i>
KOOS	<i>Knee Injury and Osteoarthritis and Outcome Score</i>
KSCRS	Sistema de classificação clínica da <i>Knee Society</i>
KSS	Escore da <i>Knee Society</i>
Lcn2	Lipocalinas
LILACS	Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde e do Caribe
m-ACI	Implantação autóloga de condrócitos induzida por matriz
MDCI	Mínima diferença clinicamente importante
MFAT	<i>Microfragmented Adipose Tissue</i>
MFx	Microfratura

M-H	Método de Mantel-Haenszel
MIP-1 α	Quimiocina inflamatória do macrófago
MOAKS	Escore de Osteoartrite do Joelho por ressonância
MOCART	Exame de observação por ressonância magnética do tecido de reparo da cartilagem
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
MSC	<i>Mesenchymal stromal cells</i>
NCI-CTCAE	CrITÉrios comuns de terminologia do <i>National Cancer Institute</i> para eventos adversos
NCT	Número do Ensaio Clínico Nacional
OA	Osteoartrite/ <i>Osteoarthritis</i>
OCD	Osteocondrite dissecante
OMERACT/OARSI	Medidas de desfecho em reumatologia/ CrITÉrios do Índice internacional de resposta da <i>Osteoarthritis Research Society</i>
PD-L1 e 2	Ligante tipo 1 e 2 de morte celular programada
PEDro	<i>Physiotherapy Evidence Database</i>
PGE2	Prostaglandina E2
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
PRP	Plasma rico em plaquetas
Qui ²	Teste qui-quadrado
RC	Razão de chances
RCT	Randomized controlled trials
RdV	Risco de viés
RNM	Ressonância nuclear magnética

ROM	Amplitude de movimento
SAE	Eventos adversos graves
SDF	Fator derivado de células estromais
SF-36	<i>Short Form Health Survey</i> com 36 itens
STC-1	Staniocalcina-1
SVF	<i>Stromal vascular fraction</i>
TGF- β	Fator de Crescimento Transformador Beta
TIMP	Inibidor tecidual de metaloproteinases
VAS	<i>Visual Analog Scale</i>
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VI	Variância inversa
VS	Viscossuplementação
WHO	<i>World Health Organization</i>
WOMAC	<i>Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index</i>
WORMS	<i>Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	29
2. OBJETIVO	33
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	35
3.1. Descrição das condições estudadas.....	35
3.1.1. Lesão focal da cartilagem articular do joelho.....	35
<i>3.1.1.1. Tratamento das lesões focais de cartilagem do joelho</i>	<i>37</i>
3.1.2. Osteoartrite do joelho	39
<i>3.1.2.1. Opções de tratamento para a osteoartrite do joelho.....</i>	<i>44</i>
3.2. Descrição da intervenção estudada	47
3.2.1. Ortobiológicos	47
<i>3.2.1.1. Plasma rico em plaquetas</i>	<i>48</i>
<i>3.2.1.2. Células estromais progenitoras mesenquimais</i>	<i>48</i>
<u>3.2.1.2.1. Ortobiológicos minimamente manipulados</u>	<u>51</u>
<u>3.2.1.2.2. Tecido adiposo microfragmentado.....</u>	<u>52</u>
<u>3.2.1.2.3. Terapia celular avançada.....</u>	<u>54</u>
<u>3.2.1.2.4. Nova nomenclatura e critérios definidores</u>	<u>57</u>
<u>3.2.1.2.5. Mecanismo de modulação parácrina.....</u>	<u>58</u>
<u>3.2.1.2.6. Considerações acerca do mecanismo de ação.....</u>	<u>61</u>
<u>3.2.1.2.7. Fontes doadoras e processamento celular.....</u>	<u>64</u>
3.3. Descrição da metodologia empregada.....	67
3.3.1. Revisão sistemática	67
3.3.2 Registro prévio da pesquisa	68

3.3.3 Estratégias de busca sistemática da literatura	68
3.3.4. Extração padronizada de dados	70
3.3.5. Avaliação do risco de viés	71
3.3.6. Avaliação da certeza das evidências	73
3.3.7. Síntese dos dados e métodos de análise estatística.....	76
3.3.8. Medidas de efeito de tratamento e procedimentos da análise	79
3.3.9. Avaliação da heterogeneidade.....	79
3.3.10. Gráficos em floresta	81
3.3.11. Relato de revisões	84
3.4. Descrição dos desfechos analisados	84
3.4.1. Desfechos clínicos	84
3.4.2. Segurança	86
3.5. Translação das evidências.....	89
4. MÉTODOS.....	91
4.1. Local da pesquisa.....	91
4.2. Registro	91
4.3. Desenho do estudo.....	91
4.4. Estratégia da revisão.....	91
4.4.1. Critérios de elegibilidade para inclusão de estudos	91
<i>4.4.1.1. Tipos de estudos.....</i>	<i>91</i>
<i>4.4.1.2. Tipos de participantes.....</i>	<i>92</i>
<i>4.4.1.3. Tipo de Intervenção</i>	<i>92</i>
4.4.2. Desfechos de interesse	92
<i>4.4.2.1. Desfechos primários</i>	<i>93</i>

4.4.2.2. Desfechos secundários	94
4.4.3. Momento da avaliação dos desfechos	95
4.4.4. Resumo da pergunta do estudo.....	95
4.4.5. Estratégia de busca dos estudos	96
4.4.5.1. Bases de dados.....	96
4.4.6. Seleção dos estudos.....	97
4.4.7. Extração de dados.....	97
4.5. Avaliação do risco de viés	97
4.6. Análise dos dados	98
4.6.1. Síntese dos dados.....	98
4.6.2. Unidade de análise	98
4.6.3. Avaliação da heterogeneidade	98
4.7. Metanálise	99
4.7.1. Medidas de efeito de tratamento e procedimentos da análise	99
4.7.2. Dados incompletos	100
4.7.3. Modelos de análise.....	100
4.7.4. Análises adicionais	101
4.7.4.1. Análise de sensibilidade	101
4.7.4.2. Análise de subgrupos	101
4.7.4.3. Avaliação do viés de publicação.....	102
4.8. Avaliação da certeza da evidência	102
4.9. Relato de revisões.....	102
5. RESULTADOS	105
5.1. Resultado das buscas.....	105

5.2. Estudos incluídos	105
5.2.1. Localidade	105
5.2.2. Participantes	107
5.2.3. Intervenções.....	112
5.2.3.1. <i>Lesões condrais</i>	<i>112</i>
5.2.3.2. <i>Osteoartrite</i>	<i>113</i>
<u>5.2.3.2.1. Fontes autólogas</u>	<u>113</u>
<u>5.2.3.2.2. Fontes alogênicas.....</u>	<u>113</u>
5.2.4. Comparadores.....	114
5.2.5. Medidas de avaliação de desfechos	114
5.3. Estudos excluídos	115
5.4. Estudos em andamento	115
5.5. Avaliação de risco de viés.....	116
5.5.1. Alocação	116
5.5.1.1. <i>Geração da sequência de alocação</i>	<i>117</i>
5.5.1.2. <i>Sigilo de alocação</i>	<i>117</i>
5.5.2. Cegamento	117
5.5.2.1. <i>Viés de performance</i>	<i>117</i>
5.5.2.2. <i>Viés de detecção</i>	<i>120</i>
5.5.3. Viés de atrito/ perda de seguimento	120
5.5.4. Relatos seletivos	121
5.5.5. Outras fontes de viés	121
5.6. Efeitos das intervenções	121
5.6.1. Condição 1: osteoartrite do joelho	122

5.6.1.1. <i>Comparação 1: CEM em comparação com placebo</i>	122
5.6.1.1.1. <u>Desfechos primários</u>	123
5.6.1.1.1.1. Dor	123
5.6.1.1.1.2. Função física	124
5.6.1.1.1.3. Eventos adversos graves	126
5.6.1.1.2. <u>Desfechos secundários</u>	127
5.6.1.1.2.1. Qualquer Evento Adverso	127
5.6.1.1.2.2. Qualidade de vida relacionada à saúde e reintervenção	127
5.6.1.2. <i>Comparação 2: CEM comparada com viscosuplementação (VS)</i>	127
5.6.1.2.1. <u>Desfechos primários</u>	128
5.6.1.2.1.1. Dor	128
5.6.1.2.1.2. Função física	129
5.6.1.2.1.3. Eventos adversos graves	131
5.6.1.2.2. <u>Desfechos secundários</u>	132
5.6.1.2.2.1. Qualquer Evento Adverso	132
5.6.1.2.2.2. Qualidade de vida relacionada à saúde	133
5.6.1.2.2.3. Necessidade de reintervenção	133
5.6.1.3. <i>Estudos de osteoartrite não incluídos nas metanálises</i>	133
5.6.2. Condição 2: lesões condrais no joelho	138
5.7. Avaliação da certeza da evidência - abordagem GRADE	140
5.7.1. Avaliação da certeza da evidência - Questão 1: terapia avançada com CEM comparada ao placebo para OA de joelho	140
5.7.2. Avaliação da certeza da evidência - Questão 2: terapia avançada com CEM em comparação com VS para OA de joelho	143
5.8. Análises de subgrupo e de sensibilidade	146

5.8.1. Análise de sensibilidade	146
<i>5.8.1.1. Análises de sensibilidade de metanálises excluindo ECRs com alto risco de viés em pelo menos um domínio</i>	146
<u>5.8.1.1.1. Comparação 1: CEM versus placebo</u>	147
<u>5.8.1.1.2. Comparação 2: CEM versus VS</u>	147
5.8.1.1.2.1. Dor (EVA)	147
5.8.1.1.2.2. Função (WOMAC)	147
<i>5.8.1.2. Avaliação da certeza da evidência para análise de sensibilidade, excluindo ECRs com alto risco de viés</i>	148
<i>5.8.1.3. Análises de sensibilidade excluindo ECRs com patrocínio da indústria</i>	151
<u>5.8.1.3.1. Comparação 1: CEM versus placebo</u>	151
5.8.1.3.1.1. Dor	151
5.8.1.3.1.2. Função	151
<u>5.8.1.3.2. Comparação 2: CEM versus VS</u>	152
5.8.1.3.2.1. Dor	152
5.8.1.3.2.2. Função	152
6. DISCUSSÃO	157
7. CONCLUSÃO	173
REFERÊNCIAS	175
APÊNDICES	201
APÊNDICE I: estratégias de busca para as bases de dados eletrônicas	201
APÊNDICE II: tabela de características dos estudos excluídos	211
APÊNDICE III: tabela de características dos estudos em andamento	213
APÊNDICE IV: tabela de suporte para julgamento de risco de viés	225
ANEXO I: <i>checklist</i> do relato conforme o protocolo PRISMA	279

1. INTRODUÇÃO

As doenças da cartilagem articular, notadamente a osteoartrite (OA) e as lesões focais da cartilagem, configuram um importante problema de saúde pública, ocasionando morbidade considerável aos pacientes e grande impacto para os sistemas de saúde e de seguridade social em todo o mundo (1-3).

Isso se deve à alta prevalência dessas condições, principalmente com o aumento do envelhecimento médio da população (no caso da OA) e do número de praticantes de atividades esportivas (no caso das lesões de cartilagem) (1-3). Outro fator relevante é o desafio no tratamento dessas condições, uma vez que a capacidade de reparo da cartilagem articular é muito limitada (1,3,4).

Tanto o tratamento não-cirúrgico como as terapias minimamente invasivas apresentam melhores resultados para lesões mais incipientes. As opções de tratamento cirúrgico apresentam indicações restritas e elevam os custos gerais do tratamento (4,5). Além disso, os índices de retorno ao esporte ou de funcionalidade para atividades diárias ainda são insatisfatórios e precisam ser melhorados (1,4,6).

As terapias ortobiológicas (ou reparativas. Previamente conhecidas como “regenerativas”) surgiram com a perspectiva de ser um tratamento mais eficaz e conservador para essas condições. Estas terapias baseiam-se no emprego de componentes de nossa própria biologia, aprimorados para estimular a recuperação do tecido lesionado. Uma das variantes mais recentes de terapia biológica é a terapia celular avançada. A lógica desse campo é a utilização de células precursoras (células estromais mesenquimais- CEM) direcionadas localmente na articulação (7-12).

Os estudos da área sugerem que as CEM expandidas em cultura apresentam efeitos parácrinos no microambiente articular, atividade imunomoduladora e propriedades tróficas e quimioatrativas (9,10,12)

O mecanismo de ação da terapia celular para reduzir a inflamação local e estimular o reparo da cartilagem já foi comprovado em diversos estudos laboratoriais e com animais, fundamentando o avanço da pesquisa em humanos (7,13-15).

Dessa forma, o montante de estudos clínicos vem crescendo, com diferentes protocolos e metodologias. Em relação aos desfechos clínicos, os efeitos ainda não estão bem estabelecidos e aceitos, principalmente no que tange à melhoria de escores de dor, capacidade funcional e eventos adversos. Poucos estudos conseguiram estabelecer critérios de melhora baseados em exames de imagem (9,12,16).

A comunidade científica ainda carece de estudos com boa estrutura metodológica avaliando o real impacto clínico da terapia celular avançada para OA de joelho e lesões de cartilagem. Os principais desafios advêm da heterogeneidade de técnicas entre os diversos grupos de pesquisa pelo mundo, da dificuldade de obter um tamanho amostral significativo, do custo tecnológico e das barreiras regulamentares em diversos países (13,17).

Inclusive, em 2019, Murray *et al.* publicaram um consenso de especialistas sugerindo um padrão mínimo para relato e descrição de produtos de terapia celular, visando normatizar a comunicação entre os diferentes centros de pesquisa e suas publicações. Os autores sugeriram que fossem descritos: as características do tecido e indivíduo doador, a origem celular, o método de separação e de manufatura laboratorial, as características celulares do produto final e os métodos de aplicação terapêutica. (18)

Até o momento da última revisão, em 2022, não havia sido identificada na literatura uma revisão sistemática desenvolvida com uma metodologia rigorosa, incluindo apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) e apenas estudos com terapia celular avançada, de modo a agrupar os resultados dos múltiplos centros de pesquisa sob uma ótica imparcial com resultados bem estruturados.

A relevância clínica desta tese consiste na consolidação das evidências científicas atuais a respeito dos efeitos clínicos da terapia celular avançada com

CEM para o tratamento da osteoartrite e das lesões de cartilagem do joelho. Esse objetivo foi alcançado a partir de uma revisão sistemática do tema com a análise de todos os ensaios publicados.

Além disso, por meio da metanálise dos estudos incluídos, foi possível discriminar o tamanho do efeito da terapia celular avançada com CEM nos desfechos clínicos, em comparação com o placebo e com a viscosuplementação (VS) com ácido hialurônico.

O presente estudo apresenta uma metodologia robusta e explora o aspecto translacional dos desfechos clínicos e da segurança da terapia celular avançada com CEM como uma nova opção terapêutica a ser estudada e disponibilizada para uso clínico.

2. OBJETIVO

O objetivo dessa tese foi avaliar, por meio de uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados, a eficácia e segurança da terapia celular avançada com células estromais mesenquimais de várias fontes no tratamento de lesões focais da cartilagem articular e de osteoartrite do joelho, gerando novos dados, com potencial de orientar decisões clínicas e futuras linhas de pesquisa.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Descrição das condições estudadas

Os distúrbios musculoesqueléticos constituem uma das categorias de doenças mais relevantes para os sistemas de saúde, contribuindo significativamente para a carga global de doenças, especialmente a partir da meia-idade. Nas edições de 2017 e 2019 do estudo *Global Burden of Disease*, foi identificado que os distúrbios musculoesqueléticos representavam a principal causa de “anos vividos com incapacidade”, em comparação com outras 21 categorias de causas (2).

3.1.1. Lesão focal da cartilagem articular do joelho

Dentre os distúrbios musculoesqueléticos, destaca-se a lesão focal da cartilagem articular do joelho, condição de elevada prevalência e relevância clínica. Trata-se de uma afecção potencialmente debilitante, que frequentemente evolui com fibrilação e degradação progressiva da superfície articular circundante, causando dor e prejuízo funcional, podendo comprometer também o tecido sinovial e o osso subcondral até culminar no desenvolvimento da OA (3,5).

A Figura 3.1 ilustra uma lesão condral focal profunda na patela e no côndilo femoral medial.

Esse processo progressivo está intimamente relacionado às particularidades histológicas da cartilagem articular, um tecido avascular e aneural, dotado de estrutura altamente especializada, cuja regeneração espontânea é bastante limitada. Os condrócitos, células residentes da matriz cartilaginosa, apresentam baixa atividade metabólica e não possuem capacidade proliferativa relevante, o que dificulta o reparo tecidual após uma lesão. Lesões condrais são comuns na população geral, com prevalência estimada em até 63%, e ainda mais frequentes entre atletas, atingindo 36% desse grupo (3,6,9,19).

Figura 3.1: Lesão condral focal. (a) Imagem cirúrgica de lesão profunda na patela. (b): Visão artroscópica de lesão condral no côndilo femoral.

(a)



(b)



Fonte: arquivo do próprio autor.

O crescimento progressivo da prática de atividades esportivas nas últimas décadas tem contribuído para o aumento da incidência de lesões condrais sintomáticas, especialmente entre indivíduos jovens e ativos. Estima-se que lesões osteocondrais isoladas de espessura total estejam presentes em cerca de 4% dos casos de lesões agudas no joelho. Além disso, estudos artroscópicos mostram que, em pacientes com hemartrose, alterações condrais são identificadas em até 20% dos casos (20,21).

O tratamento das lesões condrais intra-articulares do joelho permanece um desafio relevante para a prática clínica. A limitada capacidade de regeneração da cartilagem contribui para a complexidade terapêutica, sobretudo em atletas, nos quais a sobrecarga repetitiva acentua os sintomas e favorece a progressão do quadro. Em lesões localizadas em áreas de suporte de carga, o risco de deterioração estrutural é ainda mais acentuado, promovendo desequilíbrio biomecânico e acelerando o processo degenerativo articular (5,6).

3.1.1.1. Tratamento das lesões focais de cartilagem do joelho

O tratamento das lesões condrais e osteocondrais do joelho envolve múltiplas alternativas não operatórias e operatórias, cuja escolha depende de fatores como idade do paciente, tamanho e profundidade do defeito, envolvimento do osso subcondral, localização anatômica e demanda funcional do paciente.

Nesse contexto, nosso grupo publicou recentemente uma revisão narrativa abrangente sobre o manejo cirúrgico das lesões condrais e osteocondrais, com base na faixa etária dos pacientes, propondo um fluxograma clínico que auxilia a decisão terapêutica de acordo com a maturidade esquelética e a gravidade da lesão. Este trabalho, publicado por Fernandes *et al.* (2024) (22), ressalta que a idade fisiológica, o grau de degeneração articular e a localização do defeito devem guiar a escolha da técnica cirúrgica, valorizando abordagens personalizadas com base no perfil clínico e funcional de cada paciente

Em 2021, Hinckel *et al* (2021) (23), com membros do nosso grupo, publicaram um algoritmo de tratamento cirúrgico para as lesões de cartilagem articular. A

princípio, lesões degenerativas em doentes mais velhos devem primeiramente ser submetidas a tratamento conservador, enquanto os grandes defeitos agudos em doentes jovens podem ser elegíveis para o reparo cirúrgico como primeira linha. Os cuidados não-cirúrgicos incluem perda de peso, gelo, anti-inflamatórios, uso de órteses, muletas e injeções intra-articulares (corticosteroides, ácido hialurônico e ortobiológicos) (23).

Ao se definir a técnica de restauração de cartilagem mais adequada, destacam-se como variáveis principais a integridade do osso subcondral, o tamanho e a localização do defeito. Transplantes osteocondrais autólogos são os principais tratamentos recomendados para lesões pequenas ($< 2 \text{ cm}^2$) a médias ($2\text{--}4 \text{ cm}^2$) com envolvimento ósseo, particularmente nos côndilos femorais. Na articulação patelofemoral, o enxerto alogênico é preferido, pois permite melhor adaptação ao contorno e à espessura da cartilagem patelar (22,23).

O implante autólogo de condrócitos com ou sem auxílio de matriz ou o aloenxerto de cartilagem juvenil particulado podem ser considerados para lesões osteocondrais pequenas ou médias, quando o transplante não é possível. As lesões osteocondrais mais profundas do que 7 a 8 mm devem ser tratadas com enxerto ósseo concomitante (procedimento sanduíche), enquanto lesões superficiais pequenas podem ser tratadas apenas com recapeamento da cartilagem (22,23).

No caso de defeitos pequenos ($<2 \text{ cm}^2$) e médios ($2\text{--}4 \text{ cm}^2$) sem envolvimento ósseo, as opções de tratamento incluem as técnicas baseadas na medula óssea (estimulação de medula óssea e condrogênese autóloga induzida por matriz), além dos procedimentos também indicados nas lesões com envolvimento ósseo (22,23).

O transplante osteocondral alogênico é o procedimento de escolha para lesões maiores ($> 4 \text{ cm}^2$) com envolvimento do osso subcondral, com bons resultados funcionais a longo prazo em pacientes de alta demanda. Os defeitos grandes ou muito grandes ($> 8 \text{ cm}^2$) de cartilagem sem acometimento ósseo seriam candidatos, além do transplante, ao implante autólogo de condrócitos com ou sem auxílio de matriz, sendo outros possíveis tratamentos o concentrado de aspirado de medula óssea e aloenxerto de cartilagem juvenil particulado (22,23).

Apesar da ampla gama de opções terapêuticas atualmente disponíveis para o manejo das lesões condrais do joelho, ainda não atingimos um tratamento ideal capaz de restaurar plenamente a cartilagem hialina e reverter a progressão degenerativa. Conforme destacado por Filardo *et al.* (2022), muitos pacientes continuam a evoluir com dor e limitação funcional, mantendo-se a demanda por novas estratégias mais eficazes e duradouras (24).

Fernandes *et al.* (2022) destacaram que, mesmo com a diversidade de estratégias terapêuticas atuais, a cicatrização plena e funcional da cartilagem permanece um desafio clínico relevante. Em muitos casos, há evolução para lesões subcondrais e comprometimento biomecânico progressivo da articulação, mantendo-se a necessidade de desenvolver terapias mais eficazes e duradouras para evitar a progressão para OA sintomática (9).

3.1.2. Osteoartrite do joelho

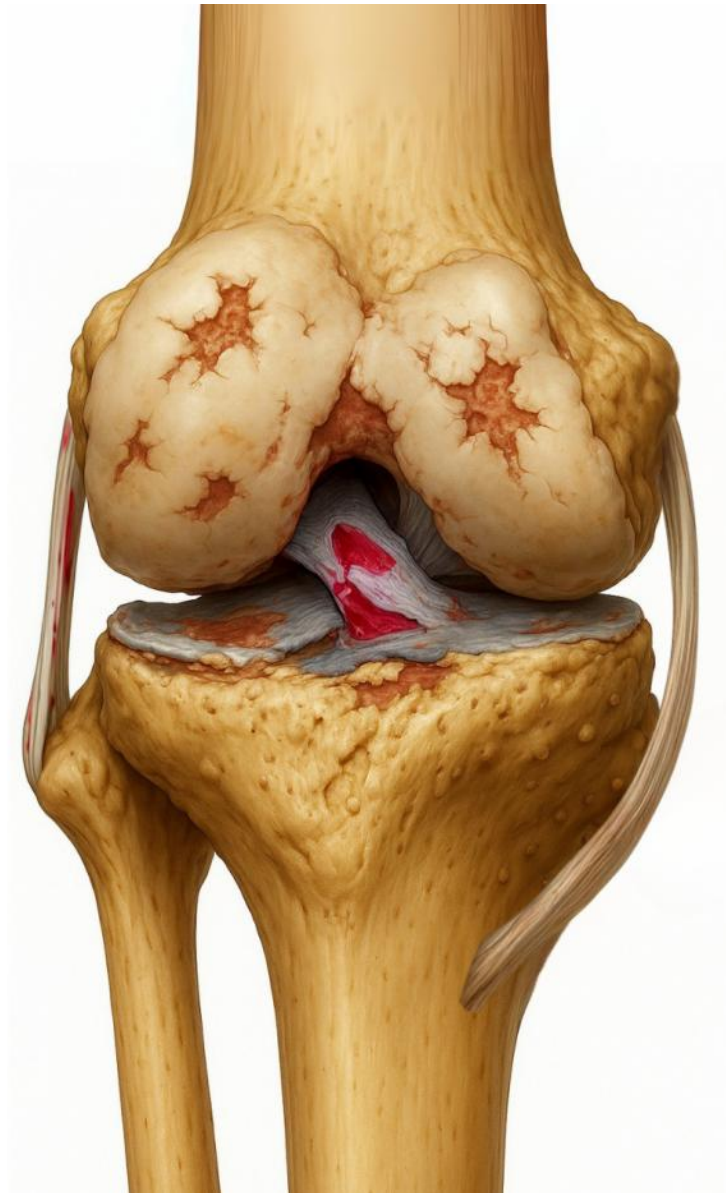
A OA é uma patologia multifatorial na qual ocorre um distúrbio fisiológico e mecânico da homeostase da cartilagem articular (condrócitos e matriz extracelular), do osso subcondral e da membrana sinovial, com impacto concomitante nas estruturas meniscais e ligamentares. Clinicamente, manifesta-se por sintomas progressivos de dor articular, hipersensibilidade, limitação de movimento, crepitação, derrames ocasionais e graus variáveis de inflamação, conforme o fenótipo predominante da doença (1,25).

A Figura 3.2 ilustra as transformações observadas em um paciente com osteoartrite do joelho.

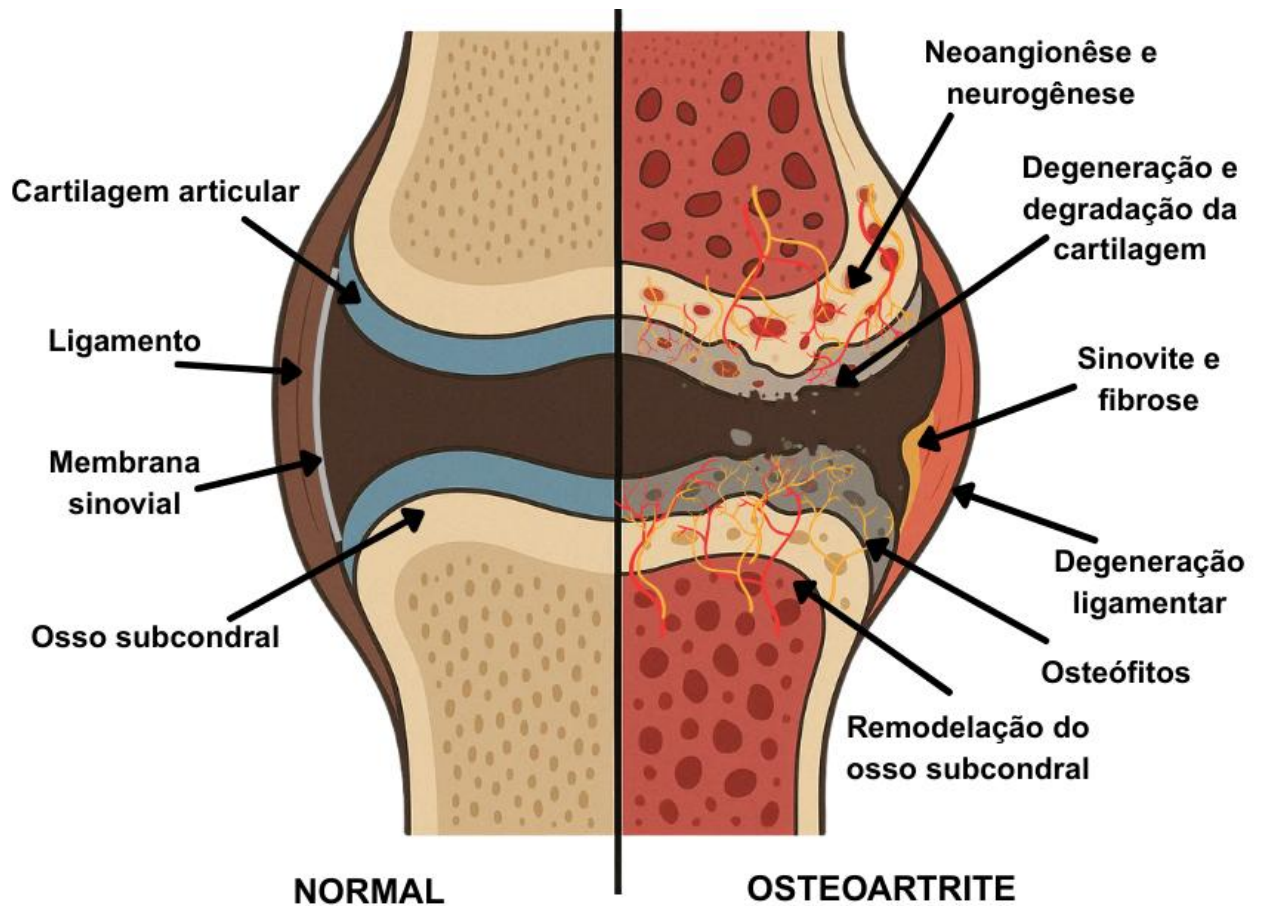
Trata-se de uma enfermidade musculoesquelética degenerativa de alta prevalência, que acomete todos os tecidos articulares e atinge sintomaticamente mais de 10% da população mundial com idade igual ou superior a 60 anos, configurando-se como uma das principais causas de incapacidade no mundo. Com o envelhecimento populacional, sua incidência tem aumentado de forma exponencial (2).

Figura 3.2: Osteoartrite do joelho. (a) Representação gráfica da anatomia de um joelho com gonartrite. (b) Ilustração comparando as estruturas anatômicas de uma articulação normal, à esquerda, com uma articulação acometida pela osteoartrite, à direita. (c) Radiografia bilateral dos joelhos evidenciando osteoartrite tricompartmental, com lesões mais expressivas em compartimento medial.

(a)



(b)



(c)



Fonte: arquivo do próprio autor.

Além do impacto funcional, a OA representa uma relevante carga socioeconômica, tanto pelo comprometimento da qualidade de vida dos pacientes quanto pelos custos elevados ao sistema de saúde (1). Estimativas recentes indicam que, em 2020, cerca de 650 milhões de indivíduos com 40 anos ou mais viviam com OA em todo o mundo, com uma incidência anual de 203 casos por 10.000 pessoas (26,27). Dentre as articulações acometidas, o joelho é a mais frequentemente envolvida, presente em 60,6% dos casos (27).

As projeções epidemiológicas indicam que, até 2050, a prevalência da OA poderá aumentar entre 60% e 100%, possivelmente ultrapassando a marca de 1 bilhão de pessoas afetadas (26,27).

A OA do joelho pode ser classificada de acordo com características estruturais específicas observadas por exames de imagem. Nesse contexto, Roemer *et al.* (2022) propuseram uma divisão em cinco fenótipos estruturais distintos, com possível aplicabilidade clínica e em pesquisa:

(1) fenótipo inflamatório, com sinovite evidente ou derrame articular;

(2) fenótipo menisco-cartilagem, com lesões significativas nos meniscos e cartilagem;

(3) fenótipo do osso subcondral, caracterizado por lesões volumosas da medula óssea;

(4) fenótipo atrófico, com ausência de osteófitos relevantes; e

(5) fenótipo hipertrófico, com osteófitos proeminentes. Ressalta-se que tais fenótipos não são mutuamente exclusivos e podem coexistir em um mesmo paciente, evidenciando a necessidade de uma abordagem personalizada para avaliação e manejo da doença (25).

Lesões articulares traumáticas, como rupturas ligamentares, lesões meniscais e fraturas intra-articulares, são fatores de risco bem estabelecidos para o

desenvolvimento da OA do joelho, sobretudo por seu impacto mecânico. Historicamente, a OA era vista como consequência direta da degradação cartilaginosa induzida por tais fatores, resultando em comprometimento anatômico e funcional da articulação (1,25,28).

Nas últimas décadas, entretanto, consolidou-se a compreensão de que a OA também envolve uma resposta imunológica complexa. Evidências apontam a ativação de células do sistema imune inato e adaptativo na sinóvia e na gordura infrapatelar, contribuindo para o processo inflamatório de baixo grau característico da doença. Essas células participam da perpetuação do dano tecidual e promovem acometimento generalizado de todos os tecidos articulares. Além disso, observa-se, em subgrupos de pacientes, a presença de autoanticorpos e estruturas linfoides ectópicas na sinóvia, sugerindo um componente autoimune na patogênese da doença. Essa nova perspectiva aproxima, parcialmente, a OA de outras doenças inflamatórias crônicas e abre espaço para abordagens terapêuticas inovadoras e para a estratificação fenotípica com base em endótipos imunológicos (28,29).

A lesão química e mecânica do microambiente articular estimula a liberação de citocinas inflamatórias, como a interleucina 1 β e o fator de necrose tumoral alfa, que contribuem para a redução da síntese de colágeno, o aumento de mediadores catabólicos — como as metaloproteinases — e o recrutamento de outras moléculas inflamatórias, incluindo interleucinas 6 e 8, prostaglandina E2 e óxido nítrico. Tal cascata inflamatória, com efeitos catabólicos e oxidativos, culmina em senescência precoce e apoptose dos condrócitos, promovendo a degeneração da matriz cartilaginosa (25,28,29).

Doenças sistêmicas crônicas, como obesidade, síndrome metabólica, diabetes mellitus e hipertensão arterial, também exercem papel significativo na gênese bioquímica da OA, ao induzirem inflamação crônica e danos à microvasculatura articular (1,28,29).

A OA é, portanto, uma condição de alta morbidade, na qual quase todos os pacientes com sintomas no joelho apresentam algum grau de limitação funcional e prejuízo da qualidade de vida (1,25). Projeta-se que a OA permaneça entre as

principais causas de anos vividos com incapacidade na população acima de 40 anos (26,27).

O reconhecimento da OA como uma condição crônica grave, progressiva e com impacto funcional significativo reforça a necessidade urgente de otimização do tratamento clínico disponível (1,12,17,18). As recomendações da Conferência AAOS/NIH de 2018 e do reafirmam o que já havia sido estabelecido pelo *21st Century Cures Act*, que propõe a aceleração no desenvolvimento de terapias clínicas inovadoras voltadas a doenças com comprometimento funcional substancial e sem tratamento eficaz disponível — características centrais da OA. Nesse contexto, os principais objetivos terapêuticos consistem em reduzir ou eliminar a dor e restaurar a função articular (17).

3.1.2.1. Opções de tratamento para a osteoartrite do joelho

Atualmente, o tratamento não-cirúrgico da OA do joelho compreende abordagens não farmacológicas e farmacológicas. As estratégias não farmacológicas têm como principal objetivo a redução da sobrecarga articular e do processo inflamatório, por meio de medidas como o controle da composição corporal, o manejo de comorbidades e a modificação de hábitos prejudiciais à saúde — como o tabagismo. Associam-se a essas intervenções a estimulação mecânica orientada, por meio de fisioterapia e prática regular de atividade física (4,30).

No âmbito farmacológico, o enfoque permanece predominantemente sintomático, com ênfase no controle da dor. Os recursos incluem o uso de analgésicos simples e anti-inflamatórios, tanto não esteroidais quanto esteroides, administrados por via oral ou intra-articular — neste caso, principalmente por meio de infiltrações com corticosteroides. Embora tais medidas proporcionem alívio temporário em alguns pacientes, sua eficácia é variável, e, de modo geral, o conjunto dessas estratégias não permite regenerar a cartilagem lesada ou controlar de forma duradoura o processo inflamatório intra-articular (4,30).

Com a proposta de ser um tratamento mais biológico, observamos também ampla utilização do ácido hialurônico e do plasma rico em plaquetas (este, ainda não

regulamentado e autorizado par uso no Brasil, até o momento). No próximo degrau, iniciam as intervenções cirúrgicas, como cirurgia artroscópica do joelho ou procedimentos de microfratura. Mesmo com essas possibilidades demonstrando alguma atenuação sintomática, elas permanecem controversas e as evidências são de pouco benefício na história natural da OA (9,12).

O ácido hialurônico é um polissacarídeo do tipo glicosaminoglicano naturalmente presente no líquido sinovial, responsável por conferir propriedades viscoelásticas ao líquido sinovial. Sua administração intra-articular objetiva restaurar a viscosidade do ambiente sinovial, proporcionando efeito mecânico de lubrificação e absorção de impacto, além de exercer ação anti-inflamatória e analgesia indireta. Embora sua eficácia permaneça objeto de debate, especialmente em fases avançadas da doença, seu uso tem sido amplamente difundido devido ao bom perfil de segurança e à possibilidade de melhorar a função articular em pacientes com OA leve a moderada (30,31).

O plasma rico em plaquetas, por sua vez, consiste em uma fração do sangue autólogo concentrada em plaquetas e fatores de crescimento, como PDGF, TGF- β e VEGF, com potencial teórico de estimular a regeneração tecidual e modular a inflamação sinovial. Apesar de amplamente utilizado em outros países, o PRP apresenta evidências clínicas conflitantes quanto à sua eficácia na osteoartrite do joelho, especialmente devido à heterogeneidade das preparações e protocolos de aplicação. No Brasil, seu uso clínico é regulamentado pela ANVISA, mas a comunidade médica ainda não possui aprovação formal do CFM para fins terapêuticos fora do ambiente de pesquisa, sendo restrito a protocolos experimentais e estudos clínicos controlados (4,9,30,31).

Apesar da possibilidade de diagnóstico precoce da OA de joelho, os tratamentos conservadores e minimamente invasivos atualmente utilizados ainda apresentam eficácia modesta e de curta duração, não sendo capazes de retardar ou interromper sua evolução. Por esse motivo, a demanda por cirurgias de artroplastia do joelho se mantém alta e cresce continuamente. No entanto, enquanto a abordagem cirúrgica pode proporcionar uma alta taxa de sucesso e satisfação para pacientes mais velhos, nos pacientes jovens a alta demanda funcional e maior

expectativa de vida constituem um empecilho para a artroplastia, pois a vida útil das articulações artificiais é limitada (32,33). A substituição articular para OA tem um efeito potencial grande de melhora sintomática, mas é apropriada em estágios avançados da doença (32,33).

Além disso, a artroplastia total do joelho é um procedimento invasivo, associado a riscos cirúrgicos consideráveis, como infecção periprotética, trombose venosa profunda, lesões neurovasculares, falhas mecânicas e necessidade de revisões cirúrgicas futuras. Mesmo nos casos bem-sucedidos, a prótese impõe limitações funcionais, como perda de mobilidade articular fisiológica, restrições em atividades de alto impacto e risco de desgaste precoce em pacientes jovens (1,32,33).

Apesar do melhor entendimento da fisiopatologia da OA e da ampliação do arsenal terapêutico — que inclui recursos farmacológicos, físicos, injetáveis e cirúrgicos —, persiste uma lacuna importante: ainda não dispomos de tratamentos capazes de modificar de forma efetiva e sustentada a história natural da doença (1,4,24,30).

Conforme destacado por Filardo *et al.* (2022), as terapias atualmente disponíveis são, em sua maioria, voltadas ao alívio dos sintomas, sem impedir a progressão da degeneração cartilaginosa e do processo inflamatório crônico da articulação. Nesse cenário, há um interesse crescente por estratégias terapêuticas de base biológica e regenerativa, capazes de atuar de maneira mais ampla sobre o ambiente articular, visando à sua modulação imunológica e preservação estrutural. O objetivo central dessas abordagens é oferecer alternativas mais eficazes aos pacientes com OA sintomática (24).

Nesse contexto, novas abordagens biológicas surgiram como uma opção promissora para tratar lesões focais da cartilagem e defeitos articulares degenerativos em estágios iniciais da OA do joelho, visando a reduzir os sintomas, restaurar uma função satisfatória da articulação e, talvez, prevenir a progressão da doença (9,12,24,30).

3.2 Descrição da intervenção estudada

3.2.1 Ortobiológicos

Os ortobiológicos podem ser definidos como qualquer intervenção que utilize substâncias ou células do nosso organismo para o tratamento sintomático ou para reparar, substituir ou aumentar tecidos (13,7,34). Esse conceito surgiu com o aumento do interesse em terapias preventivas e intervenções terapêuticas precoces, com maior probabilidade de melhorar a função tecidual associada à redução de custos e riscos, além de retardar ou eliminar a necessidade de terapias invasivas. O alinhamento da demanda clínica a este potencial biológico motiva o desenvolvimento clínico de uma ampla gama de abordagens estratégicas (13).

A viscosuplementação (VS) com o ácido hialurônico (AH) intra-articular é atualmente uma das terapias mais utilizadas no tratamento da OA do joelho, com aplicação clínica amplamente consolidada. Conforme descrito por Vishwanath e Bonassar (2022) (35), o AH é um glicosaminoglicano de alto peso molecular com propriedades viscoelásticas fundamentais para a lubrificação e proteção mecânica da cartilagem articular. Sua eficácia está intimamente ligada à capacidade de reduzir o coeficiente de atrito intra-articular e restaurar a viscosidade do líquido sinovial, promovendo alívio sintomático. Os efeitos do AH vão além da ação mecânica, envolvendo também mecanismos biológicos específicos. As interações com receptores como CD44, receptores tipo Toll e moléculas de adesão intercelular-1 modulam processos inflamatórios intra-articulares, promovem a migração e adesão celular e influenciam positivamente o microambiente sinovial (31,35,36).

A VS é considerada uma forma de terapia ortobiológica minimamente invasiva, amplamente utilizada na osteoartrite, com efeito e perfil de segurança bem estabelecido. Entre as abordagens ortobiológicas intra-articulares, é a mais empregada na prática clínica atual (31,35,36).

3.2.1.1 Plasma rico em plaquetas

A fim de abordar os aspectos imunomodulatórios subjacentes na OA de joelho, muitos centros de pesquisa se voltaram aos estudos com derivados do sangue. Em particular, o plasma rico em plaquetas (PRP) ganhou muita atenção devido às altas concentrações de citocinas e fatores de crescimento armazenados nos grânulos α das plaquetas, que demonstraram atuar na homeostase da cartilagem articular, auxiliando os processos de cicatrização e imunorregulação (37).

O PRP é um produto de terapia convencional com manipulação mínima que se baseia na alta concentração de plaquetas autólogas, capazes de liberar uma variedade de fatores de crescimento e mediadores bioativos, como PDGF, TGF- β , VEGF, FGF, IGF e EGF, que atuam em prol da modulação da inflamação, proliferação celular, diferenciação e regeneração tecidual. (37,38)

O preparo do PRP, contudo, é altamente variável, com diferenças significativas entre protocolos de centrifugação, volume de sangue coletado, uso de anticoagulantes, método de ativação e presença de leucócitos. Essa heterogeneidade influencia diretamente a composição final do produto, impactando nos resultados clínicos. A ausência de padronização nos sistemas comerciais e nos relatos metodológicos limita a reprodutibilidade e a definição de um “PRP ideal” para cada indicação clínica. (37,38)

Apesar da eficácia teórica e ampla utilização ao redor do mundo, o impacto clínico real do PRP requer mais investigação com estudos de melhor qualidade para definir o seu papel na abordagem da OA. Também é necessária a otimização em relação ao tempo, dosagem, volume, frequência e composição do produto (17,37,39).

3.2.1.2. Células estromais progenitoras mesenquimais

No final da década de 1980, Friedenstein e Owen descreveram a presença de células estromais de morfologia fibroblástica na medula óssea, destacando sua capacidade de adesão ao plástico em cultura e seu potencial de diferenciação osteogênica, adipogênica e condrogênica (40).

Posteriormente, em 1991, o Dr. Arnold Caplan ganhou destaque na área ao introduzir o conceito dessas células como células-tronco mesenquimais, ressaltando sua natureza multipotente e o seu promissor potencial terapêutico para aplicações clínicas em medicina regenerativa. (41,42). Essas células são derivadas do mesoderma — camada germinativa embrionária — e apresentam capacidade de diferenciação em diversos tipos celulares, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, incluindo osteócitos, condrócitos, adipócitos, fibroblastos e precursores de células hematopoiéticas. (10,41,42).

Essas células foram caracterizadas pelo Dr. Caplan como os precursores multipotentes do processo mesengênico dos tecidos conjuntivos, que seria a contínua renovação celular de cada tecido mesenquimal, mantida pela replicação e maturação das células-tronco estromais mesenquimais durante toda a vida. Elas sempre acompanham o trajeto da vasculatura, por isso fazem parte do grupo celular chamado de pericitos. No contexto da medula óssea, sua função é estreitamente sinérgica à função das células precursoras das linhagens hematopoiéticas, atuando como células de suporte com características semelhantes às dos fibroblastos (41,42).

A Figura 3.3 ilustra o processo mesengênico descrito pelo Dr. Caplan (41,42), pelo qual as células estromais mesenquimais se diferenciam, *in vitro*, em células maduras especializadas do tecido conjuntivo.

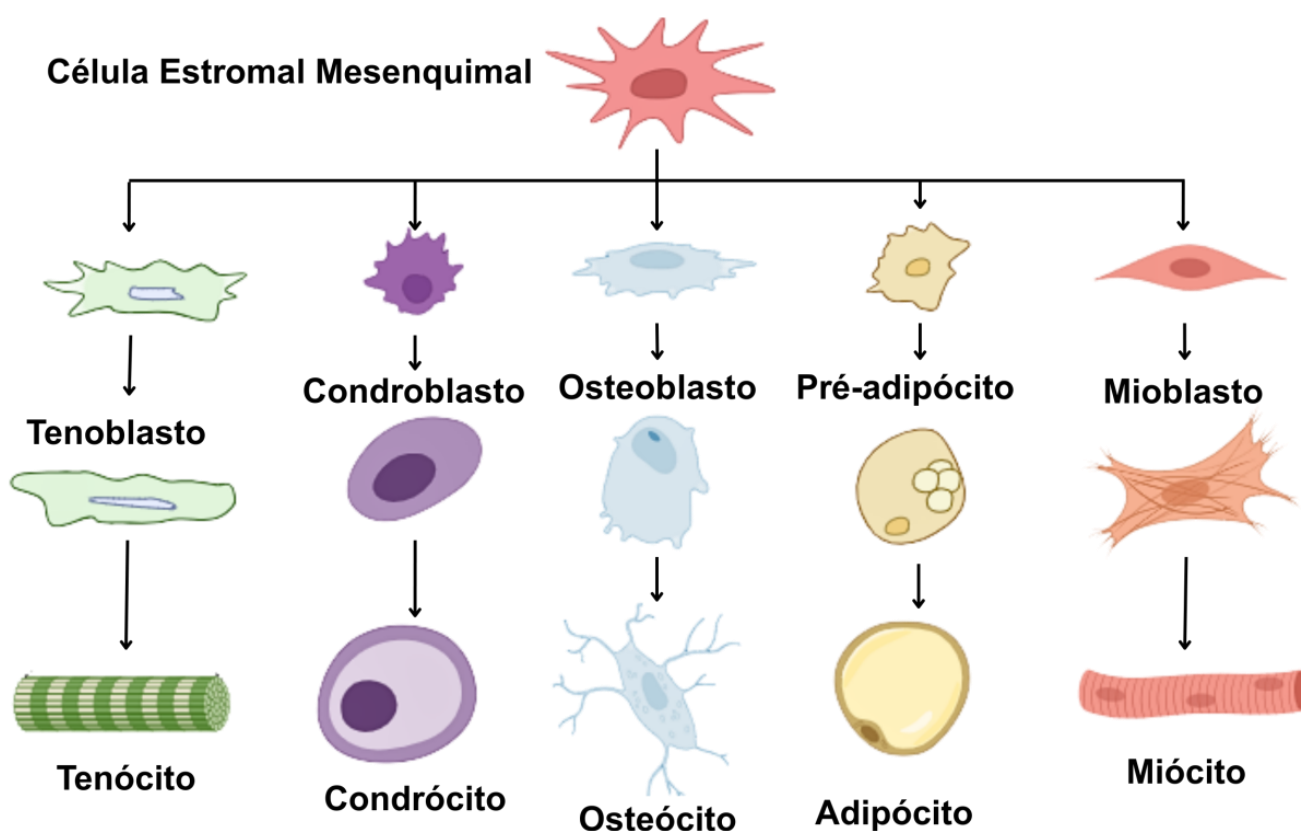
Quando ativadas — seja por lesão tecidual ou estímulo inflamatório —, as CEM perivasculares se desprendem da parede do vaso e passam a exercer um papel biológico ativo no microambiente. Elas apresentam importantes ações tróficas, parácrinas e imunomoduladoras, influenciando a regeneração tecidual de forma ampla. Entre suas funções estão a redução da apoptose celular, o controle da inflamação local, o estímulo à angiogênese, a promoção da proliferação celular e, em alguns casos, a atividade antimicrobiana (10,43).

Essas propriedades atribuídas a elas foram, então, propostas como base para seu potencial terapêutico regenerativo, em caráter experimental. A hipótese central era a de que essas células poderiam atuar na criação de um microambiente

favorável à cicatrização e à regeneração de tecidos danificados e, também, contribuir elas mesmas com a replicação celular (10,43).

Esse perfil funcional teórico tem despertado crescente interesse por sua aplicação clínica em diferentes áreas da medicina regenerativa. No campo musculoesquelético, destacam-se duas estratégias principais sob investigação: (1) a aplicação cirúrgica direta em defeitos de cartilagem focal e (2) a infiltração intra-articular, particularmente em pacientes com osteoartrite, com o intuito de modular o ambiente articular, promover alívio sintomático e, possivelmente, contribuir para a preservação estrutural da articulação (9,10,43).

Figura 3.3: Imagem ilustrando o processo mesengênico, pelo qual as células estromais mesenquimais se diferenciam, *in vitro*, em células maduras especializadas do tecido conjuntivo.



Fonte: arquivo do próprio autor. Adaptado de Caplan 1991 (42)

3.2.1.2.1. Ortobiológicos minimamente manipulados

Na busca por alternativas terapêuticas baseadas em células estromais mesenquimais (CEM), uma das primeiras estratégias que ganhou destaque foi a utilização do aspirado de medula óssea (BMA), por se tratar de um tecido que naturalmente contém CEM. Na pesquisa experimental, porém, verificou-se que a concentração de CEM no BMA seria extremamente baixa, variando entre 0,001% e 0,01% do total de células nucleadas (44,45).

Por isso, suas propriedades anabólicas e anti-inflamatórias seriam principalmente atribuídas à presença de fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e as proteínas morfogenéticas ósseas (BMP-2 e BMP-7) (44,45).

Essa limitação motivou o desenvolvimento de técnicas voltadas ao concentrado de aspirado de medula óssea (BMAC), com o objetivo de aumentar a densidade de células progenitoras presentes no produto final. O BMAC é obtido por meio de processos de filtração e centrifugação, os quais promovem a remoção das frações plasmática e leucocitária, resultando na concentração de células mononucleares, incluindo progenitores com potencial terapêutico (44,45).

De acordo com a revisão sistemática realizada por Keeling *et al.* (2022), o BMAC demonstrou potencial benefício clínico na melhora dos sintomas da osteoartrite a curto e médio prazo. No entanto, os resultados ainda são considerados controversos, evidenciando a necessidade de estudos adicionais, com maior rigor metodológico e critérios padronizados, para a definição de sua eficácia real (46).

Esses produtos celulares autólogos e minimamente manipulados já vêm sendo utilizados na prática clínica para o tratamento de diversas afecções musculoesqueléticas. Considera-se que esses tratamentos apresentam um bom perfil de segurança, com risco reduzido de efeitos adversos significativos. No entanto, sua efetividade clínica permanece indefinida, demandando investigações adicionais que forneçam evidências de alta qualidade capazes de determinar o verdadeiro tamanho de efeito e as indicações ideais (9,17,45).

A medula óssea permanece como uma das fontes mais estudadas e amplamente utilizadas para obtenção de CEMs com potencial terapêutico na ortopedia ortobiológica. Contudo, trata-se de um tecido intrinsecamente heterogêneo, cuja composição celular pode variar significativamente em função de fatores clínicos (como idade e comorbidades), anatômicos (local de coleta) e técnicos (método de aspiração, volume retirado, tipo de processamento). Segundo Muschler *et al.* (2022) (44), o BMA fornece um conjunto diverso de células, incluindo não apenas progenitores com potencial condrogênico, mas também células inibidoras ou passivas, que podem interferir negativamente no efeito terapêutico (44).

Essa heterogeneidade intrínseca impõe desafios para a padronização da dose e composição celular, especialmente em terapias autólogas de processamento minimamente manipulado em tempo único. Apesar disso, há evidências de que, mesmo com tal variabilidade, produtos como o BMA podem oferecer benefícios clínicos em determinados contextos, especialmente quando utilizados em protocolos bem estabelecidos, com técnicas rigorosas de coleta, preparo e aplicação (44)

3.2.1.2.2. Tecido adiposo microfragmentado

O tecido adiposo vem se consolidando como uma fonte promissora de CEMs, não apenas pela sua alta concentração celular, mas também pela facilidade de obtenção com menor morbidade em comparação à medula óssea. Estudos indicam que o número de CEMs por unidade de volume no tecido adiposo pode ser até 500 vezes superior ao encontrado na medula óssea (47).

Com o intuito de aproveitar essa riqueza celular, diversos métodos de processamento minimamente manipulados do tecido adiposo foram desenvolvidos. Essas abordagens podem ser classificadas em duas categorias principais: técnicas de processamento enzimático e não enzimático. O capítulo de Ragni *et al.* (2022) descreveu três formas principais de aproveitamento clínico: (1) fração vascular estromal (SVF) obtida por digestão enzimática, (2) tecido adiposo microfragmentado

(MFAT; *microfat*), obtido por manipulação mecânica mínima, e (3) células-tronco/estromais expandidas *in vitro* (47).

No primeiro grupo, enzimas como collagenase e tripsina são empregadas para obter a digestão completa do lipoaspirado, liberando as células do estroma vascular. Por outro lado, os métodos não enzimáticos baseiam-se em procedimentos mecânicos simples — como centrifugação, compressão, filtração e lavagem — para isolar fragmentos do tecido adiposo com preservação de sua arquitetura e conteúdo celular (48,49).

Tanto o MFAT quanto a SVF mantêm, em diferentes graus, o nicho celular nativo das CEMs, que inclui células endoteliais, pericitos, leucócitos, fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas. O MFAT é classificado como produto minimamente manipulado, apresentando menor densidade celular, porém com potencial bioativo relevante e aplicação facilitada. Já a SVF, por ser mais rica em células nucleadas, possui maior densidade celular, mas, por envolver digestão enzimática, está sujeita a restrições regulatórias mais rígidas em diversos países (47,48).

As CEMs expandidas *in vitro*, por sua vez, caracterizam-se como uma forma de terapia celular avançada. São compostas por populações celulares homogêneas, bem caracterizadas e cultivadas em ambiente controlado, o que permite padronização, mas também impõe maiores barreiras regulatórias, tanto em termos de produção quanto de uso clínico. (47,48).

Embora os produtos celulares derivados do tecido adiposo minimamente manipulados (excluindo as CEMs expandidas) venham ganhando espaço na prática clínica — sobretudo pela praticidade operacional, menor custo e menor exigência regulatória —, sua eficácia ainda é sustentada por evidências clínicas limitadas e heterogêneas. A maioria dos estudos disponíveis apresenta baixo nível metodológico, com pequeno número de pacientes, ausência de controle adequado, curto tempo de seguimento e alta variabilidade nos protocolos de preparo e aplicação, o que dificulta a determinação do verdadeiro tamanho do efeito terapêutico. Além disso, persistem dúvidas relevantes quanto à reprodutibilidade dos

resultados, à consistência entre os produtos obtidos e à ausência de padronização normativa para o uso clínico dessas tecnologias (47,48,49).

A Figura 3.4 exemplifica os principais métodos ortobiológicos minimamente manipulados.

3.2.1.2.3. Terapia celular avançada

As terapias celulares avançadas permanecem, na maioria dos países, restritas ao ambiente de pesquisa clínica, não estando ainda amplamente disponíveis na prática médica convencional. Diferentemente das abordagens minimamente manipuladas, essa modalidade terapêutica baseia-se na expansão *in vitro* de populações específicas de células progenitoras, coletadas previamente de tecidos doadores. Após o isolamento inicial, as células são cultivadas em laboratório, submetidas a múltiplas passagens e selecionadas por marcadores de superfície específicos, com o intuito de se obter uma concentração significativamente maior e uma população celular mais homogênea, com potencial efeito terapêutico ampliados (9,10,17,42).

Figura 3.4: Principais métodos ortobiológicos minimamente manipulados.



Fonte: arquivo do próprio autor.

A cultura de CEMs é empregada com o objetivo de ampliar as baixas quantidades celulares encontradas nos tecidos nativos, possibilitando a obtenção de volumes adequados para aplicação clínica. A expansão celular *in vitro* permite fornecer uma população progenitora mais numerosa, uniforme e fenotipicamente caracterizada do que aquela encontrada diretamente em produtos autólogos como BMA ou tecido adiposo. As CEMs possuem capacidade de autorrenovação, sendo passíveis de expansão por até, aproximadamente, cinco passagens sucessivas, sem alterações significativas em suas características funcionais. Contudo, passagens excessivas podem comprometer a integridade celular, resultando em modificações fenotípicas, alterações morfológicas, alterações no perfil de marcadores de superfície e queda na taxa de proliferação (10, 50).

Em teoria, o processo de expansão oferece a vantagem de multiplicar seletivamente as células efetoras desejadas, promovendo a depleção de células inibitórias ou contaminantes presentes no tecido original. Com isso, busca-se preservar ou até potencializar as características biológicas intrínsecas das CEMs, como sua ação trófica, imunomoduladora e regenerativa, visando à formulação de um produto celular mais eficaz e controlado para uso terapêutico (10,50).

O interesse global nessa tecnologia é crescente, refletido no número cada vez maior de estudos e produtos em desenvolvimento. Atualmente, já existem cerca de 10 produtos terapêuticos baseados em CEMs aprovados em alguns países, com destaque para o CARTISTEM® (indicado para lesões condrais e osteoartrite) (53) e o Stempeucel® (estudado principalmente para restaurar a vasculatura em isquemia de membros) (54). Além disso, mais de mil ensaios clínicos envolvendo CEMs estão atualmente registrados na base internacional *ClinicalTrials.gov*, demonstrando o dinamismo e a importância crescente dessa área de pesquisa biomédica (51,52).

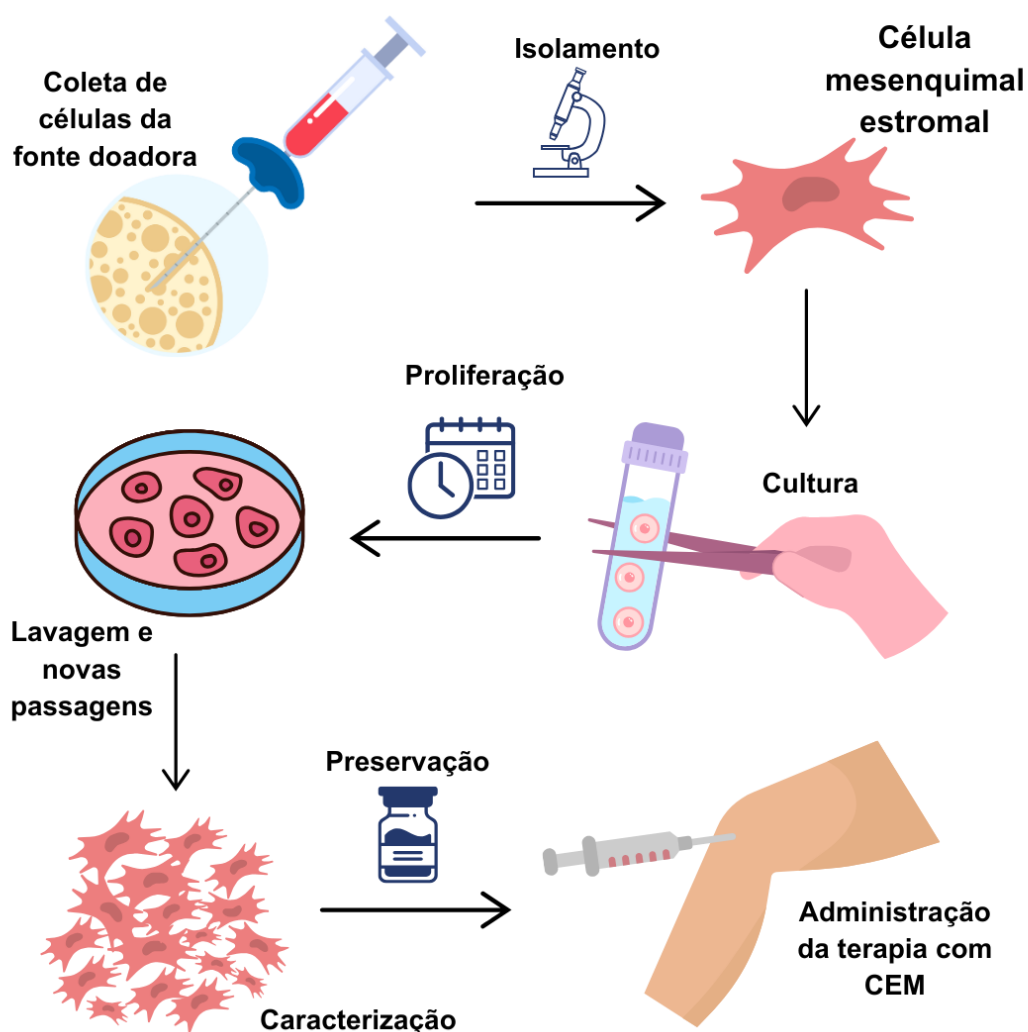
Apesar desse avanço global, não há, até o momento, qualquer produto de terapia celular avançada baseado em CEM aprovado para uso clínico no Brasil, tampouco em países que tradicionalmente lideram a inovação tecnológica em medicina, como os Estados Unidos. Essa ausência reflete, em parte, os desafios regulatórios, técnicos e de segurança ainda enfrentados por essa modalidade

terapêutica, que exige protocolos rigorosos de fabricação, controle de qualidade, rastreabilidade e validação clínica robusta antes de sua liberação para uso amplo em humanos (51,52).

A Figura 3.5 ilustra, de modo esquematizado, o processo pelo qual é manufaturado o produto de terapia celular avançada.

Figura 3.5: Ilustração esquemática resumindo o tratamento com terapia celular avançada utilizando células estromais mesenquimais.

Terapia celular avançada com células estromais mesenquimais



Fonte: arquivo do próprio autor.

Legenda: A coleta é feita da fonte doadora (a imagem ilustra a coleta de sangue da medula óssea); após, é feito isolamento das células mesenquimais em laboratório. Estas passam por cultura para proliferação; em seguida, são submetidas à lavagem do material residual. O produto passa novamente por outras passagens de cultura e lavagem, variando a quantidade conforme cada protocolo. Após atingir a concentração desejada, é feita a caracterização exigida através dos marcadores de superfície das CEMs. Este concentrado final é armazenado, preservado e enviado para o procedimento médico.

3.2.1.2.4. Nova nomenclatura e critérios definidores

Durante um período significativo, o termo “célula-tronco” foi utilizado de forma indiscriminada na literatura científica para descrever populações celulares heterogêneas isoladas de tecidos mesenquimais, especialmente da medula óssea. No entanto, com o avanço do conhecimento sobre as propriedades biológicas dessas células, tornou-se evidente que muitas delas não atendiam aos critérios clássicos de pluripotência, autorrenovação indefinida e capacidade de reconstituição tecidual *in vivo* esperados de verdadeiras células-tronco. Em razão disso, a *International Society for Cellular Therapy* (ISCT) propôs uma mudança terminológica, substituindo a expressão “célula-tronco mesenquimal” por “célula estromal mesenquimal” (CEM). A modificação visou alinhar a nomenclatura ao perfil funcional observado e evitar interpretações incorretas — sobretudo no meio leigo — que pudessem atribuir às células propriedades regenerativas absolutas que ainda não foram confirmadas cientificamente e que são cada vez menos relacionadas às CEM (55).

Além da revisão terminológica, a ISCT estabeleceu critérios mínimos padronizados para a definição de CEMs multipotentes, com o objetivo de uniformizar os protocolos de pesquisa e permitir a comparação entre diferentes estudos clínicos e pré-clínicos. Essa padronização tornou-se necessária diante da grande variedade de métodos de isolamento, cultura e expansão celular empregados em diferentes centros de pesquisa. Desse modo, ficou definido que as CEM devem manter sua propriedade de adesão quando mantidas em condições de cultura padrão. Elas

também devem expressar os marcadores de superfície CD105, CD73 e CD90 e serem negativas para a expressão das moléculas CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79 α , CD19 e HLA-DR (marcadores típicos de linhagens hematopoiéticas e imunológicas). Em terceiro, as CEM devem demonstrar capacidade de se diferenciar em ao menos três linhagens mesenquimais clássicas: osteoblastos, adipócitos e condroblastos, quando expandidas *in vitro* (56,57).

Esses critérios foram posteriormente refinados. O consenso DOSES, publicado por Murray et al. em 2019, determina também os descritores mínimos do processamento que devem estar presentes para caracterizar a terapia celular (18).

Ainda assim, os critérios originais permanecem como base fundamental para a identificação e validação de CEMs em contextos clínicos e de pesquisa (56,57).

3.2.1.2.5. Mecanismo de modulação parácrina

Além da capacidade de diferenciação, as populações de CEM expandidas em cultura que atendem aos critérios do ISCT demonstraram ter atividade secretora que age por efeitos predominantemente parácrinos no microambiente articular. Essa propriedade tem ganhado relevância crescente na literatura científica, sendo considerada por muitos autores como o principal mecanismo responsável pelos efeitos terapêuticos das CEMs, mais do que sua incorporação direta aos tecidos ou proliferação local (13,42).

As CEMs secretam uma variedade de moléculas bioativas, incluindo fatores estimuladores de colônias de granulócitos e macrófagos, interleucinas 3, 6 e 11, fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e fator de crescimento endotelial vascular (VEFG), dentre outros (59).

Um dos principais efeitos tróficos parácrinos seria a capacidade de reduzir a taxa de apoptose nos tecidos acometidos pela OA, ação esta mediada pelas moléculas TGF- β , fator de crescimento fibroblástico (FGF2), fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e VEGF, que atuam promovendo a sobrevivência celular e o reparo tecidual (59,60).

Outra propriedade relevante das CEMs é a inibição da formação de tecido fibrótico cicatricial. Essa fibrose hiperplásica na sinóvia e na cartilagem contribui para o agravamento da OA ao perpetuar a inflamação crônica e a degeneração articular, contribuindo para a evolução fenotípica da OA. Por meio da liberação de mediadores antifibróticos — como STC1, MIP-1 α , CCR-1, HGF, PGE2, SFRP2 e IGF-1 —, as CEMs são capazes de modular esse processo degenerativo (11, 17, 18, 23, 38–41, 108). Estudos laboratoriais observaram também redução dos níveis de mediadores pró-fibróticos de TNF- α , TGF- β 1 e MMP-2 após a infusão de CEM, sugerindo um papel ativo na prevenção da fibrose e na manutenção da integridade tecidual (59-62).

Como parte da sua ação no microambiente articular, também é postulado que as CEM seriam capazes de potencializar a angiogênese local, expandindo a microvasculatura articular. A expressão do mRNA do FGF-2 e o HGF secretados pelas CEM podem desempenhar um papel trófico angiogênico via S1PR1. A infiltração de CEM demonstrou aumento da secreção de fatores de crescimento vascular, como STC1, TIMP2, VEGF-A, HGF, bFGF, Angiopoietina-1 e 2 (59,60,63)

Adicionalmente, as CEMs demonstram capacidade de regulação mitótica no tecido-alvo. A mitose tecidual é um processo contínuo do ciclo celular que pode estar associado a condições patológicas quando desregulado, principalmente por consequência de estresse meta-inflamatório e mutações dos genes que codificam proteínas regulatórias (64).

Além destas propriedades, também já foi demonstrado que as CEM exibem efeito antimicrobiano por meio da secreção de peptídeos e proteínas antimicrobianas no local, como b-defensinas (hBD-1, hBD-2, hBD-3), hepcidinas e lipocalinas (Lcn2). As CEMs estimuladas por lipopolissacarídeo bacteriano demonstraram influenciar na regulação positiva do LL-37, dos neutrófilos locais, de IL-8 e também de fator inibitório da migração de macrófagos, auxiliando assim na resolução da inflamação e infecção (65).

Por fim, considerados os principais responsáveis pelas propriedades clínicas das CEM, estão os seus efeitos imunomoduladores. As CEMs expressam receptores

do tipo *Toll-like*, que detectam padrões moleculares associados a dano (DAMPs), ativando vias intracelulares responsáveis por respostas regulatórias no microambiente articular. Através da secreção de uma gama diversificada de moléculas bioativas, como HGF, (TGF)- β , PGE2, IDO, as CEMs exercem efeitos inibitórios sobre células *Natural Killers* (NK), afetando sua proliferação e função (66,67).

Essas ações se estendem à indução de células B reguladoras CD23⁺/CD43⁺ via IL-10, inibindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias e a proliferação de células T através de uma via dependente de IL-10. Outro aspecto envolvido é a modulação negativa da migração e diferenciação de células dendríticas, linfocíticas e neutrofílicas para os tecidos inflamados, por meio de mediadores como galectina-1 (60,66,67).

Talvez, um dos agentes secretados pelas CEMs de maior relevância seja o IL-1Ra (antagonista do receptor de IL-1), que bloqueia a ação da IL-1, uma das principais citocinas desencadeantes da resposta inflamatória, ao promover recrutamento de neutrófilos, macrófagos, IL-6, IL-8, produção de prostaglandinas e polarização de macrófagos M1. Esses mecanismos combinados impactam tanto a imunidade inata quanto adaptativa, o que reforça o papel terapêutico potencial das CEMs em doenças inflamatórias crônicas como a OA (59,60,66,67).

Reforçando esses achados, o nosso grupo de pesquisa publicou uma revisão crítica de destaque internacional na revista *Frontiers in Immunology* (Fernandes *et al.*, 2020) (68), na qual propusemos os macrófagos como alvos terapêuticos chave para o reparo da cartilagem. O estudo ressalta a importância da polarização fenotípica dos macrófagos sinoviais, destacando a relação entre a indução de fenótipos M2 (anti-inflamatórios, regenerativos) e a criação de um microambiente pró-condrogênico. Demonstrou-se que as CEMs são capazes de favorecer essa transição de M1 para M2, promovendo aumento na produção de IL-10, IL-1Ra e TGF- β , citocinas diretamente ligadas à cicatrização e proteção da cartilagem. Por outro lado, macrófagos M1 exacerbariam a degeneração condral, elevando os níveis de MMPs, TNF- α e IL-1 β , além de inibir a viabilidade e a diferenciação condrogênica das próprias CEMs (68).

A Tabela 3.1 apresenta uma síntese dos perfis de polarização dos macrófagos.

Os principais mecanismos mencionados estão esquematizados na Figura 3.6: Resumo dos efeitos das CEM.

3.2.1.2.6. Considerações acerca do mecanismo de ação

Por muito tempo, foi assumido ou esperado que as CEMs expandidas em cultura seriam capazes de sobreviver após serem transplantadas para o órgão-alvo e que poderiam participar diretamente da regeneração tecidual por meio de diferenciação celular local. No entanto, diferentemente do que observado *in vitro* inicialmente, os resultados de estudos pré-clínicos recentes permaneceram contrários, demonstrando que grande parte das células injetadas não sobrevive mais do que 48 horas (42,43,69,70)

Tabela 3.1: Perfis de polarização dos macrófagos (M1 e M2).

Macrófago	Estímulos de polarização	Mediadores liberados	Função principal
M1	IFN- γ , LPS, TNF- α	TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-23, MMP-1/3/9/13, ON	Inflamação, resposta tipo 1, lesão tecidual e progressão da OA
M2	IL-4, IL-13, IL-10, CEMs	IL-10, IL-1Ra, TGF- β , IGF	Resolução da inflamação, reparo tecidual, turnover da matriz extracelular e condrogênese.

Fonte: adaptado de Fernandes *et al.*, 2020 (68).

Estudos em modelos animais demonstraram que as células poderiam ficar retidas na sinóvia por até 4 semanas, sendo posteriormente fagocitadas (66,71). Sua presença foi detectada em alguns estudos até o período máximo de 8 semanas (72).

O principal achado evidenciado nesses estudos foi que, durante o período em que permaneceram viáveis na articulação, as CEMs foram capazes de modular o fenótipo de macrófagos sinoviais, além de promover redução significativa nos marcadores inflamatórios locais e nos níveis de citocinas pró-inflamatórias presentes no líquido sinovial (41,63,67,68,69).

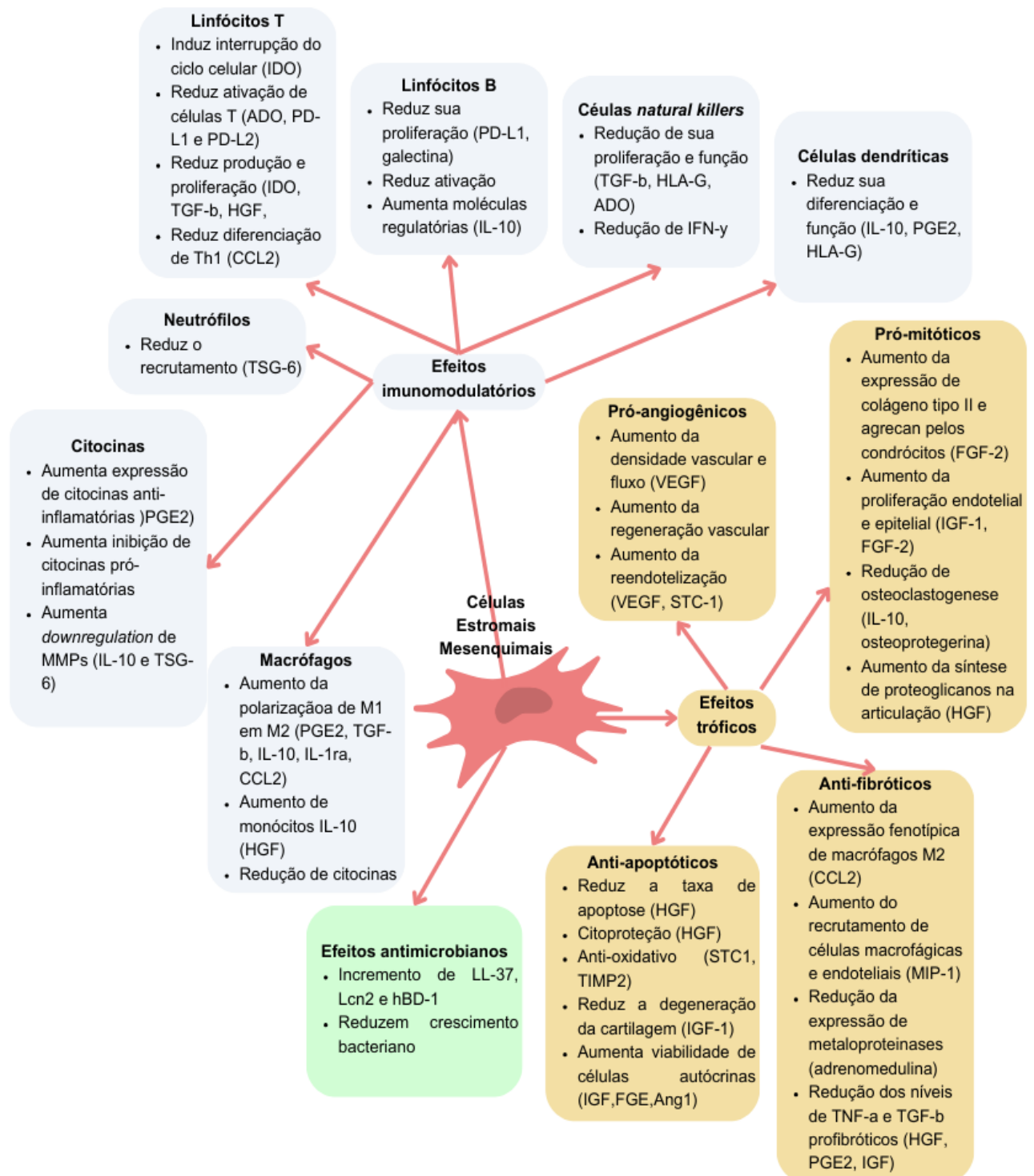
Adicionalmente, há evidências de que, após serem degradadas, as CEMs mortas continuam a contribuir para um ambiente imunossupressor, ou imunoprivilegiado. Esse efeito seria consequência da liberação de IL-10 e TGF- β e da inibição de citocinas inflamatórias. A ativação da cascata do complemento que induz a fagocitose das CEM ainda recrutaria células progenitoras autólogas para o local da lesão (67).

Diante das evidências de que os efeitos terapêuticos das CEMs decorrem predominantemente de sua ação parácrina, em vez da diferenciação celular local, o notório pesquisador Dr. Arnold Caplan (73), responsável pela formulação original do conceito de “células-tronco mesenquimais”, propôs, mais de 25 anos após seu clássico estudo, uma revisão conceitual da nomenclatura. Em publicação recente (73) sugeriu que essas células fossem reclassificadas como “células sinalizadoras medicinais” (“*medicinal signaling cells*” - mantendo a sigla em inglês *MSC*). Ele argumenta que denominar as CEM como ‘células-tronco’ levaria os pacientes a inferirem que elas promoveriam uma ação direta em seu organismo como células regeneradoras e, assim, poderiam curar suas doenças. Porém, o que os estudos têm demonstrado é que as CEM expandidas em cultura não perduram no local transplantado e que os efeitos documentados após injeção de CEM se devem à capacidade destas células de secretar fatores bioativos imunomoduladores e tróficos que estimulam as células progenitoras originalmente presentes no órgão-alvo de cada paciente a regenerar o tecido local (73).

Assim, a hipótese inicial de regeneração por diferenciação celular foi progressivamente refutada, sendo substituída por um novo paradigma, no qual as CEMs passaram a ser compreendidas como agentes medicinais que medeiam uma sinalização terapêutica, cujo principal mecanismo de ação consiste na secreção de

fatores parácrinos, responsáveis por modular o microambiente inflamatório e estimular a regeneração endógena (9,12,41,67,73).

Figura 3.6: Resumo dos efeitos das células estromais mesenquimais



Fonte: arquivo do próprio autor. Adaptado de Molnar *et. al* (2022) (60).

Legenda: resumo dos efeitos tróficos, imunomodulatórios e antimicrobianos apresentados pelas células estromais mesenquimais em estudos *in vitro* e *in vivo* (22, 25,91, 94, 104–106,124,125). IDO—Indoleamina 2,3-dioxigenase; ADO—adenosina; PD-L1 e —ligante tipo 1 e 2 de morte celular programada; TGF- β —fator de crescimento transformador β ; HGF—fator de crescimento de hepatócitos; CCL2—proteína quimioatrativa de monócitos; PGE2—prostaglandina E2; HLA-G—antígeno leucocitário humano-G; IL-10—interleucina 10; IL-1Ra—antagonista do receptor de interleucina 1; IFN- γ —interferon- γ ; Lcn2—família da lipocaína; FGF—fator de crescimento de fibroblastos; IGF—fator de crescimento de insulina; VEGF—fator de crescimento endotelial vascular; STC1—estaniocalcina-1; TIMP2—inibidor tecidual de metaloproteinases 2; SDF—fator derivado de células estromais.

3.2.1.2.7. Fontes doadoras e processamento celular

A origem das células originais pode ser tanto do próprio paciente (autólogo) ou de um doador (allogênico), seja único ou de banco com um grupo de células de diversos doadores. Baseado no conceito de que as CEMs são pericitos encontrados nos capilares, as células poderiam ser colhidas de praticamente qualquer tecido. Historicamente, a fonte de CEMs mais utilizada tem sido a medula óssea, através da punção aspirativa na crista ilíaca (44,45).

As CEMs derivadas da medula óssea (CEM-MO) foram descritas pela primeira vez por Friedenstein *et al.* (1976) (74) no final da década de 1970 e continuam a ser a fonte de CEM mais comumente estudada em estudos pré-clínicos e clínicos (74).

São comumente obtidas por punção aspirativa da espinha ilíaca póstero-superior, região que concentra nichos ricos em células progenitoras do tecido conjuntivo (45). Nesta abordagem, a zona de segurança dos quadrantes posteriores da crista ilíaca permite a punção em diversas direções, atingindo nichos diferentes de CEM. No Brasil e em outros centros, como nos Estados Unidos, esta técnica é preferida e aprovada como um produto minimamente manipulado apenas para uso homólogo (75,76).

Outra fonte bastante explorada é o tecido adiposo, devido à facilidade de coleta e a alta densidade de CEMs. Estudos demonstraram que 1g de tecido adiposo pode conter aproximadamente 5.000 CEM, 500 vezes mais células do que poderia ser obtido a partir da mesma massa de medula óssea (47).

A forma mais comum de extração de tecido adiposo é por lipoaspiração do tecido subcutâneo abdominal, glúteo, dos flancos ou medial da coxa. A partir deste lipoaspirado, as CEMs são isoladas por degradação mecânica e depois enzimática. Essas células são então purificadas, filtradas e, finalmente, cultivadas (47,48).

A análise fenotípica comparativa de CEMs do tecido adiposo (CEM-AD) e de CEM-MO demonstrou que ambas expressam marcadores semelhantes, como CD29, CD44, CD71, CD90, CD105/SH2 e SH3 (94, 95). Dado que seriam fontes de qualidade equivalente, além da maior densidade celular, uma suposta vantagem adicional das CEM-AD seria a menor morbidade no local da coleta (77).

Um aspecto crítico que influencia a escolha das fontes doadoras é a variabilidade interindividual dos doadores, que envolve fatores como estado de saúde, idade, sexo, índice de massa corporal (IMC) e comorbidades. Os atributos funcionais das CEMs são provavelmente influenciados pelo tecido de origem. Esses elementos podem afetar o potencial clonogênico, as funções parácrinas e a suscetibilidade à senescência celular, comprometendo a eficácia terapêutica do produto celular final (78,79). É sugerido que ocorre um decréscimo progressivo da densidade de unidades formadoras de colônia de CEMs na medula óssea com o avançar da idade, sendo de 1 CEM em cada 10000 células da medula nos recém-nascidos, de 1 em 100000 nos adolescentes e 1 em 1000000 nos idosos. Tais dados indicam que pacientes com osteoartrite em estágios avançados podem não ser os doadores ideais para suas próprias terapias autólogas (78,79).

O uso de CEMs alogênicas representa um avanço estratégico em relação às autólogas, com potenciais vantagens logísticas e clínicas. Dentre elas, destacam-se a possibilidade de padronização, produção em larga escala, disponibilidade imediata e menor impacto da variabilidade individual do paciente. Além disso, é possível

realizar seleção rigorosa de doadores jovens e saudáveis, o que contribui para produtos celulares com maior potencial efetor (79).

Com o avanço das técnicas alogênicas, passaram a ser utilizados também tecidos embrionários de banco (26–31). A placenta é o terceiro tecido mais utilizado para coleta de CEM, sendo que as células podem se originar de diversas camadas (94, 95). Já o cordão umbilical, em especial sua porção coriônica, tem se destacado por apresentar alto potencial clonogênico, maior capacidade de diferenciação e tempo reduzido de duplicação populacional (81).

Publicações realizadas pelo nosso grupo de pesquisa já exploraram outras fontes emergentes de CEMs, que vêm ganhando espaço recentemente na literatura. Uma delas é a própria membrana sinovial, que vem sendo explorada por seu elevado potencial condrogênico, possivelmente superior ao das demais fontes tradicionais (15,82,83). Outra fonte em desenvolvimento são as CEM isoladas da polpa dentária (84).

Entretanto, a aplicabilidade da terapia celular alogênica ainda enfrenta barreiras importantes no que tange à segurança imunológica. São necessários estudos adicionais para confirmar a segurança e eficácia dessas terapias, especialmente em regimes de longo prazo (80). Conforme apontado por Keyt *et al.* (2022) (80), essa tecnologia ainda deve lidar com o risco de resposta imune local, de proliferação de tecido ectópico, metaplasia celular e transformação maligna, além de limitações na integração tecidual e a ausência de evidências clínicas robustas sobre a eficácia em longo prazo (80).

Outro aspecto que diferencia os protocolos de aplicação da terapia avançada com CEMs é o uso ou não de arcabouços tridimensionais de engenharia tecidual para suporte (comumente encontrados sob o termo em inglês *scaffold*). Vários arcabouços foram estudados na engenharia da cartilagem, especialmente polímeros naturais formados a partir de componentes da matriz extracelular da cartilagem, como ácido hialurônico, colágeno e sulfato de condroitina. Esses arcabouços podem mimetizar a matriz nativa e servir como nichos para retenção das CEMs,

promovendo a organização tecidual e integração funcional em lesões condrais focais (7,83,85).

3.3. Descrição da metodologia empregada

3.3.1. Revisão sistemática

Os estudos de revisões sistemáticas têm como objetivo identificar, selecionar, avaliar criticamente e sintetizar os resultados de múltiplos estudos primários relevantes para uma questão clínica específica, a partir de critérios de elegibilidade especificados previamente. Essas revisões têm como principal objetivo minimizar vieses e aumentar a precisão das estimativas de efeito. Revisões sistemáticas de alta qualidade são fundamentais para reduzir a incerteza em áreas controversas da prática médica, promovendo a medicina baseada em evidências de maneira efetiva e responsável (86).

Uma revisão sistemática deve ser conduzida com rigor metodológico, utilizando processos transparentes, reprodutíveis e sistemáticos em todas as suas etapas. São consideradas o mais alto nível de evidência para embasar decisões clínicas, políticas públicas em saúde e diretrizes de prática médica. O rigoroso processo da pesquisa garante a robustez dos resultados e confere transparência ao processo, permitindo que outros pesquisadores repliquem ou atualizem as análises (86).

Quando apropriado, os dados extraídos são combinados quantitativamente por meio da metanálise, técnica estatística que possibilita a síntese dos resultados, aumenta o poder amostral, aprimora a precisão das estimativas de efeito e avalia a consistência dos efeitos entre os estudos incluídos (87).

Essa metodologia, como conhecemos hoje, foi desenvolvida e consolidada ao longo do século XX. A partir de 1993, com a criação da Colaboração Cochrane, no Reino Unido, o modelo de revisão sistemática e de metanálise de ensaios clínicos controlados ganhou relevância progressiva como a principal estratégia para resumir as melhores evidências disponíveis e direcionar as decisões sobre cuidados em saúde (86).

3.3.2. Registro prévio da pesquisa

O registro prévio das revisões sistemáticas em plataformas públicas, como o PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), é altamente recomendado para garantir transparência e reduzir o risco de viés de publicação. O protocolo registrado deve incluir a definição da questão PICOT, critérios de elegibilidade, estratégias de busca, métodos de análise, abordagens para avaliação de risco de viés e plano de síntese da evidência. O registro prévio promove comprometimento público com a metodologia planejada, confiança na integridade dos resultados e redução de alterações *post hoc* nos objetivos e métodos (88).

3.3.3. Estratégias de busca sistemática da literatura

A busca sistemática da literatura é destinada a identificar, de forma abrangente e imparcial, todos os estudos relevantes que abordam a questão de interesse da revisão. Uma busca inadequada pode comprometer toda a revisão, introduzindo viés de seleção e afetando a validade dos resultados. A primeira decisão crítica refere-se à escolha das bases de dados a serem consultadas (89).

Recomenda-se a utilização de múltiplas fontes, a fim de maximizar a abrangência da busca e minimizar o risco de omissão de estudos relevantes. Bases de dados como PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane *Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) e ClinicalTrials.gov são consideradas fontes essenciais para revisões que visam identificar ensaios clínicos randomizados. O Manual

Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções (89) refere como altamente desejável que as pesquisas sejam conduzidas também em bases de dados bibliográficas nacionais, regionais e específicas do assunto, sem restrição de idioma ou data. Além disso, também é recomendado ampliar as buscas em literatura cinzenta, registros de ensaios clínicos e listas de referências de estudos relevantes (89, 90).

A construção da estratégia de busca deve ser guiada pela pergunta de pesquisa estruturada. A partir da definição clara dos elementos da questão, identificam-se termos controlados (como os descritores MeSH no MEDLINE) e palavras-chave livres correspondentes. Esses termos são combinados de maneira lógica, utilizando os operadores booleanos: “AND” para restringir resultados às referências que contenham ambos os termos; “OR” para ampliar resultados, incluindo referências que contenham qualquer um dos termos; e “NOT” para excluir referências que contenham um determinado termo. Segundo o *Cochrane Handbook* (89), revisores devem priorizar a sensibilidade, aceitando realizar triagens mais extensas, a fim de minimizar o risco de viés de seleção (90).

Os critérios de elegibilidade e de exclusão permitem uma seleção objetiva e minimizam interpretações subjetivas e inconsistências entre pesquisadores. Os critérios de inclusão englobam, tipicamente, cinco dimensões principais: tipo de estudo; população-alvo; intervenções; comparadores; e desfechos. Essas dimensões comumente são representadas pelo acrônimo PICOT (Paciente/Problema, Intervenção, Comparador, Desfecho (*outcome*), Tipo de estudo) (90).

Quanto ao desenho dos estudos a serem buscados, quando as revisões abordam questões sobre os efeitos dos cuidados de saúde, é recomendado privilegiar ensaios clínicos randomizados (ECRs), considerados o desenho de pesquisa mais robusto para a avaliação dos efeitos relativos de intervenções, devido à sua capacidade de minimizar vieses (88,91).

A randomização é a única maneira de evitar diferenças sistemáticas entre as características basais dos participantes em diferentes grupos de intervenção. Serve para evitar fatores de confusão conhecidos e desconhecidos (ou não medidos) e conclusões sobre causa e efeito podem ser apresentadas com muito mais confiança em estudos randomizados do que em outros tipos de estudo (88,91).

Da mesma forma, também é recomendável que os desfechos principais reflitam impactos clínicos concretos para a comunidade a qual se destinam as evidências revisadas. É fundamental que as medidas de desfecho utilizadas para avaliar os efeitos adversos também sejam abordadas por uma revisão (90,91).

O processo de seleção de estudos deve ser conduzido de maneira estruturada, transparente e reproduzível, por, ao menos, 2 revisores, de modo independente, em duas fases sequenciais. Na primeira fase, é realizada a triagem com base nas informações disponíveis nos títulos e resumos, com o objetivo é excluir estudos evidentemente irrelevantes de forma rápida e sistemática. Na segunda fase, é feita a avaliação de textos completos. Aplicam-se, então, os critérios de elegibilidade de forma detalhada para decidir sobre a inclusão ou exclusão (90,91).

Além disso, é recomendada a documentação detalhada do processo de seleção, utilizando o fluxograma PRISMA 2020 para descrever o número de registros identificados, triados, avaliados e incluídos, bem como os motivos de exclusão em cada etapa, promovendo a transparência da revisão (90,92).

3.3.4. Extração padronizada de dados

A extração de dados constitui a base sobre a qual a síntese dos achados será construída. Segundo o *Cochrane Handbook* (89), a coleta de dados deve ser

planejada e executada de maneira padronizada, sistemática e validada, com o objetivo de minimizar erros e garantir a consistência das informações. Este processo deve seguir um formulário padronizado e deve ser realizado por dois revisores de maneira independente, com a comparação posterior dos dados extraídos e resolução de eventuais discrepâncias por consenso. Essa abordagem é fundamental para assegurar a acurácia e a integridade dos dados utilizados nas análises (93).

3.3.5. Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés é uma etapa central na análise crítica dos estudos incluídos em uma revisão sistemática. As avaliações de risco de viés devem ser realizadas independentemente por, pelo menos, dois revisores, com consenso para resolver discordâncias, visando minimizar erros nas avaliações e garantir que o julgamento não seja influenciado pelas convicções de uma única pessoa. Este processo para chegar ao julgamento de risco de viés deve ser transparente e seguir critérios explícitos (94,95).

A presença de vieses sistemáticos, como falhas no desenho, condução, análise e relato de estudos randomizados podem fazer com que o efeito de uma intervenção seja subestimado ou superestimado. Esses vieses podem comprometer a validade interna dos resultados de um estudo e, conseqüentemente, da revisão como um todo (94,95).

A ferramenta original da Cochrane abrange seis domínios de vieses: viés de seleção, viés de performance, viés de detecção, viés de atrito, viés de relato seletivo e outros vieses. A fonte de informação de cada campo deve ser indicada nos estudos avaliados e, quando não houver informação suficiente sobre a qual se possa basear um julgamento, isso deve ser indicado. A segunda parte da ferramenta envolve o julgamento em si entre risco alto, baixo ou incerto de viés para cada item (94,95).

Assim, a tabela do risco de viés é composta pela avaliação de sete domínios descritos abaixo:

1- Geração da sequência de alocação (avalia viés de seleção): avalia o método utilizado para gerar a sequência de alocação, em detalhes suficientes para determinar se ele produziu grupos verdadeiramente comparáveis, isto é, se houve imparcialidade na alocação dos participantes para as intervenções. A randomização permite que a sequência de alocação seja imprevisível. Métodos adequados incluem randomização computadorizada ou tabelas de números aleatórios (94,95).

2- Sigilo de alocação (avalia viés de seleção): avalia o método utilizado para ocultar a sequência de alocação, em detalhes suficientes para determinar se as atribuições poderiam ter sido previstas antes ou durante o recrutamento dos participantes. Os participantes e investigadores não devem prever a atribuição. Métodos eficazes incluem envelopes opacos e selados ou centralização da randomização (94,95).

3- Mascaramento dos participantes e equipe (avalia viés de performance): verifica a descrição de como foram mascarados os participantes e profissionais envolvidos na aplicação ou no recebimento da intervenção. Sempre que possível, o mascaramento de todos os envolvidos no estudo deve ser garantido (94,95).

4- Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (avalia viés de detecção): analisa a descrição de como foi o mascaramento dos avaliadores dos desfechos (94,95).

5- Dados incompletos de desfechos (avalia viés de atrito): avalia se as descrições dos desfechos estão completas, incluindo perdas de acompanhamento

ou exclusão dos pacientes nas análises realizadas. Refere-se à diferença do número de participantes retirados em cada grupo (intervenção e controle) e a como as perdas foram consideradas nas análises dos dados (94,95).

6- Relato seletivo dos desfechos: avalia se os desfechos propostos foram analisados e descritos nos resultados. Refere-se às diferenças entre os resultados relatados e não relatados. Dentro de um estudo publicado, análises que apresentam diferenças significativas entre os grupos são mais propensas a serem relatadas que aquelas que não demonstram diferenças significativas. Protocolos de estudos clínicos contribuem para essa análise, bem como a descrição dos métodos do estudo do que se pretendia analisar (94,95).

7- Outras fontes de viés: avalia o risco de viés decorrente de outros fatores não classificados previamente, por exemplo, questões sobre financiamento de pesquisa e desequilíbrio entre os grupos no início do estudo. (94,95).

O julgamento quanto ao risco de viés para cada um dos domínios analisados envolve a classificação em três categorias: (1) baixo risco de viés, quando o domínio descrito pelo estudo for considerado adequado; (2) alto risco de viés, quando o domínio descrito pelo estudo for considerado inadequado e (3) risco de viés incerto, quando o estudo apresentar informações insuficientes para o julgamento (94,95).

Os resultados da avaliação de risco de viés são apresentados em tabelas e gráficos, frequentemente codificados por cores (verde para baixo risco, amarelo para risco incerto, vermelho para alto risco), facilitando a visualização global do rigor metodológico dos estudos incluídos (94,95).

3.3.6. Avaliação da certeza das evidências

A Cochrane (89) recomenda a apresentação de tabelas de “Resumo dos Achados” (*summary of findings table*) para uma determinada comparação de intervenções, com objetivo de ajudar os leitores a entenderem os resultados de uma revisão de forma mais correta e a encontrar informações importantes mais rapidamente. Ela fornece informações-chave sobre a magnitude de cada efeito relativo ou absoluto das intervenções examinadas e a certeza (ou qualidade) dessa evidência (96).

A avaliação da certeza da evidência representa um componente central na interpretação dos resultados de uma revisão sistemática. A ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) fornece uma abordagem estruturada e transparente para classificar a confiança que se pode depositar nas estimativas dos efeitos das intervenções avaliadas. Ela considera não apenas o desenho do estudo, mas também múltiplos fatores que podem reduzir ou aumentar a certeza da evidência (97,98).

O GRADE classifica a certeza da evidência em quatro categorias:

Alta certeza: há grande confiança de que o efeito real esteja próximo da estimativa do efeito. É muito improvável que pesquisas adicionais modifiquem a confiança no efeito (97,98).

Moderada certeza: o efeito real é provavelmente próximo da estimativa, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente; pesquisas adicionais podem ter um impacto importante sobre a confiança no efeito (97,98).

Baixa certeza: a confiança no efeito do tratamento é limitada. O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa; pesquisas adicionais podem alterar a estimativa do efeito (97,98).

Muito baixa certeza: existe muita incerteza sobre a estimativa do efeito (97,98).

A avaliação da certeza da evidência pelo GRADE deve ser realizada desfecho por desfecho, e não somente para o estudo ou revisão como um todo. Cada desfecho é analisado isoladamente, aplicando-se os domínios de rebaixamento conforme critérios especificados. Em geral, evidências baseadas em ECRs começam como evidências de alta certeza, mas podem ser rebaixadas em um, dois e até três níveis, conforme a avaliação crítica dos fatores de qualidade metodológica (96-99)

As razões que justificam cada julgamento de rebaixamento ou manutenção do nível de certeza da evidência devem ser apresentadas de forma transparente e fundamentada. A síntese dos resultados, juntamente com os níveis atribuídos de certeza, é incorporada nas tabelas de "Resumo dos achados" (96-98).

O GRADE especifica cinco domínios que podem levar ao rebaixamento da certeza da evidência. Cada domínio pode rebaixar a certeza em um ou dois níveis, dependendo da gravidade do problema identificado. São os seguintes:

1- Limitações metodológicas (risco de viés): implica limitação metodológica e presença de vieses como falta de randomização adequada, ausência de sigilo de alocação, ausência ou perda do mascaramento, grande perda de acompanhamento e estudos interrompidos precocemente em decorrência de resultados positivos ou negativos (96-98).

2- Inconsistência: expressa heterogeneidade ou variabilidade inexplicada entre os estudos. Ensaio clínico, com o objetivo de responder a uma mesma questão de pesquisa, podem apresentar diferenças clínicas e metodológicas em sua execução (96-98).

3- Imprecisão: o critério para julgar a precisão das estimativas é o tamanho do IC 95%. A presença de pequeno número de pacientes ou eventos nos estudos incluídos gera amplos intervalos de confiança ao redor da estimativa de efeito, que podem cruzar limiares clínicos importantes e, conseqüentemente, indicar incerteza na magnitude do efeito (96-98).

4- Evidências indiretas: situações em que participantes, intervenções ou desfechos avaliados nos estudos são diferentes daqueles considerados na questão de pesquisa da revisão sistemática ou situações em que não há comparações diretas entre as intervenções (96-98).

5- Viés de publicação: é a seleção de estudos a serem publicados e a ausência de estudos relevantes devido à tendência de não publicação de resultados negativos. Em geral, estudos que apresentam diferenças significativas em suas análises têm maior probabilidade de serem publicados que estudos que não demonstram diferenças significativas ou que demonstram resultado desfavorável (96-98).

3.3.7. Síntese dos dados e métodos de análise estatística

A síntese dos dados em revisões sistemáticas visa combinar os resultados dos estudos individuais para produzir uma estimativa resumida do efeito da intervenção. Segundo o *Cochrane Handbook* (89), sempre que for clinicamente e metodologicamente apropriado, deve-se realizar uma metanálise para combinar os

resultados, utilizando modelos estatísticos adequados para sintetizar quantitativamente as evidências disponíveis (87).

A metanálise permite uma melhoria na precisão das estimativas, dado que inúmeros estudos são muito pequenos para fornecer evidências robustas isoladamente. A metanálise também permite resolver inconsistências decorrentes de estudos aparentemente conflitantes e pode responder perguntas não abordadas por estudos individuais (87,100).

No entanto, as metanálises também têm potencial para induzir a interpretações seriamente equivocadas, especialmente se aspectos como o desenho dos estudos, vieses internos, variações entre estudos e vieses de publicação não forem cuidadosamente considerados. Essa síntese quantitativa deve ser realizada apenas quando os estudos incluídos forem suficientemente homogêneos em termos de participantes, intervenções, comparadores e desfechos (87,100).

A metanálise é, tipicamente, um processo em duas etapas. Na primeira etapa, calcula-se uma estatística sumária para cada estudo, de modo a descrever o efeito observado da intervenção de forma padronizada entre os estudos. Na segunda etapa, calcula-se uma estimativa combinada do efeito da intervenção, como uma média ponderada dos efeitos estimados nos estudos individuais (87,100).

Quanto maior for o peso atribuído a um estudo, maior será sua influência sobre a média ponderada. O erro padrão da estimativa combinada do efeito pode ser utilizado para derivar um intervalo de confiança, que comunica a precisão (ou incerteza) da estimativa combinada; e para derivar um valor de P, que expressa a força da evidência contra a hipótese nula de ausência de efeito da intervenção (87,100).

A maioria dos métodos de metanálise consiste em variações de uma média ponderada das estimativas de efeito dos diferentes estudos. O método estatístico mais utilizado pelos programas de metanálise é chamado de método do inverso da variância, que recebe esse nome porque o peso atribuído a cada estudo é determinado como o inverso da variância da estimativa do efeito (isto é, 1 dividido pelo quadrado do seu erro padrão). Assim, estudos maiores, que possuem erros padrão menores, recebem mais peso do que estudos menores, que têm erros padrão maiores. Essa escolha de pesos minimiza a imprecisão da estimativa de efeito combinada (87,100).

Dentro deste método, existem modelos básicos para combinar estudos. Dentre os mais clássicos, o modelo de efeito fixo supõe que todos os estudos estimam o mesmo efeito e que a variabilidade observada entre os resultados dos estudos é exclusivamente devida à variação aleatória. Deste modo, é necessário supor que o efeito real da intervenção tem a mesma magnitude e direção em todos os estudos (ou seja, permanece fixo entre os estudos) (87,100,101).

Ao contrário dele, o modelo de efeitos aleatórios (ou randômicos) assume que os efeitos variam entre os estudos também devido a diferenças clínicas, metodológicas ou outras fontes de heterogeneidade. Sob essa suposição, se os estudos fossem infinitamente grandes, ainda apresentariam resultados diferentes. Nesse modelo, o resultado da metanálise pode ser visto como uma média dos efeitos da intervenção, assumindo que eles seguem uma distribuição normal. Existem diferentes versões do método do inverso da variância aplicáveis à metanálise de efeitos aleatórios, como o clássico método de DerSimonian e Laird (87,100,101).

Considerando a diversidade clínica e metodológica habitual em revisões de intervenções, o modelo de efeitos aleatórios é frequentemente preferido nesse cenário (87).

3.3.8. Medidas de efeito de tratamento e procedimentos da análise

A escolha adequada das medidas de efeito é essencial para garantir validade estatística, consistência entre estudos e permitir adequada interpretação clínica. Os desfechos dicotômicos são geralmente analisados utilizando medidas relativas — como a razão de riscos (RR) e a razão de chances (RC) — ou medidas absolutas, como a diferença de riscos (DR) e o número necessário para tratar (NNT). Medidas relativas tendem a ser mais consistentes do que absolutas. Por outro lado, as medidas absolutas são mais intuitivas para clínicos (87).

Para desfechos contínuos, a escolha entre diferença de médias (DM) e diferença de médias padronizada (DMP) depende do uso de escalas comuns ou distintas entre os estudos. A DM é apropriada quando todos os estudos utilizam a mesma escala, enquanto a DMP é indicada quando variações de uma mesma escala ou diferentes instrumentos são aplicados. A DMP padroniza os resultados, mas pressupõe que as diferenças entre desvios-padrão refletem apenas escalas e não variação clínica (87).

3.3.9. Avaliação da heterogeneidade

O termo heterogeneidade refere-se à variabilidade nos resultados dos estudos incluídos em revisões sistemáticas com metanálise. Conforme o *Cochrane Handbook* (89), é essencial, para a validade externa dos achados, avaliar a presença, a magnitude e as possíveis fontes de heterogeneidade antes de interpretar a metanálise (87).

A heterogeneidade estatística pode ser avaliada observando os intervalos de confiança nos gráficos; utilizando o teste do Qui-quadrado (χ^2) para detectar se a variação observada nos resultados é maior do que seria esperada por acaso; e o

parâmetro Tau^2 , para estimar a variância entre os efeitos verdadeiros dos estudos (87).

Outra medida estatística importante é o índice de heterogeneidade I^2 , que quantifica a porcentagem da variação total que se deve à heterogeneidade, e não ao acaso. A interpretação usual do I^2 é feita da seguinte forma: 0% a 40%: pode não ser importante; 30% a 60%: pode representar heterogeneidade moderada; 50% a 90%: pode representar heterogeneidade substancial; 75% a 100%: heterogeneidade considerável. Valores elevados de I^2 indicam a necessidade de investigação das causas da heterogeneidade, como diferenças nas populações, intervenções, desfechos ou métodos dos estudos (87).

Uma das principais técnicas para estudar a origem da heterogeneidade é a análise de subgrupos. Ela consiste na estratificação dos dados por características de interesse. Entretanto, essas análises são observacionais por natureza, não baseadas em alocação aleatória, o que implica risco de viés por confundimento (87).

A metarregressão é uma extensão das análises de subgrupos que permite investigar variáveis contínuas e múltiplos preditores simultaneamente. Recomenda-se sua aplicação apenas quando houver ao menos 10 estudos na metanálise. A metarregressão, tal como a análise de regressão tradicional, avalia a relação entre uma variável explicativa (ex.: dose da intervenção) e a magnitude do efeito estimado (87).

A seleção das características a serem testadas como potenciais modificadoras de efeito deve ser especificada no protocolo da revisão, com base em hipóteses clínicas plausíveis ou evidências externas. Isso reduz o risco de viés e fortalece a credibilidade das análises (87).

A detecção do viés de publicação em metanálises é comumente realizada por meio da análise visual de um gráfico de dispersão conhecido como gráfico de funil, que relaciona o tamanho do efeito estimado com a precisão dos estudos, geralmente representada pelo erro padrão. Em situações ideais, a distribuição dos estudos nesse gráfico deve formar uma figura simétrica em forma de funil. A presença de assimetria, especialmente a ausência de pequenos estudos com resultados negativos, pode sugerir a existência de viés de publicação, isto é, a não divulgação sistemática de estudos com achados nulos ou desfavoráveis. Para complementar a avaliação visual, são utilizados testes estatísticos formais como o teste de Egger e o teste de Begg, que quantificam a presença de assimetrias no gráfico. No entanto, a interpretação desses gráficos exige cautela, sobretudo quando o número de estudos incluídos é inferior a 10, uma vez que assimetrias também podem decorrer de outros fatores, como variações metodológicas ou simples acaso, não sendo, portanto, conclusivas por si só (87,100).

3.3.10. Gráficos em floresta

A interpretação dos resultados de metanálises em revisões sistemáticas é geralmente facilitada pela utilização de gráficos em floresta (*Forest Plots*), que representam visualmente as estimativas de efeito de cada estudo incluído e da metanálise como um todo. Esses gráficos oferecem uma síntese gráfica clara e objetiva, que permite visualizar a direção, magnitude e precisão do efeito estimado por cada estudo, bem como o peso de cada estudo na síntese global. Também permite a avaliação da consistência entre estudos e da heterogeneidade (87,102).

1ª sessão - coluna de identificação dos estudos listados: apresenta o nome do autor principal do estudo e o ano de publicação. Cada linha do gráfico em floresta corresponde a um estudo individual incluído na metanálise. A última linha do gráfico representa a análise combinada dos resultados de todos os estudos incluídos na metanálise. Inclui o total de pacientes de todos os estudos agrupados e apresenta a

notação do peso de 100%. A medida de efeito representada nesta linha, com intervalo de confiança de 95%, expressa o resultado da análise combinada (87,102).

2ª sessão - estimativas individuais de efeitos (colunas do grupo intervenção e do grupo controle): mostra a quantidade de eventos observados e o total de participantes no grupo que recebeu a intervenção e no grupo controle. Permite calcular o risco absoluto do evento em cada grupo. No caso de desfechos contínuos, estas colunas apresentarão a média e desvio-padrão para cada grupo (87,102).

3ª sessão - peso de cada estudo na metanálise. Indica a contribuição relativa de cada estudo. Geralmente expresso em porcentagem e baseado no inverso da variância, de modo que estudos com maior tamanho amostral e menor variância recebem mais peso (87,102).

4ª sessão - medidas de efeito, quantificando o impacto da intervenção sobre o desfecho de interesse em cada estudo. Mostra os valores numéricos da medida de efeito e os limites inferior e superior do intervalo de confiança para cada estudo (87,102).

5ª sessão - gráfico com representação visual dos achados. Cada estudo, em sua respectiva linha, é mostrado como um quadrado, que representa a estimativa pontual do efeito, centralizado no valor obtido para a medida de efeito, acompanhado por uma linha horizontal que representa o intervalo de confiança de 95%. O tamanho do quadrado é proporcional ao peso do estudo na análise (87,102).

Adicionalmente, o gráfico apresenta uma linha vertical chamada linha de nulidade, que corresponde ao ponto de ausência de efeito, conforme a medida de efeito adotada. Por exemplo, valor 0 para diferenças de médias e valor 1 para razões de risco (87,102).

Ao final do gráfico, a estimativa combinada da metanálise é exibida como um losango ou diamante, cujo centro representa o valor combinado da medida de efeito e cuja largura expressa o IC 95% dessa estimativa agrupada (87,102).

6ª sessão - o risco de viés de cada estudo pode ser representado graficamente na mesma figura do gráfico de floresta, permitindo uma análise global rápida dos resultados (87,102).

É importante ressaltar que diferentes publicações podem variar a ordem de apresentar as sessões, mas sem excluir informações (87,102).

A interpretação correta de um gráfico em floresta exige atenção a diversos aspectos. A largura dos intervalos de confiança é um indicativo da precisão dos estudos: intervalos mais estreitos indicam maior precisão. Quando os ICs de diferentes estudos se sobrepõem de forma substancial, há sugestão de homogeneidade, ao passo que quando se apresentam divergentes, pode haver heterogeneidade importante. Se a maioria dos quadrados (estudos) e o losango (estimativa combinada) estiverem posicionados do mesmo lado da linha de nulidade, isso sugere consistência na direção do efeito entre os estudos. Quanto à significância estatística, considera-se que um resultado é estatisticamente significativo quando o IC 95% de cada estudo ou da estimativa combinada não cruza a linha de nulidade, o que indica rejeição da hipótese nula ao nível de 5%. Deve-se observar também a escala utilizada para cada desfecho, representada na parte inferior do gráfico, e a direção que favorece o grupo intervenção ou o grupo controle, conforme a estimativa de efeito indicar um aumento ou redução desta escala. Tradicionalmente, observa-se a preferência pelo lado esquerdo representar um benefício associado ao grupo intervenção, mas isso não é uma obrigatoriedade (87,102).

3.3.11. Relato de revisões

A elaboração e o relato das revisões de intervenções devem seguir um padrão de qualidade preestabelecido. A declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) é um conjunto mínimo, baseado em evidências, de itens obrigatórios para assegurar a qualidade e a padronização na divulgação de revisões sistemáticas e metanálises. Existem também extensões específicas do PRISMA e diretrizes adicionais de relato para métodos específicos, a serem consultadas conforme a natureza da revisão. O PRISMA consiste em uma lista de verificação com 27 itens e um fluxograma de quatro etapas, destinada a garantir a transparência, a qualidade metodológica e a completude na apresentação de revisões sistemáticas e metanálises. Os itens devem ser seguidos para a redação adequada de um estudo desse tipo e tal prática é exigida pelos principais periódicos atualmente (89,92,104).

Complementarmente, as orientações MECIR (*Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews*) descrevem os padrões metodológicos esperados para a condução de revisões de intervenções pela Cochrane. Esses padrões abrangem desde a concepção inicial da revisão até a interpretação dos resultados, alinhando-se às diretrizes do PRISMA (104).

3.4. Descrição dos desfechos analisados

3.4.1. Desfechos clínicos

Grande parte dos ensaios clínicos que investigam o uso de células estromais mesenquimais (CEMs) no tratamento da OA e de lesões condrais tem concentrado suas análises nas alterações estruturais da cartilagem articular, principalmente em exames de ressonância magnética. Tal enfoque decorre do fato de que a degradação da cartilagem é um dos principais marcadores histopatológicos da OA e,

historicamente, a avaliação da eficácia terapêutica esteve atrelada à tentativa de correlação entre modificações estruturais e melhora clínica (1,4,5).

Entretanto, essa abordagem apresenta limitações importantes. A principal delas é que as técnicas de imagem, especialmente a ressonância magnética (RM) — embora úteis para observar espessura e integridade condral — ainda carecem de padronização metodológica e sensibilidade suficiente para quantificar com precisão a qualidade do tecido cartilaginoso neoformado. Além disso, diversos estudos prévios já demonstraram que não há correlação direta entre as alterações estruturais observadas na cartilagem e os sintomas clínicos apresentados pelos pacientes, como dor, rigidez e limitação funcional (105).

De acordo com as recomendações da OARSI, consolidadas por Altman *et al.* (106), os desfechos clínicos devem ocupar papel central na avaliação de eficácia de terapias sintomáticas para OA, especialmente a dor, a função física e a avaliação global do paciente. A própria OARSI afirma que a gravidade da dor e da incapacidade devem prevalecer sobre os achados radiográficos na tomada de decisão clínica, e que a resposta terapêutica deve ser mensurada a partir da experiência subjetiva e funcional do paciente, não apenas pela imagem (106),

Complementarmente, Jüni *et al.* (2006) (107) reforçaram que a gravidade dos sintomas — e não o grau de dano estrutural — deve nortear o tratamento clínico da OA. Os autores destacam que a relação entre a gravidade da dor e os achados radiográficos é apenas modesta, e que fatores psicossociais e funcionais têm papel determinante na experiência do paciente. Assim, a eficácia de qualquer intervenção deve ser mensurada com base em resultados clínicos reais e perceptíveis, como melhora da dor, da mobilidade e da qualidade de vida (107).

Essas diretrizes são coerentes com a posição da agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA), que estabelece que desfechos clinicamente significativos para o paciente — como dor, função e bem-estar global — devem ser

priorizados como *endpoints* primários em estudos de terapias para OA. A agência ressalta que somente desfechos que trazem benefício direto ao paciente devem ser considerados como evidência clínica de eficácia, especialmente quando se avaliam produtos com finalidade de uso terapêutico em doenças crônicas, como a OA (108).

A despeito da intensa busca por estratégias que promovam a restauração de uma superfície articular funcional, até o momento nenhuma terapia foi capaz de reconstituir integralmente a cartilagem hialina com organização e biomecânica compatíveis às do tecido nativo (1,7,12). Diante desse cenário, torna-se fundamental que os estudos priorizem, além dos marcadores estruturais, a avaliação direta de desfechos clínicos relevantes, comparando o impacto da terapia com CEM com os tratamentos convencionais em aspectos como dor, função articular, qualidade de vida e retorno às atividades.

Nos ensaios clínicos iniciais em humanos descritos na literatura, a aplicação intra-articular de CEMs demonstrou bom perfil de segurança, com ausência de eventos adversos graves e melhora em desfechos clínicos primários, como dor e função articular, ainda que os dados disponíveis sejam preliminares (109). Esses resultados reforçam a necessidade de estudos de maior escala, com foco nos desfechos clínicos significativos, que de fato orientam a prática médica e impactam a qualidade de vida dos pacientes

Nesse cenário, o presente estudo se destaca por incorporar desfechos clínicos objetivos e diretamente relevantes, alinhando-se às exigências atuais da comunidade científica e das agências regulatórias internacionais. Ao privilegiar medidas como redução da dor, melhora funcional e impacto na qualidade de vida, a pesquisa proposta contribui de forma concreta para preencher uma lacuna crítica na literatura.

3.4.2. Segurança

Embora os benefícios clínicos da terapia com CEMs no tratamento da OA venham sendo amplamente explorados, a segurança permanece um aspecto prioritário no desenvolvimento de qualquer produto. De acordo com diretrizes internacionais, como as da FDA (75,108,110) e da OARSI (106,111), a avaliação de segurança deve estar presente de forma rigorosa e estruturada em todos os estágios dos estudos clínicos — sobretudo em terapias emergentes com mecanismos complexos e alogenicidade envolvida.

Dentre os riscos potenciais associados às terapias celulares, destacam-se: diferenciação indesejada em tipos celulares não previstos, formação de tecido ectópico, ossificação endocondral, transformação tumoral, resposta imune exacerbada em transplantes alogênicos e formação de tecido cicatricial ou fibrótico (4,12). Apesar de relativamente raros, esses eventos adversos exigem monitoramento sistemático e protocolos com tamanho amostral e duração suficientes para captar efeitos adversos infrequentes, mas clinicamente relevantes (4,12).

Estudos pré-clínicos e clínicos iniciais apontaram que as CEMs apresentam um perfil hipoimunogênico, o que sustentou a proposta de que seriam imunoprivilegiadas. Isso significa que, por expressarem níveis baixos de MHC classe I e ausência de MHC classe II, e por suprimirem linfócitos T ativados locais, as CEMs poderiam ser administradas de forma segura tanto de fontes autólogas quanto alogênicas, evitando as principais barreiras de histocompatibilidade e a reatividade imunológica do hospedeiro (69,112).

Dada essa possível propriedade imunoprivilegiada, surgiu um entusiasmo crescente com a utilização de terapias alogênicas, especialmente pela possibilidade de criar bancos celulares prontos para uso clínico, dispensando a necessidade de coleta e expansão personalizada (9,69).

Todavia, estudos mais recentes vêm desafiando essa suposição. Evidências demonstram que, apesar de inicialmente expressarem baixos níveis de MHC-I e serem negativas para MHC-II, as CEMs podem aumentar significativamente a expressão desses antígenos quando expostas ao ambiente imunológico *in vivo* ou quando induzidas à diferenciação celular. Isso indica que as CEMs não são verdadeiramente imunoprivilegiadas, mas sim células com comportamento imunoevasivo — termo mais preciso atualmente utilizado na literatura científica para descrever seu fenótipo modulador, mas não completamente “invisível” ao sistema imune (69,112).

As implicações clínicas da resposta imune humoral e celular contra CEMs MHC-incompatíveis ainda são desconhecidas, incluindo o impacto da possível rejeição sobre a eficácia e a durabilidade terapêutica. Estudos vêm explorando estratégias para prolongar a persistência celular e reduzir sua detecção imunológica, como a modulação fenotípica *ex vivo* e o uso de biomateriais protetores (112).

Além disso, é consenso entre sociedades científicas e especialistas da área que as terapias celulares, embora promissoras, ainda não foram plenamente otimizadas. Persistem lacunas importantes quanto à padronização dos métodos de isolamento e expansão, à definição clara dos critérios de eficácia e segurança, bem como à identificação de perfis de pacientes que mais se beneficiariam da intervenção. Nesse cenário, a aplicação de CEMs para OA e lesões condrais ainda se encontra em fase de desenvolvimento, inserida predominantemente em ensaios clínicos controlados ou estudos de eficácia comparativa, conforme reforçado por diversas revisões (13,17,42)

Nesse contexto, o presente estudo se insere com relevância ao avaliar eventos adversos como desfechos de interesse, contribuindo para preencher uma lacuna crítica na literatura atual e buscar responder às exigências regulatórias e científicas, colaborando para uma consolidação das evidências disponíveis acerca da segurança das terapias celulares na OA.

3.5. Translação das evidências

As revisões sistemáticas e metanálises são ferramentas fundamentais da medicina baseada em evidências, desenvolvidas para sintetizar o conhecimento disponível de forma crítica, rigorosa e transparente, permitindo que profissionais de saúde tomem decisões informadas com base em dados de alta qualidade. Como destacado no Manual Cochrane (Higgins *et al.*, 2022) (88), esse tipo de estudo é essencial diante do crescimento exponencial da literatura científica, que torna inviável a análise individual e contínua por parte dos clínicos, pesquisadores ou gestores da saúde (88,89).

Diferentemente de revisões narrativas ou estudos primários isolados, as revisões sistemáticas seguem protocolos predefinidos para identificar, selecionar e avaliar criticamente estudos que respondam a uma questão de pesquisa específica. Por meio da análise combinada dos dados — sobretudo quando realizada uma metanálise estatística — é possível gerar novos dados, com ganho de poder analítico, maior precisão nas estimativas de efeito, identificação de padrões consistentes, exploração de heterogeneidade entre estudos e até mesmo resolução de controvérsias científicas preexistentes (86,88,89)

Esse processo não apenas organiza o conhecimento, mas cria evidência nova a partir da síntese estruturada de múltiplas fontes primárias, o que amplia substancialmente o valor científico do estudo. Como afirmaram Higgins *et al.* (2022) (89), a metanálise pode responder a perguntas que os estudos individuais não conseguiram responder isoladamente, além de fornecer estimativas estatísticas mais confiáveis por meio de métodos estatísticos, ao agrupar dados homogêneos provenientes de diferentes centros de pesquisa.

No contexto da OA, das lesões condrais focais e, especialmente, do uso de terapia celular avançada com CEMs, essa abordagem adquire importância ainda maior. Estudos isolados frequentemente possuem amostras pequenas e menor seguimento (106,110).

Dessa forma, o presente estudo, ao realizar uma revisão sistemática com metanálise centrada no aspecto translacional de desfechos clínicos concretos, contribui de maneira decisiva para a translação do conhecimento científico para a prática clínica real. A metodologia rigorosa, alinhada aos critérios de avaliação de certeza de evidência, fornece não apenas uma atualização do estado da arte, mas também traz novos dados consolidados, com potencial de orientar decisões clínicas e futuras linhas de pesquisa.

4. MÉTODOS

4.1. Local da pesquisa

Esta pesquisa foi conduzida no Programa de Pós-Graduação em Ciências do Sistema Musculoesquelético do Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Não houve financiamento ou patrocínio.

4.2. Registro

Este estudo foi registrado prospectivamente na plataforma do Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (do inglês *International Prospective Register of Systematic Reviews*- PROSPERO) sob o código CRD42020158173 e pode ser acessado pelo site https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=158173.

4.3. Desenho do estudo

O estudo foi uma revisão sistemática da literatura com metanálise de ensaios clínicos controlados randomizados, realizada segundo a metodologia do Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*) (89).

4.4. Estratégia da revisão

4.4.1. Critérios de elegibilidade para inclusão de estudos

4.4.1.1. Tipos de estudos

Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados (ECR), com randomização individual ou em “clusters”. Os ensaios *cross-over* não foram incluídos devido à natureza da intervenção e das doenças.

4.4.1.2. Tipos de participantes

Foram considerados participantes com lesões condrais focais em qualquer estágio ou osteoartrite de joelho (sintomática ou assintomática; primária ou secundária) em qualquer estágio. Os ECRs que avaliaram esses participantes como um subgrupo de uma ampla população de interesse foram considerados apenas se os autores apresentaram análises de subgrupos, incluindo apenas eles.

4.4.1.3. Tipo de Intervenção

Foram considerados elegíveis para inclusão nesta revisão sistemática os ensaios clínicos randomizados (ECRs) que compararam especificamente a terapia avançada com células estromais mesenquimais (CEM) — seja autóloga ou alogênica; e combinada ou não com materiais biocompatíveis — com qualquer outra forma de tratamento. Estudos que avaliaram a terapia com CEM em combinação com outra técnica foram incluídos apenas quando a mesma técnica adicional foi igualmente administrada no grupo controle, de modo a permitir a avaliação isolada do efeito adicional proporcionado pela CEM.

Importante ressaltar que não foram considerados para esta revisão os estudos que utilizaram intervenções que, embora ocasionalmente denominadas de "terapia celular avançada" em enunciados dos estudos, não se enquadram formalmente nessa classificação de acordo com a definição científica atual. Assim, foram excluídas as terapias baseadas em concentrado do aspirado de medula óssea, implante de tecido adiposo microfragmentado, aplicações de plasma rico em plaquetas (PRP) ou derivados de fibrina, bem como o implante de condrócitos cultivados.

4.4.2. Desfechos de interesse

Para avaliar eficácia e segurança, consideramos os seguintes desfechos, baseados nas recomendações para desfechos em estudos de osteoartrite (106).

4.4.2.1. Desfechos primários

a) Dor.

b) Função e atividade física.

c) Número de pacientes que apresentaram eventos adversos graves. Estes foram definidos como: aqueles que ameaçam a vida; causam morte; necessidade de tratamento em uma sala de emergência; hospitalização (inicial ou prolongada), incapacidade ou sequela permanente; ou anomalia/defeito congênito (110).

Para estudos que avaliaram o desfecho utilizando mais de uma escala de dor, extraímos dados utilizando a seguinte hierarquia de desfechos relacionados à dor, como recomendado pela *Osteoarthritis Research Society* (106,113).

a) Dor global;

b) Dor ao deambular;

c) Sub-escore de dor do índice de osteoartrite WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*);

d) Pontuação composta de dor de índices diferentes do WOMAC;

e) Dor em outras atividades além do deambular;

f) Dor ao repouso ou à noite;

g) Pontuação global de dor e função do WOMAC;

h) Escore global de osteoartrite de Lequesne;

i) *Knee Injury and Osteoarthritis and Outcome Score* (KOOS);

j) Autoavaliação global da dor pelo paciente;

k) Avaliação global da dor pelo médico.

Para estudos que avaliaram o desfecho utilizando mais de uma escala de função física, utilizamos a seguinte hierarquia de desfechos relacionados à função, como recomendado pela *Osteoarthritis Research Society* (106,107,113)

a) Escore global de incapacidade;

b) Incapacidade para deambular;

c) Sub-escore de incapacidade funcional do índice WOMAC;

d) Incapacidade para atividades que não sejam deambular;

e) Escala global de WOMAC;

f) Escore global de osteoartrite de Lequesne;

g) KOOS;

h) IKDC;

i) Escala de pontuação *Lysholm*;

j) Autoavaliação global da dor pelo paciente;

k) Avaliação global da dor pelo médico.

Quando um estudo apresentou desfechos de dor ou função em vários períodos, consideramos apenas a última aferição dentro dos períodos em comum.

4.4.2.2. Desfechos secundários

- a) Medidas de qualidade de vida relacionada à saúde.
- b) Número de participantes apresentando qualquer efeito adverso.
- c) Necessidade de uma nova intervenção não planejada.

4.4.3. Momento da avaliação dos desfechos

Foram considerados todos os desfechos avaliados nos estudos incluídos, independentemente do momento do seguimento em que foram reportados. Nos casos em que um mesmo desfecho foi mensurado mais de uma vez dentro de um mesmo intervalo de acompanhamento, optou-se por utilizar a última aferição disponível, por representar uma medida mais consolidada do efeito da intervenção ao longo do tempo.

Para fins de análise quantitativa (metanálise), a combinação dos resultados foi realizada apenas entre estudos que reportaram os desfechos em momentos de seguimento exatamente equivalentes, garantindo a comparabilidade entre os dados agregados. Quando diferentes momentos de avaliação foram encontrados, os resultados foram analisados separadamente por período de acompanhamento, a fim de respeitar a homogeneidade temporal e preservar a validade das sínteses estatísticas.

4.4.4. Resumo da pergunta do estudo

P= pacientes com OA de joelho ou lesões condrais focais, em qualquer estágio.

I= intervenção com células estromais mesenquimais expandidas (autólogas ou alogênicas, combinadas ou não com materiais biocompatíveis).

C = controle com qualquer outra terapia.

O= dor, função física, eventos adversos graves, qualidade de vida relacionada à saúde, qualquer evento adverso, necessidade de uma reintervenção.

4.4.5. Estratégia de busca dos estudos

Uma ampla pesquisa na literatura foi realizada usando uma busca eletrônica e uma busca manual. Não houve restrição quanto à data, idioma ou situação de publicação. A data da última busca foi 31 de outubro de 2022.

4.4.5.1. Bases de dados

Estratégias sensíveis de busca (APÊNDICE I: estratégias de busca para as bases de dados eletrônicas) foram desenvolvidas para os seguintes bancos de dados:

a) *Cochrane Central Register of Controlled Trials* - CENTRAL (via Wiley);

b) EMBASE (via Elsevier);

c) Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde e do Caribe - LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde - BVS);

d) MEDLINE (via Pubmed);

e) *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro);

f) SPORTDiscus (via EBSCO);

g) ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov);

h) Open Grey (<http://www.opengrey.eu/>).

A busca manual foi realizada verificando as listas de referência dos estudos incluídos e de outros estudos relevantes na área.

4.4.6. Seleção dos estudos

O processo de seleção foi realizado em duas etapas, com auxílio da plataforma *Rayyan* (114). Na primeira etapa, dois autores da revisão (C.G.T. e R.L.P.) avaliaram independentemente todos os títulos e resumos encontrados pelas estratégias de busca. Os estudos marcados como ‘potencialmente elegíveis’ foram encaminhados para a segunda etapa, que consiste na leitura do texto completo de cada artigo para confirmar sua elegibilidade e seleção por dois autores independentemente (C.G.T. e A.L.C.M.) Qualquer desacordo na seleção foi resolvido consultando um terceiro revisor (R.R.). Os estudos excluídos na segunda fase foram referenciados na “tabela de estudos excluídos” juntamente com os motivos de cada decisão.

4.4.7. Extração de dados

A extração dos dados também foi realizada por dois revisores independentes (C.G.T. e R.L.P.). Foi utilizado um protocolo de extração de dados preestabelecido com formulários padronizados de coleta. Foram incluídos dados referentes à identificação do estudo, critérios de elegibilidade, aspectos da metodologia (desenho do estudo, método de alocação, sigilo de alocação, mascaramento, risco de viés e tipo de análise), participantes (número da amostra, idade, gravidade da doença), intervenções realizadas, comparações, desfechos analisados, tempo de acompanhamento (*follow up*) e resultados relevantes. Um terceiro autor (R.R.) foi consultado no caso de discordância entre os revisores, para estabelecer um consenso. Na ausência de dados disponíveis na publicação, quando possível, o autor de cada estudo foi contatado para a obtenção de informações adicionais.

4.5. Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada por dois grupos de revisores independentes (grupo 1: C.G.T. e T.L.F.; grupo 2: R.L.P. e

A.L.C.M.), utilizando a tabela de risco de viés da Cochrane, de acordo com as recomendações do Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções (94,95). As divergências foram solucionadas com auxílio de um quinto autor (R.R.).

4.6. Análise dos dados

4.6.1. Síntese dos dados

Os resultados dos estudos incluídos foram combinados por meio de síntese quantitativa (metanálise), utilizando gráficos do tipo floresta (*forest plots*), elaborados no software Review Manager (*RevMan*) versão 5.3 (*The Cochrane Collaboration*, 2014) (115). Para a metanálise, incluímos somente estudos homogêneos em termos de intervenção, desfechos, comparadores e momentos de análise.

Nos estudos que compararam mais de dois grupos (intervenções ou controles), as análises respeitaram o princípio de evitar duplicação de participantes. Nestes casos, o grupo compartilhado foi dividido proporcionalmente em dois ou mais subgrupos, com ajuste correspondente no tamanho amostral, conforme recomendado no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (116). Assim, cada comparação foi considerada de forma independente nas metanálises.

Para os desfechos nos quais a síntese quantitativa não foi viável, seja por heterogeneidade excessiva, insuficiência de dados ou incongruência metodológica, os resultados dos estudos individuais foram apresentados de forma descritiva (síntese qualitativa), com destaque para as características principais e os achados relevantes.

4.6.2. Unidade de análise

Consideramos a unidade de análise incluída em cada ECR. Tanto o participante quanto o joelho foram considerados, mas as análises foram realizadas separadamente para cada unidade de análise.

4.6.3. Avaliação da heterogeneidade

A heterogeneidade entre os estudos incluídos foi avaliada em três dimensões complementares:

- a) Heterogeneidade clínica: variações nas características dos participantes, nas intervenções realizadas ou nos desfechos avaliados.
- b) Heterogeneidade metodológica: diferenças nos desenhos dos estudos, nos métodos de randomização, nos procedimentos de cegamento ou nos instrumentos de avaliação dos desfechos.
- c) Heterogeneidade estatística: divergências nas estimativas de efeito entre os estudos, além do que seria esperado pelo acaso.

A heterogeneidade estatística foi investigada formalmente por meio do teste do qui-quadrado (χ^2) (87).

A magnitude da heterogeneidade foi quantificada pela estatística I^2 , que expressa a proporção da variabilidade total dos resultados atribuível à verdadeira heterogeneidade entre estudos, e não ao acaso. Seguindo as orientações da Cochrane, (87) valores de I^2 superiores a 50% foram interpretados como indicativos de heterogeneidade substancial.

Na presença de heterogeneidade significativa, diferenças clínicas e metodológicas entre os estudos foram analisadas qualitativamente, com o objetivo de identificar possíveis fontes de variação. Quando pertinente, planejou-se realizar análises de subgrupos ou análises de sensibilidade para investigar as causas da heterogeneidade observada.

4.7. Metanálise

4.7.1. Medidas de efeito de tratamento e procedimentos da análise

Os dados dicotômicos extraídos foram analisados por meio do cálculo da razão de risco (RR), com respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, para os seguintes desfechos: ocorrência de evento adverso grave, ocorrência de qualquer evento adverso e necessidade de reabordagem cirúrgica.

Os dados contínuos foram extraídos e analisados utilizando-se a diferença de médias (DM) com IC de 95%, para os seguintes desfechos: dor, função física e qualidade de vida relacionada à saúde.

Na maioria dos estudos incluídos, as diferenças médias foram relatadas diretamente. Entretanto, quando as informações não eram apresentadas de forma explícita, mas disponíveis por meio de outras estatísticas (como medidas de dispersão, erros padrão ou dados gráficos), as médias e os desvios-padrão (DP) foram calculados de forma indireta, conforme as recomendações metodológicas do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (87,115).

Quando os estudos incluídos em uma metanálise utilizaram escalas diferentes de uma mesma medida de avaliação de desfecho, expressamos o efeito do tratamento como diferença média padronizada (DMP), com IC 95%.

Quando os dados brutos não estavam disponíveis, os resultados desses estudos foram analisados apenas qualitativamente.

Metanálises de efeitos aleatórios foram realizadas, considerando a heterogeneidade e a disponibilidade dos dados.

4.7.2. Dados incompletos

Os autores dos estudos incluídos foram contatados para fornecerem dados e informações não disponíveis nos artigos publicados.

4.7.3. Modelos de análise

Optou-se pelo modelo de efeitos aleatórios para a realização das metanálises, reconhecendo-se a expectativa de existência de heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos, baseada na diversidade esperada entre populações, intervenções e métodos de avaliação.

4.7.4. Análises adicionais

4.7.4.1. Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade para avaliar a robustez dos resultados das metanálises sob diferentes premissas metodológicas. As seguintes estratégias foram empregadas:

a) Foram realizadas metanálises utilizando tanto o modelo de efeitos aleatórios quanto o modelo de efeito fixo. Quando os resultados da metanálise de efeito fixo levaram a um resultado diferente, ambos foram relatados.

b) Conduzimos metanálises alternativas excluindo ensaios clínicos randomizados (ECRs) classificados como de alto risco de viés em pelo menos um dos domínios avaliados na ferramenta de avaliação de RdV.

c) Considerando o potencial impacto do financiamento na introdução de viés, realizamos análises de sensibilidade excluindo ECRs explicitamente financiados por entidades da indústria.

4.7.4.2. Análise de subgrupos

Foram planejadas análises de subgrupos com o objetivo de explorar possíveis fontes de heterogeneidade clínica e verificar a consistência dos efeitos das intervenções em diferentes contextos clínicos. As análises predefinidas incluíram:

a) Comparação entre terapia com CEM autólogas versus alogênicas.

b) Comparação entre terapias com CEM combinadas versus não combinadas com materiais biocompatíveis.

Essas análises seriam realizadas condicionadas à disponibilidade de dados suficientes, respeitando critérios de validade estatística mínima para a condução de metanálises dentro de cada subgrupo.

4.7.4.3 Avaliação do viés de publicação

A possibilidade de viés de publicação foi planejada para ser avaliada por meio da inspeção visual de gráficos de funil (*funnel plots*), sempre que ao menos 10 estudos fossem incluídos em uma mesma metanálise. A análise de assimetria dos gráficos visaria identificar indícios de viés de publicação ou de outras fontes de viés relacionadas ao tamanho do estudo (87).

4.8. Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência foi conduzida utilizando a abordagem do sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), conforme diretrizes estabelecidas para revisões sistemáticas de intervenções em saúde (96).

Cada desfecho principal incluído na revisão foi avaliado de maneira individual, considerando cinco domínios metodológicos: risco de viés, inconsistência, imprecisão, evidência indireta e viés de publicação.

As razões que justificaram cada julgamento de rebaixamento ou manutenção do nível de certeza da evidência serão apresentadas de forma transparente e fundamentada. A síntese dos resultados, juntamente com os níveis atribuídos de certeza (alta, moderada, baixa ou muito baixa), foi incorporada em tabelas de "Resumo dos achados" (*Summary of Findings Tables*), elaboradas utilizando o software *GRADEpro GDT* (98,99).

4.9. Relato de revisões

O relato desta revisão sistemática seguiu as diretrizes estabelecidas pela declaração PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and*

Meta-Analyses), descrito no ANEXO I, que fornece um conjunto padronizado de recomendações destinadas a garantir a transparência, a qualidade metodológica e a completude na apresentação de revisões sistemáticas e metanálises (92).

5. RESULTADOS

5.1. Resultado das buscas

As buscas eletrônicas nas bases de dados selecionadas identificaram inicialmente 6.844 registros. Desses, 473 foram categorizados como referências duplicadas (idênticas) e foram eliminados. Além disso, 1 registro adicional foi identificado a partir de outras fontes via busca manual em referências de estudos. A data da última busca foi 31 de outubro de 2022.

A triagem de títulos e resumos de 6.372 registros na primeira fase resultou na exclusão de 6.233 que não estavam de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos para esta revisão.

A avaliação do texto completo foi realizada em 139 referências restantes (segunda fase). Após análise criteriosa, 6 estudos foram excluídos por não cumprirem integralmente os critérios de inclusão; e 133 registros foram considerados elegíveis: 43 referências corresponderam a 25 estudos completos incluídos na síntese final e as 90 referências restantes corresponderam a estudos em andamento registrados. O fluxograma do processo completo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos está ilustrado na Figura 5.1: Fluxograma do processo de seleção.

Foram incluídos 25 estudos. Eles foram publicados entre 2002 e 2022, compreendendo 1.048 pacientes. Os participantes eram adultos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 75 anos.

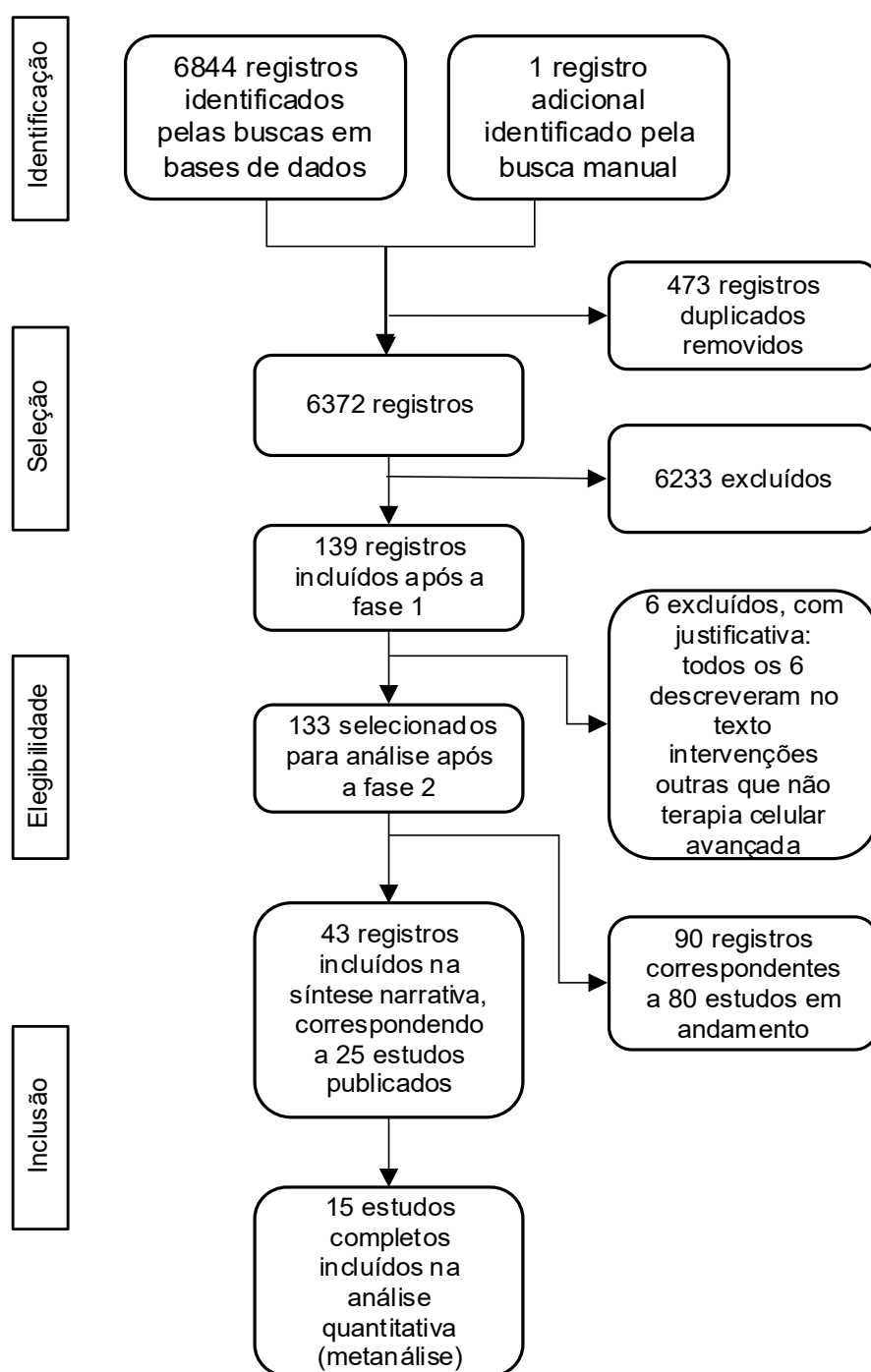
As principais características dos estudos incluídos estão disponíveis na Tabela 5.1: Principais características dos ensaios clínicos incluídos.

5.2. Estudos incluídos

5.2.1. Localidade

Dezoito estudos foram realizados em países asiáticos (117-134), sendo a China e Irã os países mais frequentes, com 3 estudos em cada. 4 estudos foram realizados em países europeus, sendo 3 na Espanha (135-137) e 1 em Portugal (138). 2 estudos foram conduzidos na Austrália (139,140). 1 estudo foi originário do Chile (141).

Figura 5.1: Fluxograma do processo de seleção.



Fonte: arquivo do próprio autor.

5.2.2. Participantes

Os participantes foram adultos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 75 anos. Dos 25 estudos incluídos, 3 avaliaram o efeito da terapia celular avançada em defeitos de cartilagem.

Akgun *et al.* (2015) (134): 14 participantes, idade média entre $32,3 \pm 7,9$ e defeitos de cartilagem $>2 \text{ cm}^2$; Hashimoto *et al.* (2019) (126): 11 participantes, idade média de 44,1 anos e defeitos de cartilagem $\geq 2 \text{ cm}^2$; e Lim *et al.* (2021) (117): 114 participantes, idade média de 55,9 anos e defeito de cartilagem $2-9 \text{ cm}^2$.

Todos os outros 22 estudos, com 909 participantes no total, avaliaram o efeito da terapia celular avançada com CEM na osteoartrite do joelho, classificada pela classificação de Kellgren e Lawrence (142) e variando de grau I a IV entre os estudos.

5.2.3. Intervenções

5.2.3.1. Lesões condrais

Para o tratamento de lesões condrais focais, Akgun *et al.* (2015) (134) utilizou CEM autólogas induzidas por matriz derivadas de tecido sinovial (dose de 8×10^6 células) em comparação com implantação de condrócitos autólogos induzida por matriz. Hashimoto *et al.* 2019 (126) compararam CEM autólogas derivadas de medula óssea, em conjunto com ácido hialurônico, associados à microfratura versus microfratura isoladamente. Lim *et al.* (2021) (117) realizaram o implante de um composto de CEM derivadas do sangue do cordão umbilical alogênico em 7×10^6 células e 4% de hialuronato em comparação com a microfratura isoladamente.

Tabela 5.1 Principais características dos ensaios clínicos incluídos

Id	Estudo	País	Características da amostra	Intervenção	Comparador	Desfechos	Tempo de seguimento	Financiamento e Registro
1	Akgun 2015 (134)	Turquia	N= 14 Média de idade entre 32.3±7.9 (18.0–41.0), 32.7±10.4(18.0–46.0), p=0.898 anos Lesões de cartilagem>2 cm2	CEM-S autólogo (8x10 ⁶ cells) N=7	IAC-M N=7	KOOS EVA Tegner ADM MOCART	Até o máximo de 24 meses	Nenhum apoio financeiro mencionado Protocolo não relatado
2	Bastos 2020 (138)	Portugal	N= 47 Média de idade entre 55.7 ± 7.8; 60.8 ± 9.9; 55.9 ± 13.4 anos OA KL grau I-IV	GrupoA: CEM-MO autólogas (40 × 10 ⁶ células) GrupoB: CEM-MO autólogas (40 × 10 ⁶ células) + PRP N=17	Grupo C: Corticosteróides N=16	KOOS ADM	Até o máximo de 12 meses	Nenhum apoio financeiro mencionado Protocolo não relatado
3	Chen 2021 (130)	Taiwan	N= 57 Média de idade de 67.6 ± 6.6 anos OA KL grau I-III	ADMSC Alogênicas 3 grupos: 64 × 10 ⁶ células, 64 M; 32 × 10 ⁶ células, 32 M; 16 × 10 ⁶ células, 16 M. N=49	VS N=8	Eventos adversos Eventos adversos graves WOMAC EVA Função física KSCRS	Até o máximo de 96 semanas	UnicoCell Biomed CO. LTD Protocol registration reported (NCT02784964)
4	Emadedin 2018 (122)	Irã	N= 47 Média de idade 53 anos OA KL grau II-III-IV	CEM-MO autólogas (40x10 ⁶ células) N=24	Placebo N=19	EVA WOMAC Eventos adversos Eventos adversos graves	Até o máximo de 6 meses	Royan Institute Protocolo registrado (NCT01504464)
5	Fiolin 2020 (131)	Indonésia	N= 15 Média de idade não relatado OA KL grau I-II	CEM-CU (1x10 ⁶ células) + VS N=5	Grupo B: VS + Somatotropina N=5 Grupo C: Tratamento conservador N=5	EVA WOMAC IKDC	Até o máximo de 12 meses	Nenhum apoio financeiro mencionado Protocolo não relatado

6	Freitag 2019 (140)	Austr alia	n = 30 Média de idade entre 51.5 e 54.7 anos AO KL grau II-III	CEM-AD autólogas (Grupo de 1 e 2 injeções de 100×10^6 células) N=10	Tratamento conservador N=10	NPRS KOOS WOMAC AVALIAÇÃ O DE RM analysis MOAKS Eventos adversos Eventos adversos graves	Até o máximo de 12 meses	Magellan Stem células e Melbourne Stem Cell Centre Protocolo registrado (ACTRN126140 00814673)
7	Gupta 2016 (119)	India	N= 60 Média de idade entre $54.00 \pm$ 6.73 e $58.10 \pm$ 8.2 anos OA KL grau II-III	CEM-MO alogênicas (4 grupos: 5, 50, 75, or 150×10^6 células) + VS N=10	Placebo N=5	Eventos adversos Eventos adversos graves EVA WOMAC ICOAP WORMS Avaliação radiográfic a	Até o máximo de 2 anos	Stempeutics Research Pvt. Ltd. Protocolo registrado (NCT01453738)
8	Gupta 2022 (125)	India	N= 146 Média de idade de 40 to 60 anos OA KL grau II-III	CEM-MO alogênicas (25×10^6 células) + VS N=73	VS N=73	Eventos adversos Eventos adversos graves WOMAC EVA Avaliação de RM	Até o máximo de 12 meses	Stempeutics Research Pvt Ltd Protocol registration reported (CTRI/2018/09/0 15785)
9	Hashim oto 2019 (126)	Japã o	N= 11 Média de idade 44.1 anos ICRS ≥ 3 Lesão de cartilagem $\geq 2\text{cm}^2$	CEM-MO autólogas + MFX N=4	MFX N=7	Eventos adversos Eventos adversos graves IKDC KOOS MOCART	Até o máximo de 48 semanas	Grant by Japanese Ministry of Health, Labourand Welfare Protocolo não relatado
10	Ho 2022 (129)	Hong Kong	N= 20 Média de idade de 58.00 ± 4.51 anos OA KL grau II-III	CEM-MO autólogas (1×10^6 células) N=10	VS N=10	Eventos adversos Eventos adversos graves EVA WOMAC SF-36 KSS KSFS Avaliação de RM	Até o máximo de 12 meses	The Chinese University of Hong Kong Protocol registration reported (CUHK_CCT00 469)

11	Kuah 2018 (139)	Austrália	N= 20 Média de idade de 55.0 ± 10.42; 50.8 ± 7.29; 55.0 ± 5.15 anos OA KL grau I-III	CEM-AD alogênicas Coorte 1: 3.9x10 ⁶ células Coorte 2: 6.7x10 ⁶ células N=8	Placebo N=2	Eventos adversos Eventos adversos graves EVA WOMAC AQoL-4D MOAKS Avaliação de RM do volume condral	Até o máximo de 12 meses	Regeneus Ltd Protocolo registrado (ACTRN12615000439549)
12	Lamo-Espino sa 2016 (136)	Espanha	N= 30 Média de idade dos grupos A, B e C entre 60.3 (55.1, 61.1) 65.9 (59.5, 70.6) 57.8 (55.0, 60.8) (mediana e interquartis) anos OA KL grau II-IV	Grupo A: CEM-MO autólogas (100 × 10 ⁶ células) + VS Grupo B: CEM-MO autólogas (10 × 10 ⁶ células) + VS N=10	Grupo C: VS N=10	Eventos adversos Eventos adversos graves EVA WOMAC ADM Avaliação radiográfica a WORMS	Até o máximo de 4 anos	Clínica Universidad de Navarra Protocolo registrado (NCT02123368)
13	Lamo-Espino sa 2020 (135)	Espanha	N= 60 Média de idade entre 54.6 (33,70) e 56 (40, 62) anos KL grau II-IV OA	CEM-MO autólogas (100 × 10 ⁶ células) + PRP N=30	PRP N=30	Eventos adversos Eventos adversos graves EVA WOMAC ADM Avaliação radiográfica a WORMS	Até o máximo de 12 meses	Clínica Universidad de Navarra FEDER Funds Spanish Ministry of Health Protocolo registrado (NCT02365142)
14	Lee 2019 (128)	Coréia do Sul	N= 24 Média de idade entre 62.2± 6.5 e 63.2± 4.2 anos KL grau II-IV OA	CEM-AD autólogas (1 × 10 ⁸ células) N=12	Placebo N=12	Eventos adversos Eventos adversos graves EVA WOMAC KOOS Avaliação radiográfica a Avaliação de RM	Até o máximo de 6 meses	R-Bio Co., Ltd. Protocolo registrado (NCT02658344)
15	Lim 2021 (117)	Coréia do Sul	n= 114 Média de idade de 55.9 anos ICRS grau 4 Lesão de cartilagem de 2-9 cm ²	CEM-CU (7.x10 ⁶ células por 1.5 mL) + VS N=43	MFX N=43	Grau ICRS Avaliação histológica EVA WOMAC IKDC Eventos adversos Eventos adversos graves	Até o máximo de 5 anos	Medipost Co Ltd. Protocolo registrado (NCT01041001, NCT01626677)

16	Lu 2020 (120)	China	N= 53 Média de idade entre 55.03 (9.19) e 59.64 (5.97) (p=0.0375) anos KL grau I-III OA	CEM-AD autólogas (5.0×10^7 células) N=26	VS N=26	Eventos adversos Eventos adversos graves EVA WOMAC SF-36 Avaliação de RM	Até o máximo de 12 meses	Cellular Biomedicine Group Ltd. Protocolo registrado (NCT02162693)
17	Matas 2019 (141)	Chile	N= 26 Média de idade entre 54.8±4; 556.1±6.8; 56.7±4.1; (p=0.7) anos KL grau I-III OA	GrupoA: CEM-CU (2 doses de 20×10^6 células) GrupoB: CEM-CU (1 dose de 20×10^6 células) N=8	Grupo C: VS N=9	Eventos adversos Eventos adversos graves EVA WOMAC SF-36 OMERAC T/OARSI WORMS	Até o máximo de 12 meses	Cells for cells Protocolo registrado (NCT02580695)
18	Sadat- Ali 2021 (133)	Arabi a Saudi ta	N= 60 Média de idade entre 45 e 70 OA KL grau II-III	CEM-MO alogênicas (5×10^6 células) N=30	VS N=30	Eventos adversos Eventos adversos graves EVA MKSSSF QOL Avaliação de RM	Até o máximo de 24 meses	Nenhum apoio financeiro mencionado Protocolo não relatado
19	Shadm anfar 2018 (123)	Irã	N= 30 Média de idade de 48.9 ± 1.7 anos OA KL grau II-III	CEM-MO autólogas (40×10^6 células) N=15	Placebo N=15	Eventos adversos Eventos adversos graves EVA WOMAC Avaliação de RM	Até o máximo de 12 meses	Royan Institute Protocolo registrado (NCT01873625)
20	Soltani 2019 (124)	Irã	N= 20 Média de idade entre 35 e 75 anos OA KL grau II-IV	CEM-PL ($0.5-0.6 \times 10^8$ células) N=10	Placebo N=10	Eventos adversos Eventos adversos graves EVA KOOS ADM Avaliação de RM	Até o máximo de 24 semanas	National Institute or Medical Research Development (NIMAD) Protocolo registrado (RCT201510182 3298N)
21	Vega 2015 (137)	Espa nha	N= 30 Média de idade de 57 ± 9 anos OA KL grau II-IV	CEM-MO alogênicas (40×10^6 células) N=15	VS N=15	Eventos adversos Eventos adversos graves EVA WOMAC Lequesne Avaliação de RM por mapa T2	Até o máximo de 1 ano	Red de Terapia Celular Protocolo registrado (NCT01586312)

22	Wakita ni 2002 (127)	Japão	N= 24 Média de idade de 63 (49-70) anos OA medial Ahlback grau I-II	CEM-MO autólogas (1×10^7 células) + HTO N=12	HTO N=12	HSSKRS Avaliação artroscópica (Outerbridge) Avaliação histológica	Até o máximo de 16 meses	Japan Orthopaedics e Traumatology Foundation Protocolo não relatado
23	Wang 2016 (121)	China	n= 36 Média de idade de 54.28 anos no grupo intervenção e 52.37 anos no controle OA moderada ou severa	CEM-CU (3×10^7 células, 2 infiltrações) N=18	VS N=18	SF-36 Lysholm WOMAC Eventos adversos	Até o máximo de 6 meses	Nenhum apoio financeiro mencionado Protocolo não relatado
24	Wong 2013 (132)	Singapura	N= 56 Média de idade de 51 anos OA com genu varum	CEM-MO autólogas ($1.46 \pm 0.29 \times 10^7$) + VS+MFX + N=28	VS+MFX+OT A N=28	IKDC Tegner Lysholm MOCART Eventos adversos graves	Até o máximo de 2 anos	Nenhum apoio financeiro mencionado Protocolo não relatado
25	Zhao 2019 (118)	China	N= 18 Média de idade entre 52.05 ± 11.64 , 59.58 ± 10.24 , 52.69 ± 8.72 , $p=0.41$ OA KL grau II-III	Grupo A: CEM-AD alogênicas (5.0×10^7 células) Grupo B: CEM-AD alogênicas 1.0×10^7 células) Grupo C: CEM-AD alogênicas 2.0×10^7 células) N=6	Comparação entre diferentes dosagens	EVA WOMAC SF-36 Avaliação de RM WORMS	Até o máximo de 48 semanas	Cellular Biomedicine Group, National Key Research e Development Program of China e National Natural Science Foundation of China Protocolo registrado (NCT02641860.)

Fonte: arquivo do próprio autor.

5.2.3.2. Osteoartrite

5.2.3.2.1. Fontes autólogas

Nove estudos com CEM autólogas derivadas da medula óssea (CEM-MO): Bastos *et al.* (2020) (138) aplicaram uma dose de CEM-MO autóloga de 40×10^6 células ou CEM-MO associada ao PRP. Emadedin *et al.* (2018) (122) utilizaram 40×10^6 CEM-MO. Ho *et al.* (2022) (129) utilizaram CEM-MO autóloga na dose de 40×10^6 células. Lamo-Espinosa *et al.* (2016) (136) realizaram uma injeção de CEM-MO autóloga (doses 100×10^6 ou 10×10^6 células) + VS. Lamo-Espinosa *et al.* (2020) (135) utilizaram 100×10^6 CEM-MO. A intervenção de Sadat-Ali *et al.* (2021) (133) compreendeu uma dose autóloga de CEM-MO de 5×10^6 . Shadmanfar *et al.* (2018) (123) empregaram 40×10^6 células. Wakitani *et al.* (2002) (127) utilizaram uma dose de 10×10^6 células associadas à osteotomia tibial alta. O estudo de Wong *et al.* (2013) (132) utilizou $14,6 \pm 2,9 \times 10^6$ CEM-MO autólogas associadas a outros procedimentos.

Três estudos com CEM derivadas do tecido adiposo autólogas (CEM-AD): A intervenção de Freitag *et al.* (2019) (140) consistiu em grupos de uma e duas injeções de 100×10^6 CEM-AD. Lee *et al.* (2019) (128) utilizaram CEM-AD autóloga na dose de 100×10^6 . Lu *et al.* (2020) (120) empregaram CEM-AD autóloga na concentração de 50×10^6 células.

5.2.3.2.2. Fontes alogênicas

Três estudos com CEM-MO alogênicas: Gupta *et al.* (2016) (119) aplicaram CEM-MO alogênicas em quatro grupos com 5, 50, 75 ou 150×10^6 células. Gupta *et al.* (2022) (124) utilizaram CEM-MO alogênicas na dosagem de 25×10^6 células. O estudo de Vega *et al.* (2015) (137) empregou uma dose de 40×10^6 CEM-MO alogênicas.

Três estudos com CEM-AD alogênicas: Chen *et al.* (2021) (130) estudaram as dosagens de 64, 32 ou 16×10^6 células. Kuah *et al.* (2018) (139) empregaram CEM-AD alogênicas em 3,9 ou $6,7 \times 10^6$ células. A intervenção proposta por Zhao *et al.* (2019) (118) compreendeu três grupos de CEM-AD alogênicas em 50, 10 e 20×10^6 células.

Três estudos com CEM derivadas do sangue do cordão umbilical alogênico (CEM-CU): Fiolin *et al.* (2020) (131) utilizaram CEM-CU em 1×10^6 células com 2mL de ácido hialurônico. Matas *et al.* (2019) (141) estudaram grupos de uma ou duas doses de 20×10^6 CEM-CU. Wang *et al.* (2016) (121) aplicaram duas infiltrações de 30×10^6 CEM-CU.

Um estudo, de Khalifeh Soltani *et al.* (2019) (123), descreveu a utilização de CEM derivadas da placenta (CEM-PL) na concentração de $50-60 \times 10^6$ células.

5.2.4. Comparadores

Os comparadores mais comumente utilizados para tratamento de OA foram a viscosuplementação (VS) com ácido hialurônico, em 9 estudos (120,122,124,129,130,133,136,137,141) e o placebo, em 6 estudos (119,122-124,128, 139)

Também foram utilizados como comparadores os corticosteroides (138), tratamento conservador (131,140), VS + somatotropina (131), PRP (135), osteotomia tibial isolada (127), osteotomia com microfratura (132) e comparação entre diferentes doses (118).

5.2.5. Medidas de avaliação de desfechos

Vinte e três estudos incluídos na presente revisão relataram o desfecho da dor. 20 estudos (117-120,122-125,128-131,133-137,139-141) relataram dor através da escala visual analógica (EVA) (143), sendo este o método mais utilizado.

Todos os 25 estudos incluídos relataram pelo menos uma medida de avaliação de função física, sendo que a mais prevalente, em 18 estudos (117-123,125,128-131,135-137,139-141), foi o WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) (144), questionário multidimensional que aborda dor, função física e rigidez articular.

Dezenove estudos incluídos na revisão avaliaram a ocorrência de quaisquer eventos adversos graves (117,119,120,122-126,128-130,132,133,135-137,139-141).

Seis dos estudos incluídos relataram avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde, sendo em 5 (118,120,121,129, 131) através do SF-36 (145).

Dezenove estudos incluídos na revisão avaliaram a ocorrência de quaisquer eventos adversos (117,119-126,128-130,133,135-137,139-141).

Nenhum estudo incluído na presente revisão avaliou objetivamente a ocorrência de pacientes necessitando uma reintervenção.

5.3. Estudos excluídos

Foram excluídos seis estudos desta revisão após a leitura de seus textos completos na fase 2. Em todos os casos, o principal motivo foi uma incompatibilidade com os critérios de inclusão da revisão para o tipo intervenção, que não estava clara nos resumos.

Os estudos excluídos na fase 2 e seus motivos estão referenciados no APÊNDICE II: tabela de características dos estudos excluídos.

5.4. Estudos em andamento

Dentre os registros incluídos na fase 2, 90 deles correspondiam a registros de 80 estudos em andamento. Destes, 9 estão investigando o efeito da terapia

avançada com CEM em lesões de cartilagem e todos os demais estão avaliando pacientes com osteoartrite de joelho. 16 deles estão marcados como estudos concluídos e suas possíveis publicações serão alvos de revisões futuras.

Vinte e seis descreveram a intervenção com CEM derivadas do tecido adiposo; 25 com células do sangue do cordão umbilical e 17 como CEM da medula óssea.

Os estudos em andamento estão apresentados no APÊNDICE III: tabela de características dos estudos em andamento.

5.5. Avaliação de risco de viés

O resumo da avaliação do risco de viés (RdV) para todos os 25 estudos está apresentado na Figura 7: resumo do Risco de viés e na Figura 8: gráfico do risco de viés, com os julgamentos dos autores sobre cada item. As justificativas completas de cada julgamento estão disponíveis no APÊNDICE IV: tabela de suporte para julgamento de risco de viés.

Os domínios 3,4 e 5 foram avaliados no âmbito de cada desfecho (ou seja, cada um dos desfechos foi analisado separadamente, conforme seu caráter subjetivo ou objetivo, para a avaliação dos domínios relacionados ao cegamento). Os domínios 1,2,6,7 foram avaliados no âmbito do estudo como um todo.

Apenas um estudo (Gupta *et al.* (2016) (119)) foi considerado de ‘baixo risco’ de viés em todos os domínios. 10 estudos não apresentaram ‘alto risco’ em nenhum domínio (119-122,124, 128, 129, 131, 137, 141).

5.5.1. Alocação

5.5.1.1. Geração da sequência de alocação

Treze estudos foram julgados com baixo RdV, pois descreveram adequadamente os procedimentos imparciais de randomização (119,120,123,124,126,130,134-136,138-141).

Onze estudos foram julgados com risco incerto, pois o método usado para gerar a sequência aleatória não foi relatado ou porque não forneceram informações suficientes para permitir a avaliação (117,118,121,122,125,127-129,131,132,137).

Um estudo foi classificado como alto RdV (Sadat-Ali *et al.* (2021) (133)), pois o método descrito para randomização parecia inadequado.

5.5.1.2. Sigilo de alocação

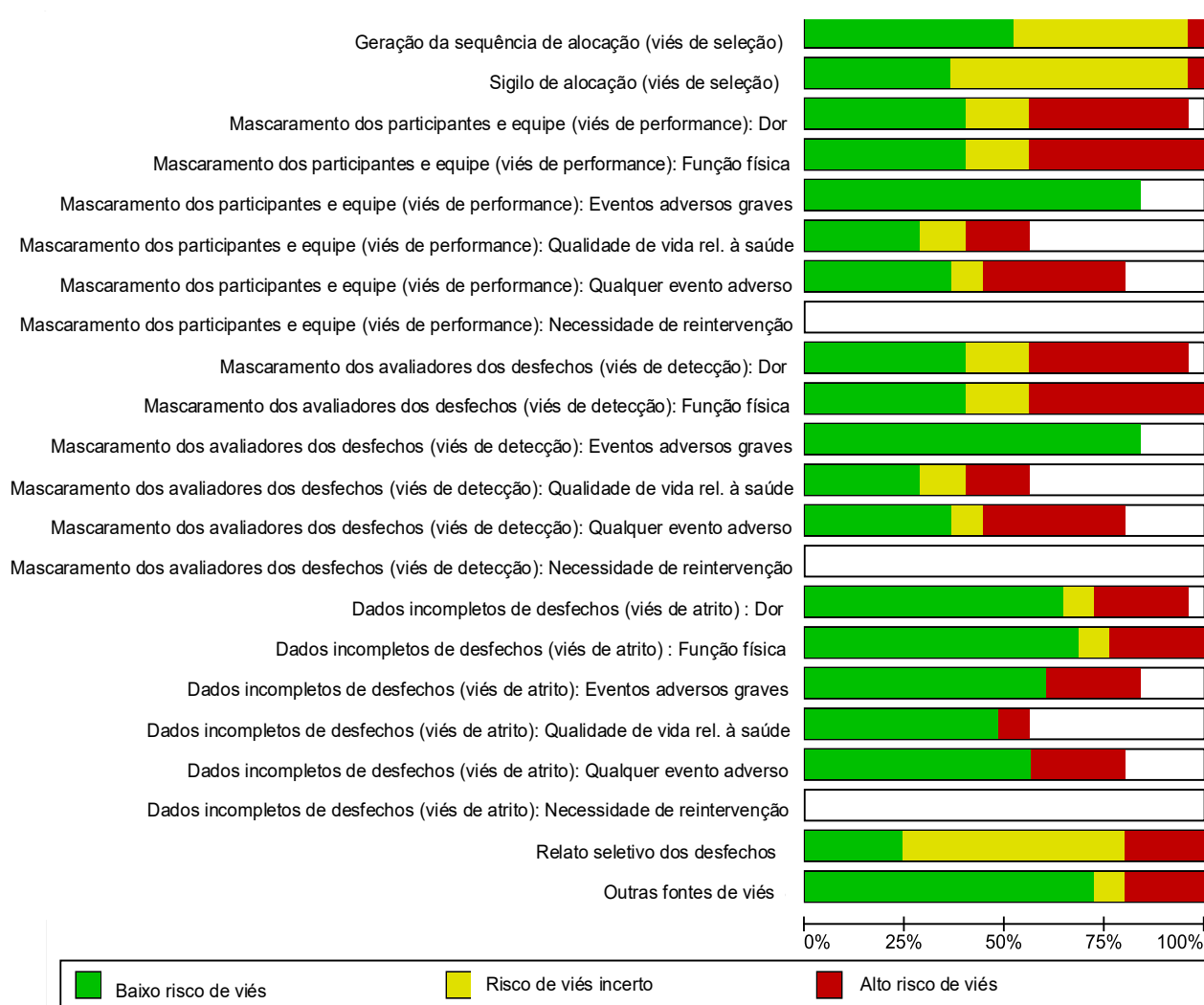
Nove estudos pontuaram baixo RdV (119,120,126,130,134-136,138, 139) pois a alocação foi realizada por pessoal independente ou software com descrição adequada dos procedimentos. 15 estudos apresentaram RdV incerto, pois o método usado para gerar a sequência aleatória não foi relatado (117,118,121-125,127-129,131,132,137,140,141). 1 estudo foi classificado como alto RdV (Sadat-Ali *et al.* (2021) (133)), pois o método descrito para sigilo da alocação parecia inadequado.

5.5.2. Cegamento

5.5.2.1. Viés de performance

Este domínio foi avaliado em relação a cada desfecho. A ocorrência de quaisquer eventos adversos graves e a necessidade de uma reintervenção foram considerados resultados objetivos e, portanto, provavelmente não influenciados pela falta de mascaramento dos participantes e da equipe. Todos os estudos que avaliaram a ocorrência de quaisquer eventos adversos graves foram considerados de baixo RdV, pois não identificamos motivo para questionamento. Nenhum estudo incluído na presente revisão relatou objetivamente a ocorrência de pacientes com necessidade de reintervenção.

Figura 5.2: Resumo do Risco de viés



Fonte: arquivo do próprio autor.

Para os demais desfechos, considerados subjetivos (dor, função física, quaisquer eventos adversos e qualidade de vida relacionada à saúde), 10 estudos foram classificados com baixo RdV em todos os desfechos (119,120,122-125,128,137,138,141).

Quatro foram classificados como 'incerto' RdV, pois o método usado para cegar os participantes e o pessoal não foi relatado ou não foi detalhado o suficiente (118,121,131,139).

Onze estudos foram julgados como alto RdV, pois o cegamento dos participantes e da equipe não foi realizado e os resultados subjetivos provavelmente serão influenciados pela falta de mascaramento (117,126,127,129,130,132-136,140).

5.5.2.2. Viés de detecção

Assim como mencionado acima, este domínio foi avaliado em relação a cada desfecho. Quaisquer eventos adversos graves e a necessidade de reintervenção foram considerados desfechos objetivos, provavelmente não influenciados pela falta de mascaramento. Todos os estudos que avaliaram eventos adversos graves foram considerados de baixo RdV.

Os demais desfechos foram considerados subjetivos. 10 estudos foram classificados como baixo RdV para todos os desfechos que cada um desses estudos relatou, uma vez que o método de cegamento da avaliação dos resultados pareceu ser adequado (119,120,122-125,128,137,138,141). 4 foram classificados como 'incerto' RdV, pois não detalharam os métodos usados (118,121,131,139).

Onze estudos foram classificados como alto RdV, pois não realizaram o cegamento (117,126,127,129,130,132-136,140).

5.5.3. Viés de atrito/ perda de seguimento

Este domínio foi avaliado em nível de cada desfecho. 16 estudos foram julgados como baixo RdV em todos os resultados que cada um desses estudos relatou devido a não terem tido perdas de dados de resultados ou a baixa taxa de perdas (<10% e proporcional entre os grupos) (118-122,124,125,128,129,132-134,137,139-141).

Dois estudos pontuaram como risco incerto, pois não ficou claro quantos pacientes completaram o tratamento e foram avaliados (127,131). 6 estudos pontuaram com alto RdV por reportarem alto índice de perdas ou perda desproporcional entre grupos (117,123,126,130,135,136).

5.5.4. Relatos seletivos

Seis estudos, com protocolo registrado prospectivamente e descrição de todos os resultados, foram julgados como baixo RdV (119,122,129,137,139,141). 14 estudos pontuaram risco incerto, devido à falta de registro de protocolo disponível (121,126,127,131-134,138) ou protocolo registrado retrospectivamente (117,120,123,124,128,136). 5 estudos apresentaram alto RdV, pois alguns desfechos especificados previamente em protocolo não foram avaliados (118,125,130,135,140).

5.5.5. Outras fontes de viés

5 estudos apresentaram alto RdV. Freitag *et al.* (2019) (140), devido ao desequilíbrio entre os grupos de base para o índice de massa corporal (IMC); Hashimoto *et al.* (2019) (126), devido a desbalanço dos grupos em relação à peso, IMC, qualidade de vida e tamanho do defeito; Kuah *et al.* (2018) (139), porque a administração da intervenção na coorte 1 e na coorte 2 não foi concomitante, o que impossibilitaria a análise combinada desses grupos. Além disso, o grupo placebo teve maior proporção de mulheres (75%) em comparação aos grupos de intervenção (intervenção A 25% e B 37,5%); Sadat-Ali *et al.* (2021) (133), devido ao desequilíbrio de gênero entre os grupos; e Wong *et al.* (2013) (132), devido ao desequilíbrio entre os braços de tratamento em relação à idade e às pontuações iniciais. 2 estudos ficaram como RdV incerto devido à ausência de relatório completo do estudo até o momento: Fiolin *et al.* (2020) (131) e Gupta *et al.* (2022) (125). Os 18 estudos restantes foram considerados de baixo risco para outras fontes de viés.

5.6. Efeitos das intervenções

Os estudos foram organizados conforme a condição clínica avaliada, distinguindo-se entre osteoartrite do joelho e lesões condrais focais.

Para cada condição, os estudos foram agrupados de acordo com o comparador utilizado. Desta forma, foi possível realizar a metanálise dos estudos que avaliaram a terapia celular para tratamento da OA em comparação com placebo separadamente daqueles que compararam com viscosuplementação.

Estudos que avaliaram CEM combinadas com outras técnicas foram considerados para metanálise apenas se a mesma técnica também fosse administrada no grupo controle, o que nos permitiu investigar isoladamente o efeito adicional da terapia avançada com CEM.

5.6.1. Condição 1: osteoartrite do joelho

5.6.1.1. Comparação 1: terapia celular avançada com CEM em comparação com placebo

Essa comparação foi avaliada por oito ECR: Emadedin *et al.* (2018) (122), Gupta *et al.* (2022) (125), Kuah *et al.* (2018) (139) Lamo-Espinosa *et al.* (2016) (136), Lamo-Espinosa *et al.* (2020) (135), Lee *et al.* (2019) (128), Shadmanfar *et al.* (2018) (123) e Soltani *et al.* (2019) (124).

Em Gupta *et al.* (2022) (125) e Lamo-Espinosa *et al.* (2016) (136) ambos os grupos (intervenção e controle) receberam viscosuplementação, o que permitiu isolar o efeito específico da CEM, o que justifica a avaliação destes estudos em conjunto com os demais desta seção (87). Situação semelhante ocorreu com Lamo-Espinosa *et al.* (2020) (135), que aplicou PRP em ambos os braços do estudo. Lamo-Espinosa *et al.* (2016) (136) relatou dois grupos de intervenção diferentes (dose alta e dose baixa) com dados tratados separadamente.

Seguindo as diretrizes do *Cochrane Handbook* (89), para evitar atribuição excessiva de peso a um único grupo, quando os estudos relataram dois ou mais subgrupos de intervenção ou de controle, eles tiveram o grupo compartilhado dividido em dois ou mais grupos independentes, com tamanho amostral menor.

Dessa forma, foram incluídos para análise como dados razoavelmente independentes, por meio do software *Review Manager* (87,115).

5.6.1.1.1. Desfechos primários

5.6.1.1.1.1. Dor (Figura 5.4: Gráficos de floresta da comparação 1- terapia com CEM versus placebo: desfecho 'Dor').

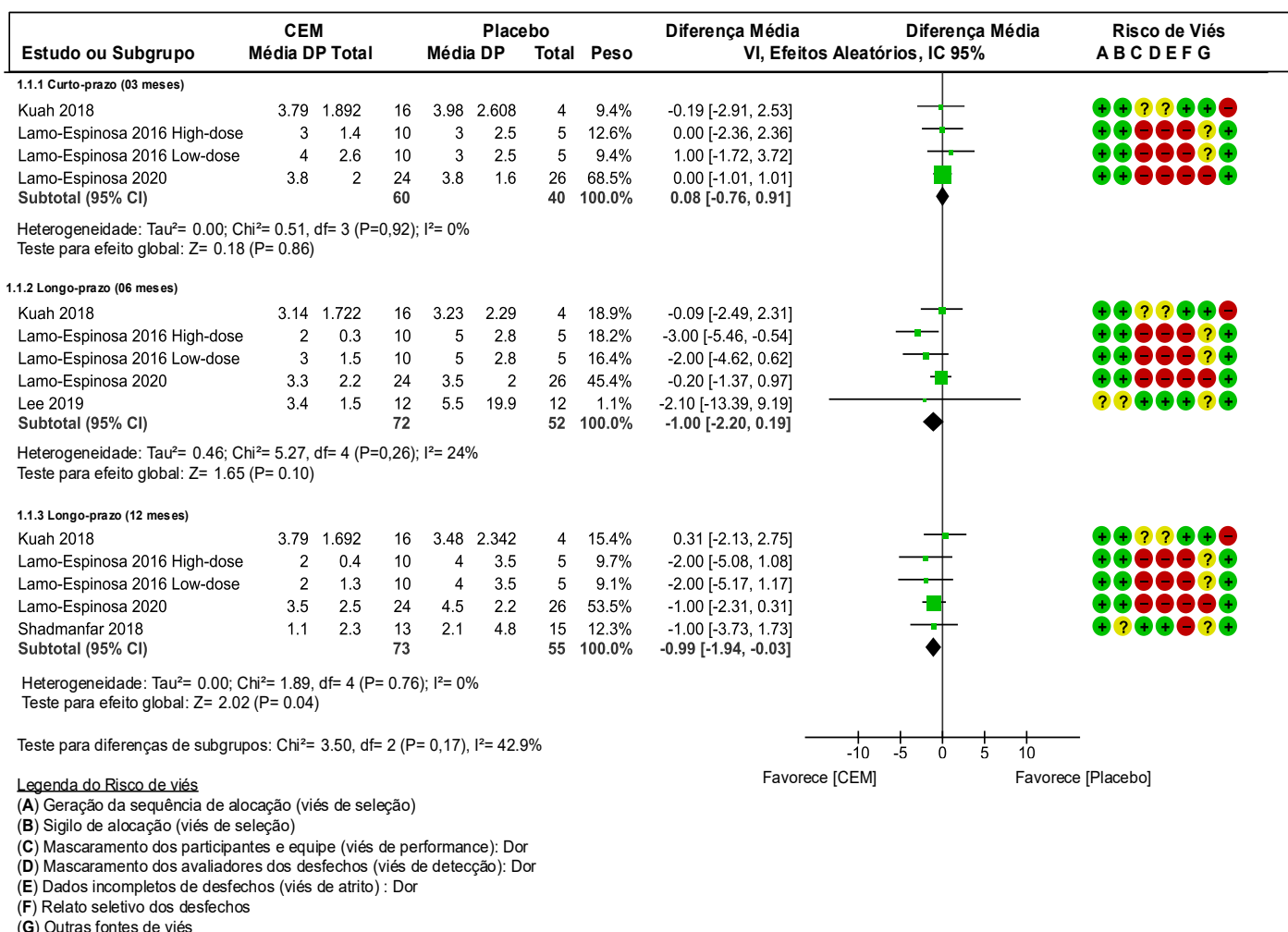
Esse desfecho foi avaliado pela escala visual analógica de dor (EVA) em sete ECRs, porém, apenas cinco apresentaram dados quantitativos adequados para incluir na análise combinada (123,128,135,136,139). Outras medidas de avaliação desse desfecho relatadas pelos estudos incluídos não foram reportadas uniformemente em um número suficiente de estudos para que fosse feita uma análise agrupada.

No curto prazo (período de 3 meses), os resultados agrupados não determinaram qualquer associação com menor escore de dor: DM 0,08 (IC 95% - 0,76 a 0,91).

No período de 6 meses, os resultados agrupados não determinaram qualquer associação com menor escore de dor, embora a EVA fique ligeiramente inferior no grupo CEM: DM -1,00 (IC 95% -2,20 a 0,19).

No prazo mais longo disponível (período de 12 meses), os resultados agrupados mostraram que as CEM estavam associadas a pontuações mais baixas da EVA de dor: DM -0,99 (IC 95% -1,94 a -0,03).

Figura 5.4: Gráficos de floresta da comparação 1- terapia com CEM versus placebo: desfecho ‘Dor’.



Fonte: arquivo do próprio autor.

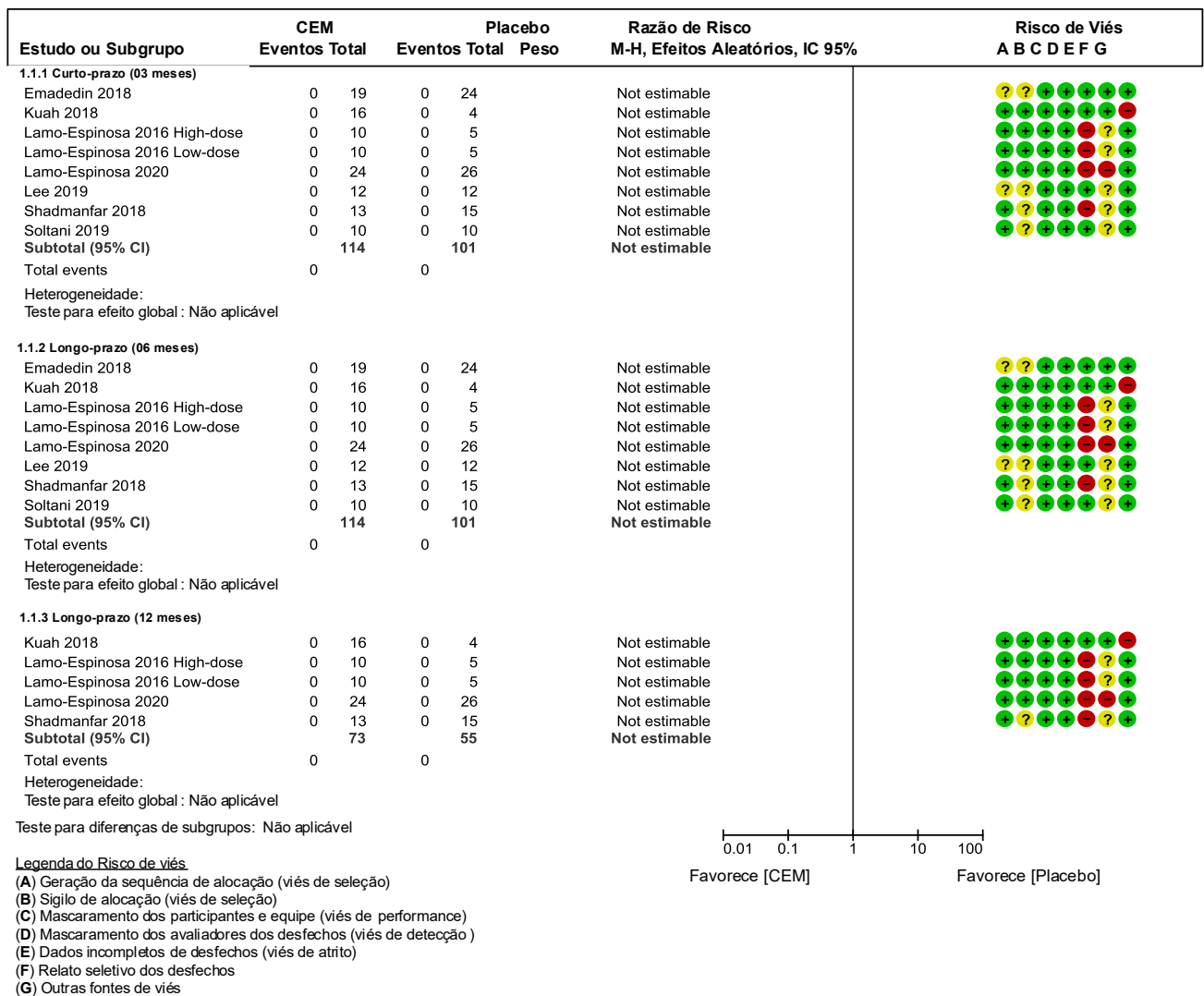
5.6.1.1.1.2. Função física (Figura 5.5: Gráficos de floresta da comparação 1- terapia com CEM versus placebo: desfecho ‘Função’)

Esse desfecho foi avaliado através do índice WOMAC por sete ECR, porém apenas seis forneceram dados quantitativos agrupáveis (123,125,128,135,136,139). Outras medidas de avaliação desse desfecho relatadas pelos estudos incluídos não foram reportadas uniformemente em um número suficiente de estudos para que fosse feita uma análise agrupada.

5.6.1.1.1.3. Eventos adversos graves. (Figura 11: Gráficos de floresta da comparação 1- terapia com CEM versus placebo: desfecho ‘Eventos adversos graves’)

Este resultado foi relatado por sete ECRs (122-124,128,135,136,139), com nenhum (zero) eventos adversos graves em ambos os grupos até o prazo mais longo avaliado (12 meses), impossibilitando a metanálise.

Figura 5.6: Gráficos de floresta da comparação 1- terapia com CEM versus placebo: desfecho ‘Eventos adversos graves’



Fonte: arquivo do próprio autor.

5.6.1.1.2. Desfechos secundários

5.6.1.1.2.1. Qualquer Evento Adverso (Figura 12: Gráficos de floresta da comparação 1- terapia com CEM versus placebo: desfecho 'Qualquer evento adverso')

Esse desfecho foi relatado por seis ECRs (123,124,128,135,136,139).

No curto prazo (período de 3 meses), os resultados agrupados não mostraram diferenças em relação a quaisquer eventos adversos: RR 2,57 (IC 95% 0,73 a 9,03).

No período de 6 meses, os resultados agrupados não mostraram diferenças em relação a quaisquer eventos adversos: RR 1,46 (IC 95% 0,83 a 2,56).

No prazo mais longo disponível (período de 12 meses), os resultados agrupados não mostraram diferenças em relação a quaisquer eventos adversos: RR 1,20 (IC 95% 0,81 a 1,79).

5.6.1.1.2.2. Qualidade de vida relacionada à saúde e necessidade de reintervenção.

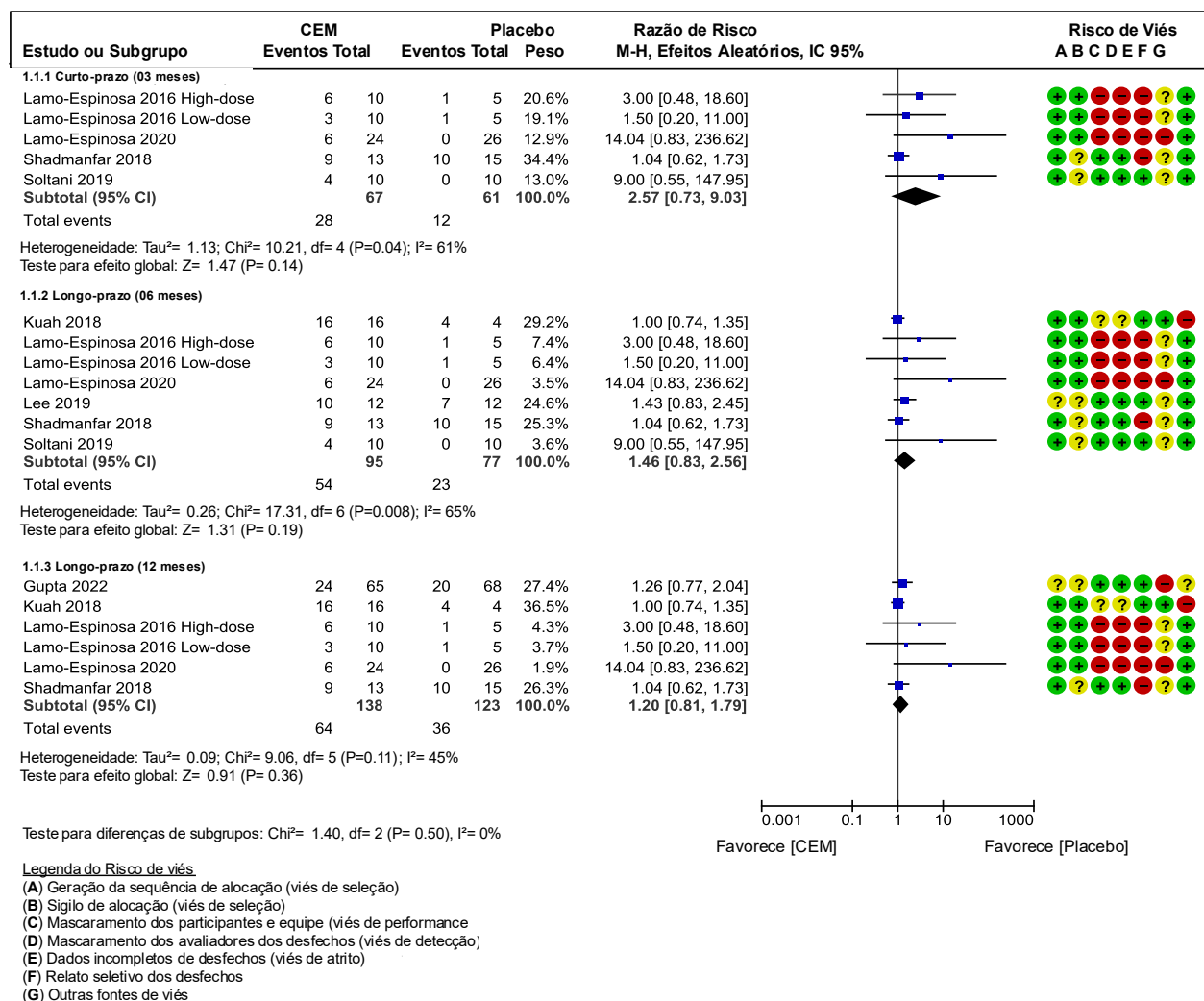
Nenhum estudo desta análise relatou objetivamente esses desfechos.

5.6.1.2. Comparação 2: terapia celular avançada com CEM em comparação com a viscosuplementação (VS)

Essa comparação foi avaliada por sete ECR: Chen *et al.* (2021) (130), Ho *et al.* (2022) (129), Lu *et al.* (2020) (120), Matas *et al.* (2019) (141), Sadat-Ali *et al.* (2021) (133), Vega *et al.* (2015) (137) and Wang *et al.* (2016) (121).

Matas *et al.* (2019) (141) avaliou dois grupos de intervenção (uma ou duas doses de CEM), tratados como comparações independentes devido à ausência de sobreposição de participantes e à homogeneidade metodológica.

Figura 5.7: Gráficos de floresta da comparação 1- terapia com CEM versus placebo: desfecho ‘Qualquer evento adverso’



Fonte: arquivo do próprio autor.

5.6.1.2.1. Desfechos primários

5.6.1.2.1.1. Dor. (Figura 13: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho ‘Dor’)

Esse desfecho foi reportado em seis ECRs (120,129,130,133,137,141) através da avaliação da EVA. Para este desfecho em específico, Lu *et al.* (2020) (120) reportou cada joelho como uma unidade de análise única para os grupos

intervenção e controle, sem sobreposição de dados entre os grupos, configurando dois grupos independentes em seu estudo, e assim foi analisado.

Outras medidas de avaliação desse desfecho relatadas pelos estudos incluídos não foram reportadas uniformemente em um número suficiente de estudos para que fosse feita uma análise agrupada.

No curto prazo (período de 3 meses), os resultados agrupados mostraram que a terapia celular com CEM foi associada a resultados da EVA mais baixos: DM -2,42 (IC 95% -3,81 a -1,02).

No período de 6 meses, os resultados agrupados mostraram que a terapia celular com CEM estava associada a pontuações EVA mais baixos: DM -1,58 (IC 95% -2,10 a -1,05).

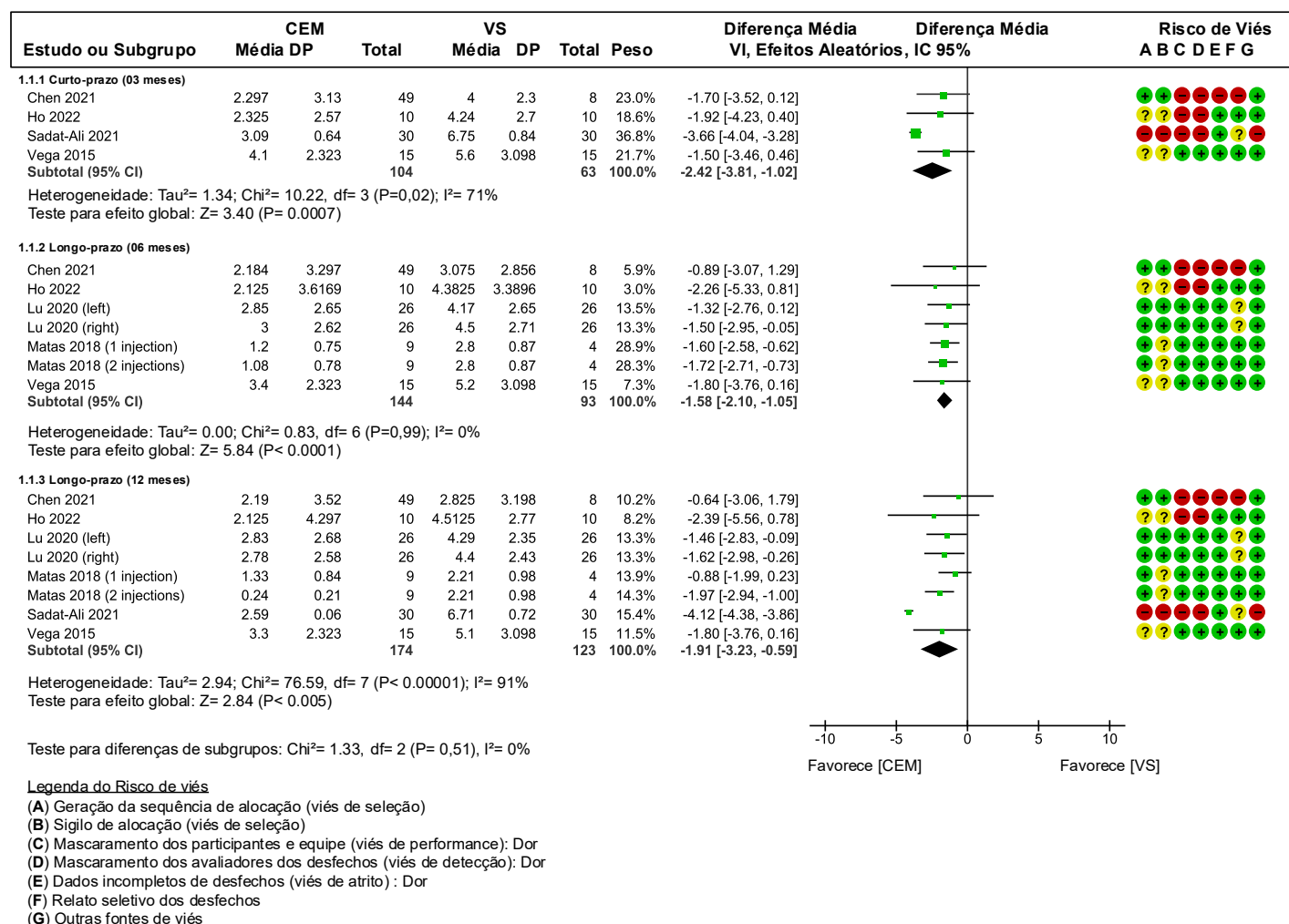
No prazo mais longo disponível (período de 12 meses), os resultados agrupados mostraram que a terapia celular com CEM estava associada a pontuações da EVA mais baixas: DM -1,91 (IC 95% -3,23 a -0,59).

Considerando a mínima diferença clinicamente importante (MDCI) da EVA variando de 1,1 a 2/10 pontos (143,146-148), esses resultados são consistentes com uma melhora perceptível na dor no joelho com a terapia avançada com CEM.

5.6.1.2.1.2. Função física. (Figura 14: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho 'Função')

Este resultado foi avaliado utilizando o índice WOMAC global por seis ECRs (120, 121,129,130,137,141). Outras medidas de avaliação desse desfecho relatadas pelos estudos incluídos não foram reportadas uniformemente em um número suficiente de estudos para que fosse feita uma análise agrupada.

Figura 5.8: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho ‘Dor’



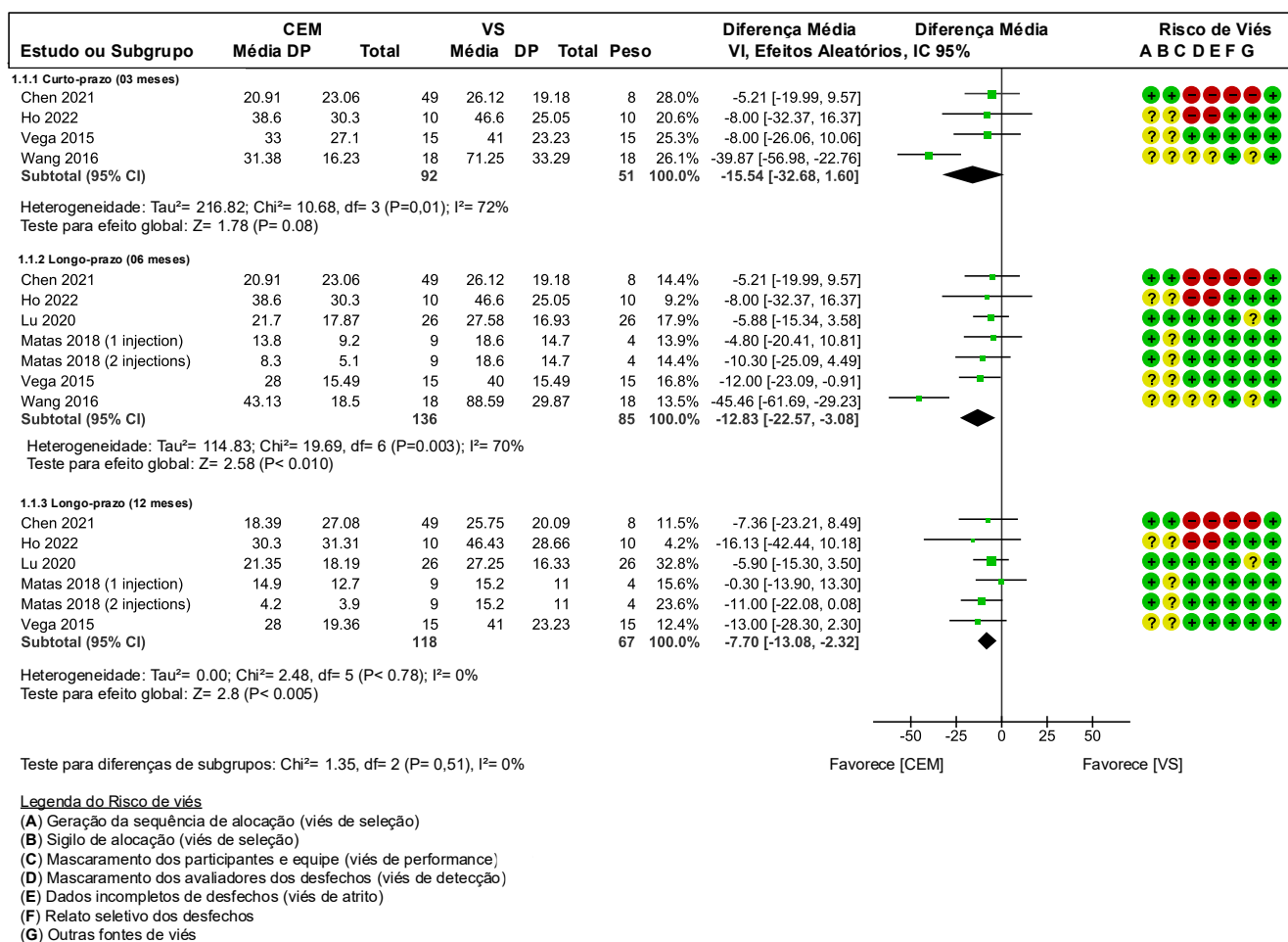
Fonte: arquivo do próprio autor.

No curto prazo (período de 3 meses), os resultados agrupados não mostraram diferença em relação à pontuação WOMAC: MD -15,54 (IC 95% -32,68 a 1,6).

No período de 6 meses, os resultados mostraram que a terapia com CEM estava associada a pontuações WOMAC ligeiramente mais baixas: MD -12,83, IC 95% -22,57 a -3,08; 221 participantes; 6 estudos; Qui²= 19,69; I² = 70%

No prazo mais longo disponível (período de 12 meses), os resultados agrupados mostraram que a terapia com CEM foi associada a pontuações WOMAC mais baixas: DM -7,70 (IC 95% -13,08 a -2,32).

Figura 5.9: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho ‘Função’



Fonte: arquivo do próprio autor.

5.6.1.2.1.3. Eventos adversos graves. (Figura 15: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho ‘Eventos adversos graves’)

Este resultado foi avaliado por seis ECRs (120,129,130,133,137,141).

No curto prazo (período de 3 meses), os resultados agrupados não mostraram diferenças em relação a eventos adversos graves: RR 0,43 (IC 95% 0,05 a 3,91).

5.6.1.2.2.1. Qualquer Evento Adverso (Figura 16: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho ‘Qualquer evento adverso’)

Este resultado foi avaliado por cinco ECRs (120,129,130,133,137).

No curto prazo (período de 3 meses), os resultados não mostraram diferença em relação a quaisquer eventos adversos: RR 1,25 (IC 95% 0,91 a 1,71)

No longo prazo (período de 6 meses), os resultados agrupados não mostraram diferenças em relação a quaisquer eventos adversos: RR 1,17 (IC 95% 0,82 a 1,66).

No prazo mais longo disponível (período de 12 meses), os resultados agrupados não mostraram diferenças em relação a quaisquer eventos adversos: RR 0,85, 95% (IC 0,48 a 1,49).

5.6.1.2.2.2. Qualidade de vida relacionada à saúde

Esse desfecho foi avaliado pelo SF-36 por dois ECRs (120,121), mas em momentos diferentes, impossibilitando a metanálise do mesmo. Outras medidas de avaliação desse desfecho relatadas pelos estudos incluídos também não foram reportadas uniformemente em um número suficiente de estudos para que fosse feita uma análise agrupada.

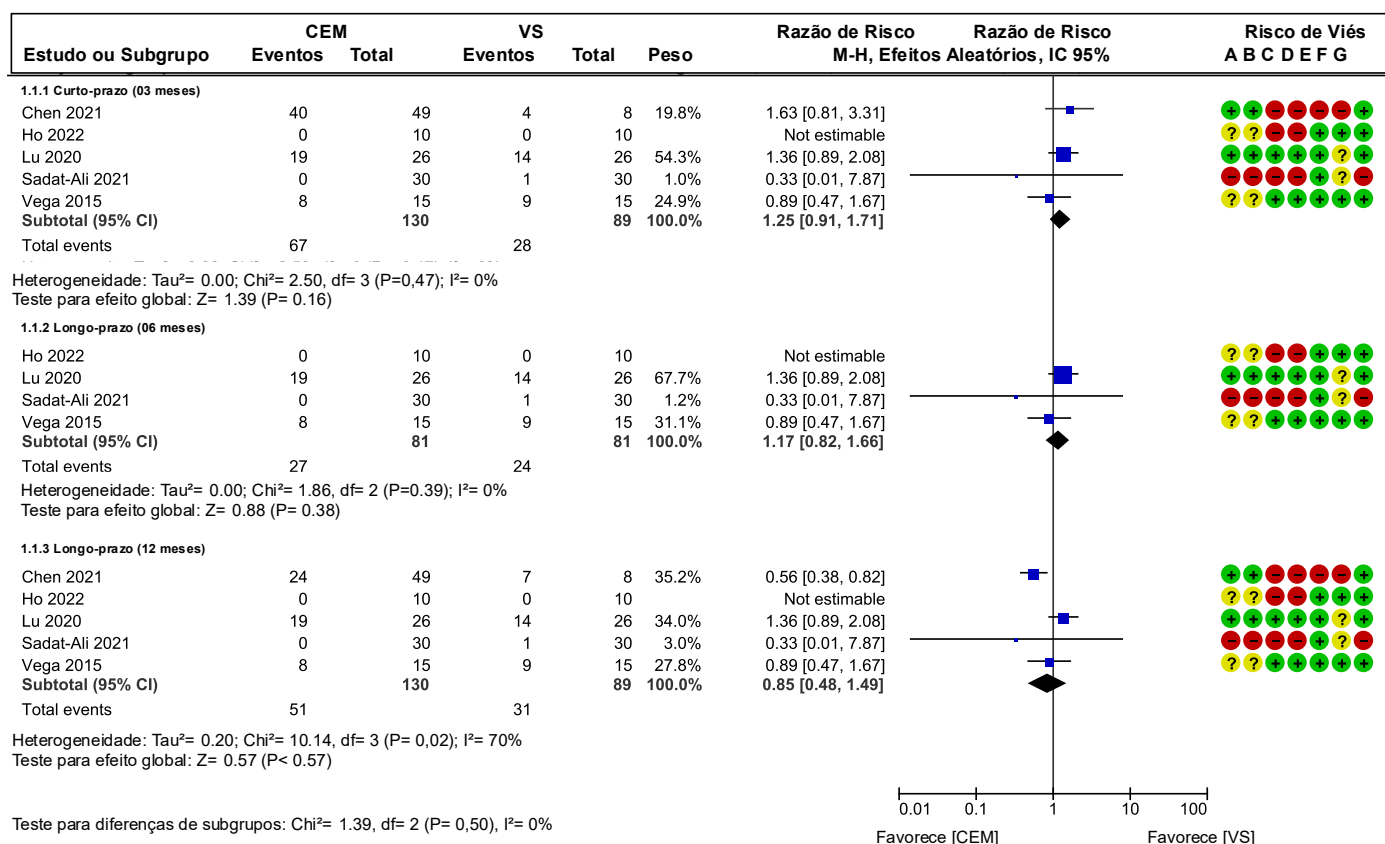
5.6.1.2.2.3. Necessidade de reintervenção

Nenhum estudo relatou objetivamente esse desfecho.

5.6.1.3. Estudos de osteoartrite não incluídos nas metanálises

Outros nove estudos incluídos na revisão também avaliaram a terapia celular avançada em pacientes com osteoartrite de joelho, mas apresentaram diversidades metodológicas relevantes que impossibilitaram o agrupamento dos resultados em metanálises. Diante dessa heterogeneidade metodológica, esses estudos foram analisados apenas de forma descritiva e qualitativa.

Figura 5.11: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho ‘Qualquer evento adverso’



Legenda do Risco de viés

- (A) Geração da sequência de alocação (viés de seleção)
- (B) Sigilo de alocação (viés de seleção)
- (C) Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance)
- (D) Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)
- (E) Dados incompletos de desfechos (viés de atrito)
- (F) Relato seletivo dos desfechos
- (G) Outras fontes de viés

Fonte: arquivo do próprio autor.

Bastos *et al.* (2020) (138) investigaram 47 pacientes com osteoartrite de joelho graus I a IV, divididos em três grupos: injeção de CEM-MO autólogas (40×10⁶ células), CEM-MO associadas a PRP, ou grupo controle com corticosteroides. Após 6 e 12 meses, os grupos tratados com CEM demonstraram melhora significativa nos escores KOOS em comparação ao grupo tratado com corticosteroides (p<0,001). Também foi observada melhora na amplitude de movimento (ADM) nos grupos com CEM-MO. Não foram relatados eventos adversos graves nos grupos tratados com células. Este estudo não pontuou em nenhum domínio como ‘alto risco’ de viés. Ele não menciona registro prospectivo nem financiamento.

Fiolin *et al.* (2020) (131) realizaram um estudo prospectivo com 15 pacientes com OA de joelho graus I e II, divididos em três grupos de intervenção. O Grupo A recebeu injeção intra-articular de CEM-CU (células derivadas de cordão umbilical) na dose de 1×10^6 células associadas à viscosuplementação; o Grupo B recebeu VS associada à somatotropina; e o Grupo C foi submetido a tratamento conservador.

Após 12 meses, foi observada melhora geral em todos os grupos, com aumento significativo do escore IKDC (69,4; 79,3; e 75,9 para os grupos A, B e C, respectivamente; $p=0,005$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nas avaliações pela EVA e WOMAC. Não foram relatados eventos adversos graves. Este estudo pontuou como risco de viés incerto em todos os domínios, uma vez que o registro encontrado foi a publicação de um resumo de congresso. Ele não menciona registro prospectivo nem financiamento.

Freitag *et al.* (2019) (140) realizaram um ECR com 30 pacientes com osteoartrite de joelho graus II e III, divididos em três grupos: uma injeção de CEM-AD autólogas (100×10^6 células), duas injeções de CEM-AD (100×10^6 células no início e aos 6 meses) ou tratamento conservador. Após 12 meses, ambos os grupos tratados com CEM-AD apresentaram melhora significativa na dor medida pela NPRS, com redução da média de 6,7 para 2,6 (grupo de uma injeção) e de 6,5 para 2,3 (grupo de duas injeções). O escore WOMAC, expresso como percentual inverso, aumentou de 59,6% para 84% no grupo de uma injeção e de 54,4% para 87,3% no grupo de duas injeções. Houve também melhora significativa em todos os subescores do KOOS em comparação ao grupo controle. Não foram observados eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Este estudo apresentou relato seletivo de desfecho e alto risco de viés de mascaramento, por não apresentar cegamento dos participantes.

Gupta *et al.* (2016) (119) conduziram um ECR com 60 pacientes com osteoartrite de joelho graus II e III, divididos em grupos que receberam diferentes doses de CEM-MO alogênicas combinadas à viscosuplementação (25, 50, 75 ou 150×10^6 células), além de grupos controle com placebo. Após 12 meses, o grupo tratado com 25×10^6 células apresentou a maior redução na dor avaliada pela EVA

(queda média de 67,4%, com VAS reduzido em $40,3 \pm 17,3$ mm), enquanto os grupos de 50×10^6 células e placebo apresentaram reduções menores ($30,3 \pm 31,0$ mm e $21,3 \pm 28,3$ mm, respectivamente). Embora a melhora tenha sido clinicamente relevante no grupo de 25×10^6 , as diferenças entre grupos não atingiram significância estatística. De forma semelhante, o escore WOMAC apresentou redução média de 64,8% no grupo de 25×10^6 , superior às reduções observadas nos demais grupos, mas também sem diferença estatística significativa. Em relação à segurança, a maioria dos eventos adversos foi leve ou moderada, com um evento adverso grave relacionado ao produto no grupo de 150×10^6 (sinovite com necessidade de observação hospitalar). Este estudo foi registrado prospectivamente, seguindo o que foi proposto, e pontuou como baixo risco de viés em todos os domínios, com metodologia e relato exemplares.

Lee *et al.* (2019) (128) conduziram um ECR envolvendo 24 pacientes com OA de joelho graus II a IV, tratados com uma única injeção intra-articular de CEM-AD autólogas (1×10^8 células) ou placebo. Após 6 meses de acompanhamento, o grupo tratado com CEM-AD apresentou redução significativa da dor avaliada pela EVA, com diminuição da média de $6,8 \pm 0,6$ para $3,4 \pm 1,5$ ($p < 0,001$), enquanto o grupo controle não apresentou mudança significativa. O escore WOMAC reduziu 55% no grupo CEM-AD ($p < 0,001$), com melhora significativa também em todos os domínios do KOOS. A avaliação por ressonância magnética não demonstrou melhora significativa no defeito de cartilagem no grupo CEM-AD, enquanto o grupo controle apresentou progressão do defeito. Eventos adversos foram mais frequentes no grupo intervenção (83% versus 58%), porém foram todos leves ou moderados e se resolveram sem complicações. Não foram registrados eventos adversos graves. Este estudo não pontuou em nenhum domínio como 'alto risco' de viés, apresentando registro prospectivo do protocolo, seguido conforme proposto, além de mascaramento adequado. Houve menção de financiamento pela R-Bio Co., Ltd.

Matas *et al.* (2019) (141) realizaram um ECR envolvendo 26 pacientes com osteoartrite de joelho graus I a III, divididos em três grupos: duas doses de CEM-CU (20×10^6 células cada), uma dose única de CEM-CU ou VS (grupo controle). Aos 12 meses, o grupo tratado com duas doses de CEM-CU (MSC-2) apresentou melhora

significativa da dor e função em comparação ao grupo controle. O escore WOMAC (subescala de dor) foi de $1,1 \pm 1,3$ no grupo com 2 doses versus $4,3 \pm 3,5$ no grupo controle ($p=0,04$), enquanto o WOMAC total foi de $4,2 \pm 3,9$ no grupo '2 doses' contra $15,2 \pm 11$ no controle ($p=0,05$). A dor avaliada pela EVA também foi significativamente menor no grupo '2 doses' ($2,4 \pm 2,1$) em comparação ao controle ($22,1 \pm 9,8$; $p=0,03$). A análise longitudinal mostrou melhora sustentada de dor e função apenas nos grupos tratados com CEM-CU, enquanto o grupo de viscosuplementação perdeu parte da eficácia após 6 meses. Pelo critério OMERACT-OARSI, todos os pacientes do grupo MSC-2 foram considerados respondedores, contra 62,5% no grupo controle ($p=0,08$). Não foram observadas diferenças significativas nas avaliações de ressonância magnética (WORMS). Eventos adversos foram leves ou moderados, consistindo principalmente de sinovite transitória, sem necessidade de hospitalização. Este estudo pontuou como baixo risco de viés de performance, detecção e atrito. Seguiu o protocolo registrado. Porém, registrou viés incerto de seleção no que tange à discriminação do método para manter o sigilo de alocação.

Wakitani *et al.* (2002) (127) realizaram um ECR com 24 pacientes com osteoartrite medial do joelho graus I e II de Ahlbäck, divididos em dois grupos: tratamento com osteotomia tibial alta associada à aplicação de CEM-MO autólogas (1×10^7 células) ou OTA isolada. Aos 16 meses de seguimento, ambos os grupos apresentaram melhora clínica avaliada pelo escore HSSKRS, sem diferença estatística significativa entre eles. No entanto, a avaliação artroscópica segundo a classificação de Outerbridge e a análise histológica das amostras de cartilagem demonstraram melhor reparo tecidual no grupo tratado com CEM-MO, com cobertura mais extensa da lesão e formação parcial de tecido semelhante à cartilagem hialina. Não foram relatados eventos adversos graves. O protocolo de registro não foi mencionado no artigo. Este estudo foi do tipo *open-label*, com alto risco de viés de performance e detecção, além de risco de viés de seleção incerto, uma vez que não relatou o método usado para gerar a sequência de randomização ou para manter o sigilo da alocação.

Wong *et al.* (2013) (132) realizaram um ECR envolvendo 56 pacientes com OA de joelho associada a geno varo, submetidos a OTA e microfratura. O grupo

intervenção recebeu injeção intra-articular de CEM-MO autólogas ($1,46 \pm 0,29 \times 10^7$ células) associada à VS, enquanto o grupo controle recebeu apenas VS. Após até 2 anos de acompanhamento, ambos os grupos apresentaram melhora nos escores IKDC, Lysholm e Tegner, mas o grupo tratado com CEM-MO mostrou melhoras adicionais significativas: acréscimos de 7,65 pontos no IKDC ($p=0,001$), 7,61 pontos no Lysholm ($p=0,016$) e 0,64 ponto no Tegner ($p=0,021$). A avaliação por RM utilizando o escore MOCART também revelou melhores resultados no grupo tratado com CEM-MO, com diferença média de 19,6 pontos em comparação ao controle ($p<0,001$). Não foram relatados eventos adversos graves em nenhum dos grupos. O protocolo de registro não foi mencionado e não houve declaração de financiamento. Além disso, pontuou como alto risco de viés de performance devido à ausência de mascaramento dos participantes.

Zhao *et al.* (2019) (118) realizaram um ECR envolvendo 18 pacientes com OA de joelho graus II a III, randomizados para receber injeções intra-articulares de CEM-AD alogênicas em três diferentes doses: 1×10^7 , 2×10^7 ou 5×10^7 células. Após 48 semanas, todos os grupos apresentaram melhora clínica significativa, com redução do escore WOMAC em aproximadamente 40% ($p=0,001$) e melhora de cerca de 20% na qualidade de vida medida pelo SF-36 ($p<0,001$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de diferentes doses para esses desfechos. Não foram relatados eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Este estudo apresentou risco de viés incerto em diversos domínios, pois não mencionou método para cegamento dos pacientes e pesquisadores, nem o método usado para gerar a sequência de randomização.

5.6.2. Condição 2: lesões condrais no joelho

A revisão identificou apenas três estudos que avaliaram o uso de terapia celular avançada em lesões condrais focais do joelho e preencheram critérios de inclusão. Ao analisar os estudos, identificamos heterogeneidade metodológica relevante entre eles, com variações de técnicas empregadas nos grupos intervenção e comparadores e variações entre as medidas de desfecho, de modo que não foi possível realizar a metanálise planejada para esta seção no protocolo da revisão.

Akgun *et al.* (2015) (134) compararam a aplicação de uma membrana de CEM de tecido sinovial autólogo a 8×10^6 versus implante autólogo de condrócitos induzido por matriz. Após 24 meses, não houve eventos adversos graves em nenhum grupo. O grupo intervenção demonstrou pontuações subjetivas significativamente melhores para o KOOS. Aos 24 meses, a EVA do grupo intervenção foi de $0,57 \pm 0,53$ (0,00–1,00) e a do grupo controle foi de $1,14 \pm 0,69$ (0,00–2,00) ($p=0,114$). Este estudo foi classificado como de alto risco de viés de performance e detecção devido ao fato de os pacientes saberem a qual grupo pertenciam. Outro viés poderia advir da ausência de registro no protocolo e do baixo número de participantes.

Hashimoto *et al.* (2019) (126) compararam CEM+MFX versus MFX sozinho. Neste estudo, o produto de terapia celular foi implantado diretamente nas lesões cartilaginosas durante cirurgia artroscópica. Não houve eventos adversos graves em nenhum grupo. Não houve diferenças significativas na comparação dos desfechos clínicos entre os grupos, exceto no sub-escore de qualidade de vida KOOS, que tendeu a ser maior no grupo intervenção ($p=0,07$). Este estudo foi considerado com alto risco de viés de performance e viés de detecção devido ao cegamento não confirmado dos participantes e equipe. Além disso, obteve alto risco de viés de atrito devido às altas perdas. O estudo não forneceu registro de protocolo.

Lim *et al.* (2021) (117) compararam CEM-CU a 7×10^6 +VS versus MFX, com as CEMs derivadas de sangue de cordão umbilical implantadas diretamente nos defeitos cartilaginosos durante procedimento cirúrgico. Não encontrou diferença clínica com 48 semanas, mas relatando que a melhora na EVA de dor e nos escores WOMAC e IKDC foi significativamente melhor no grupo de intervenção após 5 anos de acompanhamento ($P<0,05$) e maior que o MDCl. No acompanhamento de 60 meses, 7 participantes apresentaram eventos adversos graves no grupo intervenção e 5 no grupo controle. Os pacientes e cirurgiões estavam cientes dos grupos de tratamento, o que justifica classificar como alto risco de viés de performance e de viés de detecção em resultados subjetivos. O estudo também apresentou protocolo registrado retrospectivamente e teve grande perda de participantes.

5.7. Avaliação da certeza da evidência utilizando a abordagem GRADE

5.7.1. Avaliação da certeza da evidência – Questão 1: terapia avançada com CEM comparada ao placebo para OA de joelho (Tabela 5.2)

Tabela 5.2: Terapia celular avançada com células estromais mesenquimais comparada ao placebo para tratamento da osteoartrite do joelho

Desfechos	Efeitos absolutos previstos * (IC 95%)		Efeito Relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza de evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com terapia celular avançada com CEM				
Dor (EVA)- 3 meses	A Dor (EVA)- 3 meses variou de 3 A 3.98	DM 0.08 maior (0.76 menor a 0.91 maior)	-	100 (4 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c,d,e,f,g}	As evidências são muito incertas sobre o efeito da terapia avançada com CEM em Dor (EVA)- 3 meses.
Dor (EVA)- 6 meses	A Dor (EVA) - 6 meses variou de 3.23 a 5.5	DM 1 menor (2.2 menor 0.19 maior)	-	124 (5 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c,d,e,f,g}	As evidências são muito incertas sobre o efeito da terapia avançada com CEM em Dor (EVA) - 6 meses.
Dor (EVA)- 12 meses	A média de Dor (EVA) - 12 meses variou de 2.1 a 4.5	DM 0.99 (1.94 menor a 0.03 menor)	-	128 (5 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c,d,e,g,h}	A terapia celular avançada com CEM pode reduzir/ter pouco efeito na Dor (EVA) - 12 meses, mas as evidências são muito incertas.
Função física (WOMAC) -3 meses	A média de Função física (WOMAC) -3 meses variou de 10.7 a 21.7	DM 0.11 maior (0.16 menor a 0.37 maior)	-	230 (5 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c,d,e,f,g,i}	As evidências são muito incertas sobre o efeito da terapia avançada com CEM em Função física (WOMAC) -3 meses.
Função física (WOMAC) -6 meses	A média de Função física (WOMAC) -6 meses variou de 9.2 a 46	DM 0.07 maior (0.54 menor a 0.68 maior)	-	260 (6 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,d,e,f,g,i,j,k}	As evidências são muito incertas sobre o efeito da terapia avançada com CEM em Função física (WOMAC) -6 meses.

Função física (WOMAC) - 12 meses	A média de Função física (WOMAC) - 12 meses variou de 9.2 a 44.6	DM 0.02 menor (0.86 menor a 0.81 maior)	-	261 (6 ECRs)	 Muito baixa ^{a,d,e,f,g,i,j,k}	As evidências são muito incertas sobre o efeito da terapia avançada com CEM em Função física (WOMAC) - 12 meses.
Eventos adversos graves- 3 meses	não agrupado	não agrupado	não agrupado	215 (8 ECRs)	 Muito baixa ^{d,e,i,m}	A terapia avançada com células estromais mesenquimais provavelmente não aumenta ou reduz Eventos adversos graves - 3 meses.
Eventos adversos graves - 6 meses	não agrupado	não agrupado	não agrupado	215 (8 ECRs)	 Muito baixa ^{d,i,l,m}	A terapia avançada com células estromais mesenquimais provavelmente não aumenta ou reduz Eventos adversos graves - 6 meses.
Eventos adversos graves - 12 meses	não agrupado	não agrupado	não agrupado	128 (5 ECRs)	 Muito baixa ^{d,i,l,m}	A terapia avançada com células estromais mesenquimais provavelmente não aumenta ou reduz Eventos adversos graves - 12 meses.

*O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%).

IC: intervalo de confiança; MD: diferença média; RR: razão de risco

Graus de evidência do “GRADE Working Group”

Alta certeza: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro está próximo da estimativa do efeito.

Certeza moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente está próximo da estimativa do efeito, mas há uma possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa certeza: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Muito baixa certeza: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Legenda

- a. Limitação crucial para um ou mais critérios de risco de viés suficiente para uma confiança substancialmente menor na estimativa do efeito.
- b. Baixo I²
- c. Sobreposição de IC
- d. A evidência é suficientemente direta para todos os domínios
- e. Estudos incluem relativamente poucos pacientes
- f. Intervalo de confiança cruzando o efeito nulo
- g. Viés de publicação não avaliável devido a um baixo número de estudos
- h. Intervalo de confiança não cruzando o efeito nulo
- i. Amplo intervalo de confiança
- j. Alto I² (>50%)
- k. IC não sobreposto

l. Limitação crucial para um critério, ou algumas limitações para múltiplos critérios, suficiente para uma confiança menor na estimativa do efeito.

m. Ausência de eventos em qualquer grupo

Na comparação “CEM versus placebo”, a certeza da evidência foi considerada “muito baixa” para o desfecho de redução da dor, avaliada pela EVA, após 12 meses de acompanhamento (diferença média de 0,99; IC95%: -1,94 a -0,03) (98,99).

Todos os estudos incluídos apresentaram pelo menos um domínio com alto RdV, com limitações suficientes para reduzir a confiança na estimativa do efeito. A evidência não foi rebaixada quanto à inconsistência, uma vez que foi observada baixa heterogeneidade ($I^2 = 0\%$) e sobreposição dos ICs entre os estudos. A evidência foi considerada suficientemente direta em todos os domínios avaliados (98,99).

Quanto à imprecisão, a certeza foi rebaixada devido ao pequeno número de pacientes incluídos ($n = 128$), apesar de o intervalo de confiança não ultrapassar o ponto de efeito nulo. O viés de publicação não pôde ser avaliado, dado o número reduzido de estudos (98,99).

Para o desfecho de melhora da função física, avaliada pelo escore WOMAC após 12 meses, a certeza da evidência também foi considerada “muito baixa” (diferença média de 0,02; IC 95%: -0,86 a 0,81). Todos os estudos apresentaram limitações críticas em um ou mais domínios de risco de viés, impactando substancialmente a confiança na estimativa do efeito (98,99).

A evidência foi rebaixada por inconsistência, em razão da ausência de sobreposição dos ICs e da elevada heterogeneidade observada ($I^2 = 87\%$). A imprecisão foi considerada grave, devido ao pequeno número de pacientes incluídos ($n = 261$) e à ampla dispersão do IC, que cruzou o efeito nulo. Semelhante ao desfecho anterior, o viés de publicação não pôde ser avaliado em função da quantidade limitada de estudos disponíveis (98,99).

5.7.2. Avaliação da certeza da evidência – Questão 2: terapia avançada com CEM em comparação com VS para OA de joelho (Tabela 5.3)

Tabela 5.3: Terapia celular avançada com células estromais mesenquimais comparada à viscosuplementação para tratamento da osteoartrite do joelho

Desfechos	Efeitos absolutos previstos * (IC 95%)		Efeito Relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza de evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com VS	Risco com terapia celular avançada com CEM				
Dor (EVA)- 3 meses	A média de Dor (EVA) - (3 meses) variou de 4 a 6.75	DM 2.42 menor (3.81 menor a 1.02 menor)	-	167 (4 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c,d,e,f,g}	A terapia celular avançada com células estromais mesenquimais pode reduzir/ter pouco efeito sobre Dor (EVA) (3meses), mas as evidências são muito incertas
Dor (EVA)- 6 meses	A média de Dor (EVA) - (6 meses) variou de 2.8 a 5.2	DM 1.58 menor (2.1 menor a 1.05 menor)	-	237 (7 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa ^{c,d,e,f,g,h,i}	A terapia celular avançada com células estromais mesenquimais pode reduzir/ter pouco efeito sobre Dor (EVA) (6 meses).
Dor (EVA)- 12 meses	A média de Dor (EVA) - (12 meses) variou de 2.21 a 6.71	DM 1.91 menor (3.23 menor a 0.59 menor)	-	297 (8 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa ^{b,d,e,f,g,h,j}	A terapia celular avançada com células estromais mesenquimais pode reduzir/ter pouco efeito sobre Dor (EVA) (12 meses) mas as evidências são muito incertas
Função física (WOMAC) -3 meses	A média de Função física - (3 meses) variou de 26.12 a 71.25	DM 15.54 menor (32.68 menor a 1.6 maior)	-	143 (4 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,d,e,g,j,k,l}	As evidências são muito incertas sobre o efeito da terapia avançada com CEM em Função física - (3meses).
Função física (WOMAC) -6 meses	A média de Função física - (6 meses) variou de 18.6 a 88.59	DM 12.83 menor (22.57 menor a 3.08 maior)	-	221 (7 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa ^{b,d,e,f,g,h,j}	As evidências são muito incertas sobre o efeito da terapia avançada com CEM em Função física - (6meses).
Função física (WOMAC) - 12 meses	A média de Função física - (12 meses) variou de 15.2 a 46.43	DM 7.7 menor (13.08 menor a 2.32 menor)	-	185 (6 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa ^{c,d,e,f,g,h,i}	A terapia celular avançada com células estromais mesenquimais pode reduzir/ter pouco efeito sobre Função física (12meses).

Efeitos absolutos previstos * (IC 95%)						Comentários
Desfechos	Risco com VS	Risco com terapia celular avançada com CEM	Efeito Relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza de evidência (GRADE)	
Eventos adversos graves- 3 meses	10 por 1.000	4 por 1.000 (1 a 40)	RR 0.43 (0.05 a 3.91)	245 (7 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa _{c,d,e,g,h,i,k,j}	As evidências são muito incertas sobre o efeito da terapia avançada com CEM em Eventos adversos graves - (3meses).
Eventos adversos graves - 6 meses	11 por 1.000	4 por 1.000 (0 a 88)	RR 0.33 (0.01 a 7.82)	188 (6 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa _{c,d,e,g,h,i,k,l,m}	As evidências são muito incertas sobre o efeito da terapia avançada com CEM em Eventos adversos graves - (6meses).
Eventos adversos graves - 12 meses	10 por 1.000	8 por 1.000 (1 a 68)	RR 0.80 (0.10 a 6.59)	245 (7 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa _{c,d,e,g,h,i,k,j}	As evidências são muito incertas sobre o efeito da terapia avançada com CEM em Eventos adversos graves - (12meses).

*O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%).

IC: intervalo de confiança; MD: diferença média; RR: razão de risco

Graus de evidência do " *GRADE Working Group* "

Alta certeza: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro está próximo da estimativa do efeito.

Certeza moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente está próximo da estimativa do efeito, mas há uma possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa certeza: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Muito baixa certeza: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Legenda

a. Limitação crucial para um ou mais critérios de risco de viés suficiente para uma confiança substancialmente menor na estimativa do efeito.

b. I² alto (> 50%)

c. IC sobreposto

d. A evidência é suficientemente direta para todos os domínios

e. Estudos incluem relativamente poucos pacientes

f. Intervalo de confiança não cruzando efeito nulo

g. Viés de publicação não avaliável devido a um baixo número de estudos

h. Limitações potenciais são provavelmente uma confiança menor na estimativa do efeito.

i. I² baixo

j. IC não sobreposto

k. Intervalo de confiança cruzando efeito nulo

l. Intervalo de confiança amplo

m. Limitações potenciais são improváveis

A evidência para a comparação entre terapia celular avançada com CEM e VS no tratamento da OA de joelho foi classificada como de "muito baixa" certeza para o desfecho de redução da dor, avaliada pela escala EVA, após 12 meses (DM de 1,91; IC 95%: -3,23 a -0,59) (98,99).

A metanálise incluiu uma elevada proporção de informações provenientes de três estudos com alto risco de viés, com limitações que provavelmente reduzem a confiança na estimativa do efeito. A evidência foi rebaixada quanto à inconsistência, em razão da alta heterogeneidade observada ($I^2 = 91\%$) e da ausência de sobreposição dos intervalos de confiança. Em relação à imprecisão, o número total de pacientes incluídos foi pequeno ($n = 297$), e embora o IC não tenha cruzado o efeito nulo, variou desde um efeito clinicamente importante até valores que não atingiram o limiar mínimo de diferença clinicamente importante (MCID). O viés de publicação não pôde ser avaliado devido ao número reduzido de estudos (98,99).

Nesta comparação, a evidência para melhora da função física, avaliada pela redução no escore WOMAC após 12 meses (DM de 7,70; IC 95%: -13,08 a -2,32), foi considerada de "baixa" certeza (98,99).

As potenciais limitações relacionadas ao RdV dos estudos diminuem a confiança na estimativa do efeito. Não houve rebaixamento por inconsistência, uma vez que os intervalos de confiança dos estudos foram sobrepostos e a análise apresentou baixa heterogeneidade ($I^2 = 0\%$). A evidência foi considerada suficientemente direta em todos os domínios. No que tange à imprecisão, os estudos incluíram um número reduzido de pacientes ($n = 185$) (98,99).

O intervalo de confiança, embora não cruzando o efeito nulo, variou entre um efeito clinicamente relevante e valores abaixo do MCID. O viés de publicação não foi avaliável devido à quantidade limitada de estudos (98,99).

Para o desfecho de eventos adversos graves, o grupo tratado com CEM apresentou uma razão de risco (RR) de 0,80 (IC 95%: 0,10 a 6,59) em comparação ao grupo tratado com VS, com certeza da evidência considerada "muito baixa" (98,99).

Em relação ao risco de viés, as potenciais limitações provavelmente reduzem a confiança na estimativa do efeito. Não houve rebaixamento quanto à inconsistência, visto que a heterogeneidade foi baixa ($I^2 = 0\%$) e houve sobreposição dos intervalos de confiança entre os estudos. No entanto, houve penalização pela imprecisão, em virtude do pequeno tamanho da amostra e da ampla amplitude do intervalo de confiança que cruza o efeito nulo. O viés de publicação não pôde ser avaliado devido ao baixo número de estudos disponíveis (98,99).

5.8 Análises de subgrupo e de sensibilidade

5.8.1 Análise de sensibilidade

Os resultados das metanálises utilizando o modelo de efeito fixo foram semelhantes àqueles obtidos com o modelo de efeito aleatório. No entanto, considerando a diversidade clínica e metodológica substancial entre os estudos incluídos, não seria recomendável reportar como efeito fixo.

Não houve dados suficientes para a realização das análises planejadas de subgrupos baseadas na fonte celular (autóloga versus alogênica) ou na combinação das células estromais mesenquimais (CEM) com materiais biocompatíveis.

As demais análises de subgrupos propostas são apresentadas a seguir.

5.8.1.1 Análises de sensibilidade de metanálises excluindo ECRs com alto risco de viés em pelo menos um domínio

Os motivos para a classificação de cada estudo com alto risco de viés foram dispostos na seção 5.5. Avaliação de risco de viés e no APÊNDICE IV: tabela de suporte para julgamento de risco de viés.

5.8.1.1.1 Comparação 1: CEM versus placebo

Todos os seis estudos incluídos nas metanálises da comparação entre CEM e placebo (123,125,128,135,136,139) apresentaram pelo menos um domínio classificado como de alto risco de viés, impossibilitando a realização da análise de sensibilidade planejada para este desfecho.

5.8.1.1.2. Comparação 2: CEM versus VS

5.8.1.1.2.1. Desfecho: Dor (EVA) (120,137,141):

Os resultados da análise de sensibilidade para o desfecho dor, avaliados pela escala visual analógica (EVA), estão apresentados na Figura 5.12.

Aos 6 meses: DM de -1,60 (IC 95%: -2,15 a -1,04).

Aos 12 meses: DM de -1,54 (IC 95%: -2,09 a -0,98).

5.8.1.1.2.2. Desfecho: Função (WOMAC) (120,121,137,141):

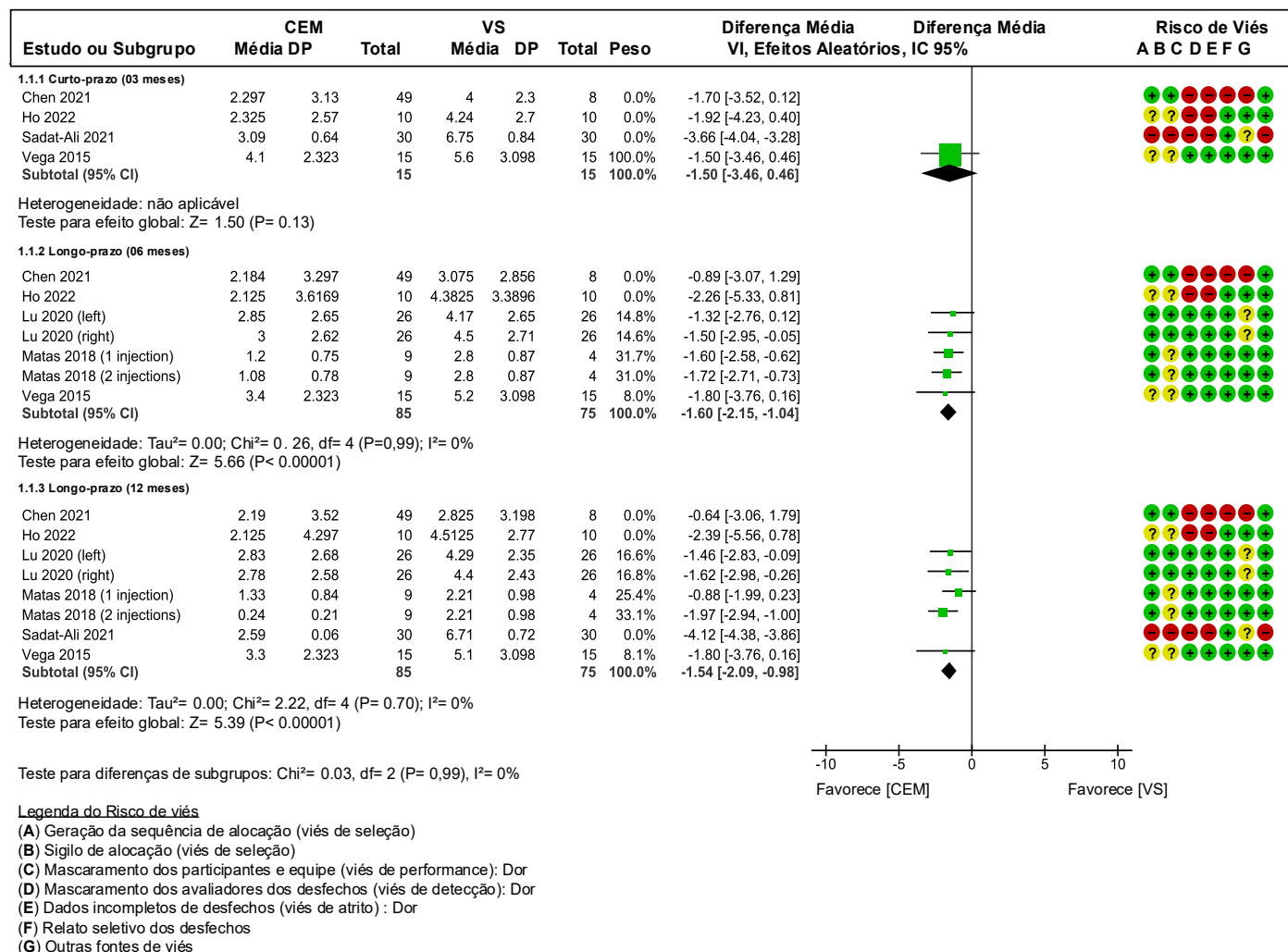
Os resultados da análise de sensibilidade para o desfecho de função física, avaliados pelo escore WOMAC, estão apresentados na Figura 5.13.

Aos 3 meses: DM de -24,07 (IC 95%: -55,30 a 7,16).

Aos 6 meses: DM de -15,02 (IC 95%: -27,61 a -2,43).

Aos 12 meses: DM de -7,33 (IC 95%: -13,18 a -1,47).

Figura 5.12: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho 'Dor'- metanálise excluindo ECRs com alto risco de viés



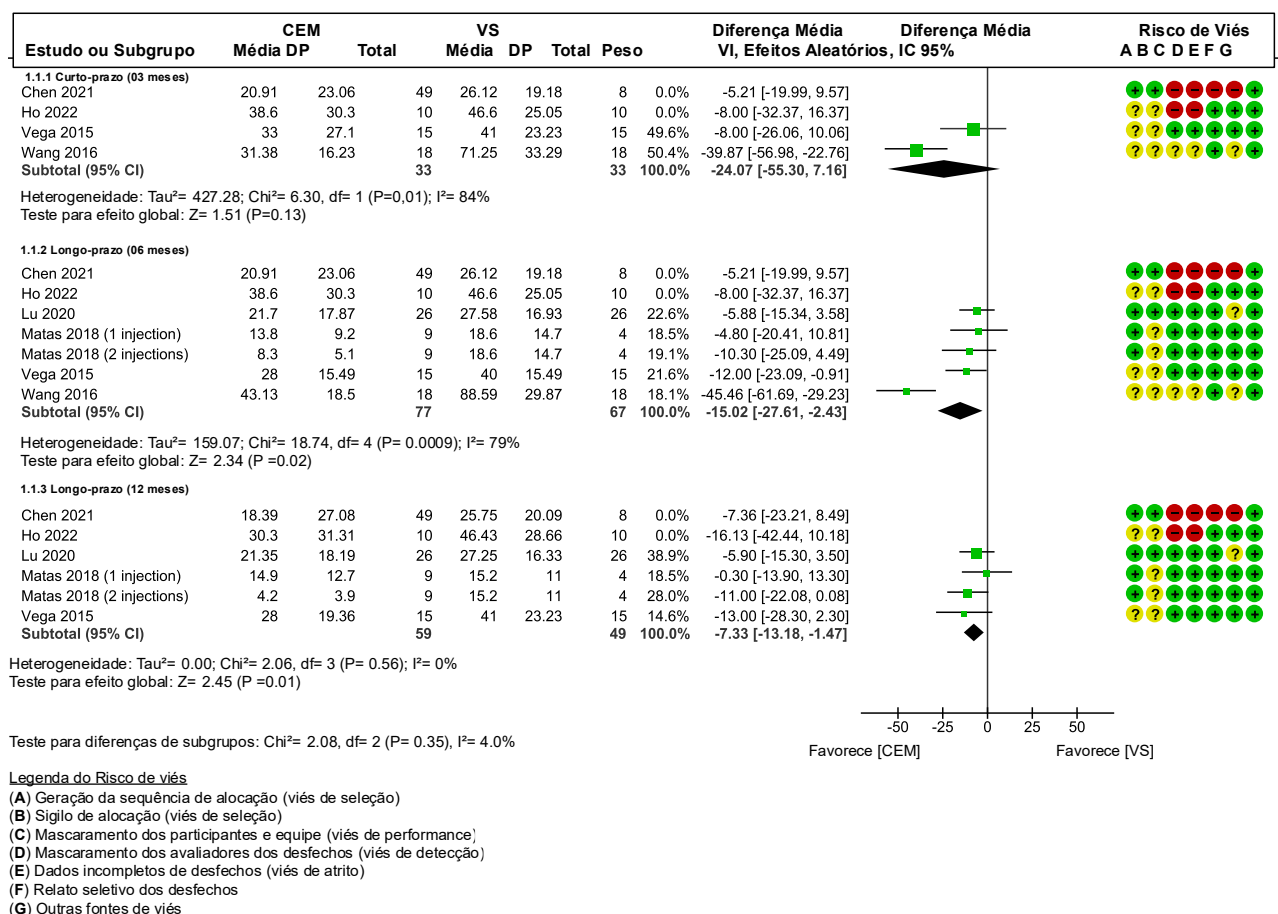
5.8.1.2. Avaliação da certeza da evidência para análise de sensibilidade, excluindo ECRs com alto risco de viés. Tabela 5.4.

A análise de sensibilidade, realizada a partir da exclusão dos ECRs com alto risco de viés, resultou em uma melhora substancial na certeza da evidência para a comparação entre a terapia celular avançada com CEM e a VS no tratamento da OA de joelho.

Para o desfecho de redução da dor, avaliado pela escala EVA aos 12 meses, a evidência foi classificada como de "certeza moderada", com uma diferença média

de -1,54 pontos (IC 95%: -2,09 a -0,98) em favor da terapia com CEM. Este resultado sugere que a intervenção provavelmente proporciona uma redução clinicamente relevante da dor em comparação à terapia padrão (98,99).

Figura 5.13: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho 'Função'- metanálise excluindo ECRs com alto risco de viés



Em relação à função física, avaliada pelo escore WOMAC no mesmo período, a certeza da evidência também foi considerada "moderada", demonstrando uma DM de -7,33 pontos (IC 95%: -13,18 a -1,47) em favor da terapia com CEM. Embora o intervalo de confiança inclua variações de magnitude de efeito, a direção do benefício permaneceu consistente em favor da intervenção (98,99).

Tabela 5.4: Análise de sensibilidade excluindo estudos com alto risco de viés- Terapia celular avançada com células estromais mesenquimais comparada à viscosuplementação para osteoartrite do joelho

Desfechos	Efeitos absolutos previstos * (IC 95%)		Efeito Relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza de evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com a VS	Risco com terapia celular avançada com CEM				
Dor (EVA) - (12 meses)	A média de Dor (EVA) - (12 meses) variou de 2.21 a 5.10	DM 1.54 menor (2.09 menor a 0.98 menor)	-	297 (8 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b,c,d,e,f,g}	A terapia celular avançada com células estromais mesenquimais provavelmente resulta em uma ligeira redução da dor no Longo prazo (12 meses).
Função física - (12 meses)	A média de Função física - (12 meses) variou de 15.2 a 41.00	DM 7.33 menor (13.18 menor a 1.47 menor)	-	185 (6 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b,c,d,e,f,g}	A terapia celular avançada com células estromais mesenquimais provavelmente resulta em pouco efeito sobre Função física (12 meses).

*O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%).

IC: intervalo de confiança; MD: diferença média; RR: razão de risco

Graus de evidência do “GRADE Working Group”

Alta certeza: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro está próximo da estimativa do efeito.

Certeza moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente está próximo da estimativa do efeito, mas há uma possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa certeza: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Muito baixa certeza: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Legenda

- a. É improvável que as limitações potenciais diminuam a confiança na estimativa do efeito.
- b. IC sobreposto.
- c. I² baixo.
- d. A evidência é suficientemente direta para todos os domínios.
- e. Os estudos incluem relativamente poucos pacientes.
- f. O intervalo de confiança não cruza o efeito nulo.
- g. O viés de publicação não é avaliável devido ao baixo número de estudos. Intervalo de confiança cruzando efeito nulo.
- l. Intervalo de confiança amplo.
- m. Limitações potenciais são improváveis.

A elevação da certeza da evidência decorreu principalmente da exclusão dos estudos com limitações metodológicas críticas, da baixa heterogeneidade observada entre os estudos ($I^2 = 0\%$) e da adequada sobreposição dos intervalos de confiança (no caso do desfecho: dor), reforçando a consistência dos achados. Além disso, o fato de que o efeito favorável à terapia celular foi mantido mesmo após o rigor metodológico reforça a robustez dos resultados obtidos (87,98,99).

5.8.1.3. Análises de sensibilidade de metanálises excluindo da análise ECRs com patrocínio da indústria

Realizamos metanálise dos ensaios clínicos excluindo aqueles com explícito financiamento da indústria.

5.8.1.3.1. Comparação 1: CEM versus placebo

5.8.1.3.1.1. Dor (123,135,136). Figura 5.14.

Para o curto prazo (período de 3 meses), os valores da EVA de dor foram: MD 0,10 (IC 95% -0,77 a 0,98).

Para o período de 6 meses, os valores foram: MD -1,45 (IC 95% -3,28 a 0,38).
No período de 12 meses: MD -1,22 (IC 95% -2,26 a -0,18).

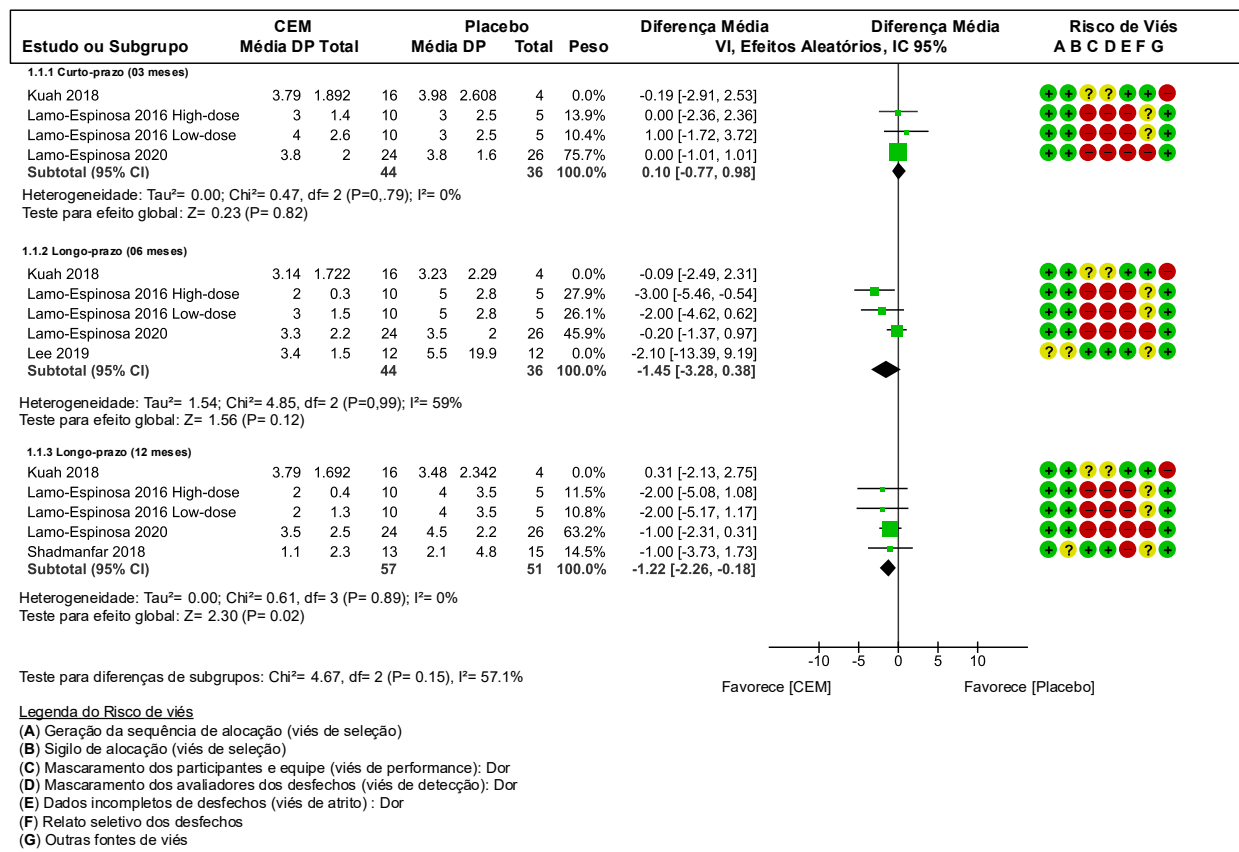
5.8.1.3.1.2. Função (123,135,136). Figura 5.15.

Para o curto prazo (período de 3 meses), os valores de WOMAC foram: MD 0,31 (IC 95% -0,21 a 0,83).

Para o período de 6 meses: MD 0,50 (IC 95% -0,35 a 1,34).

No período de 12 meses: MD 0,16 (IC 95% -0,22 a -0,55).

Figura 5.14: Gráficos de floresta da comparação 1- terapia com CEM versus placebo: desfecho ‘Dor’- metanálise excluindo ECRs com patrocínio da indústria



5.8.1.3.2. Comparação 2: CEM versus VS

5.8.1.3.2.1. Dor, avaliada pela EVA (129,133): Figura 5.16.

Período de 3 meses: MD -3,17 (IC 95% -4,71 a -1,64).

No período de 12 meses: MD -4,00 (IC 95% -4,85 a -3,15).

5.8.1.3.2.2. Função, avaliada pelo WOMAC (121,129): Figura 5.17.

Período de 3 meses: MD -25,16 (IC 95% -56,30 a 5,97).

6 meses: MD -28,88 (IC 95% -64,52 a 8,76).

No período de 12 meses: MD -16,13 (IC 95% -42,44 a 10,18).

Figura 5.15: Gráficos de floresta da comparação 1- terapia com CEM versus placebo: desfecho 'Função'- metanálise excluindo ECRs com patrocínio da indústria

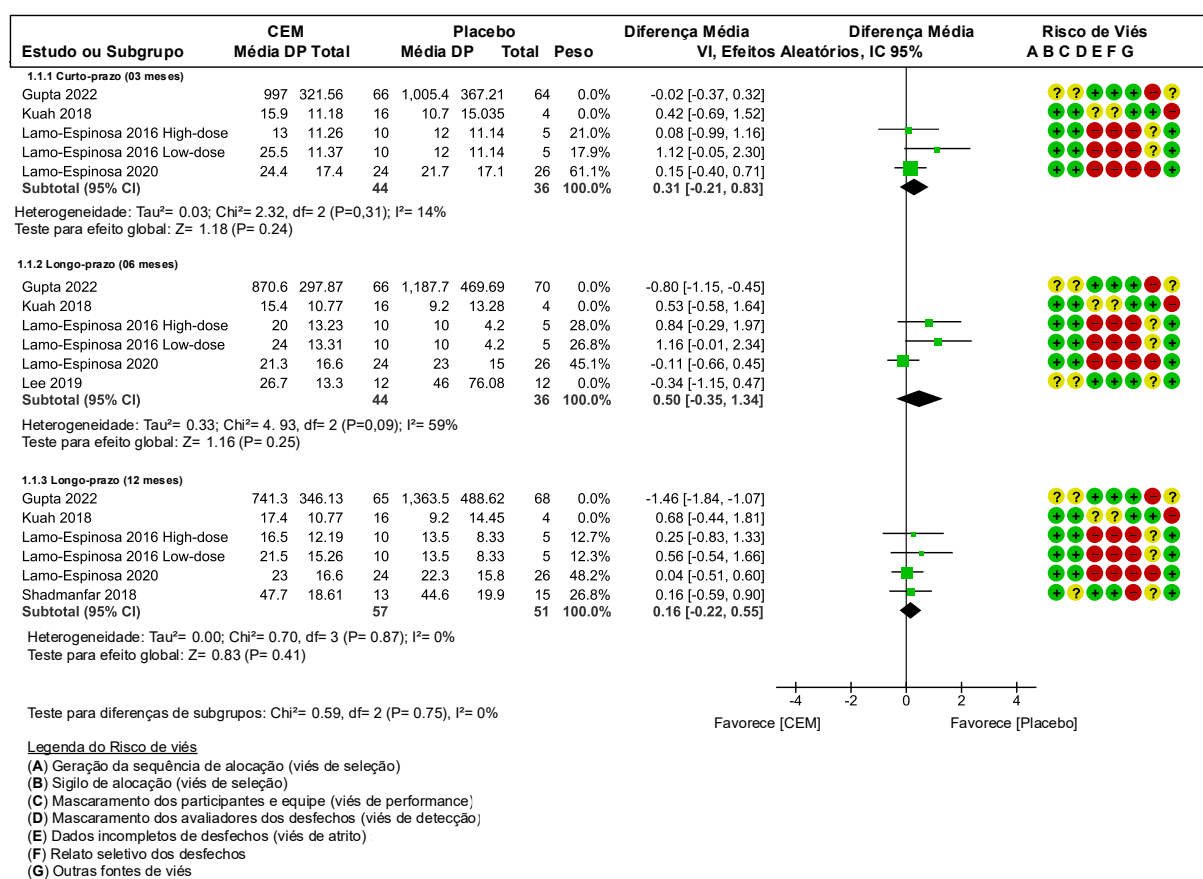


Figura 5.16: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho ‘Dor’- metanálise excluindo ECRs com patrocínio da indústria

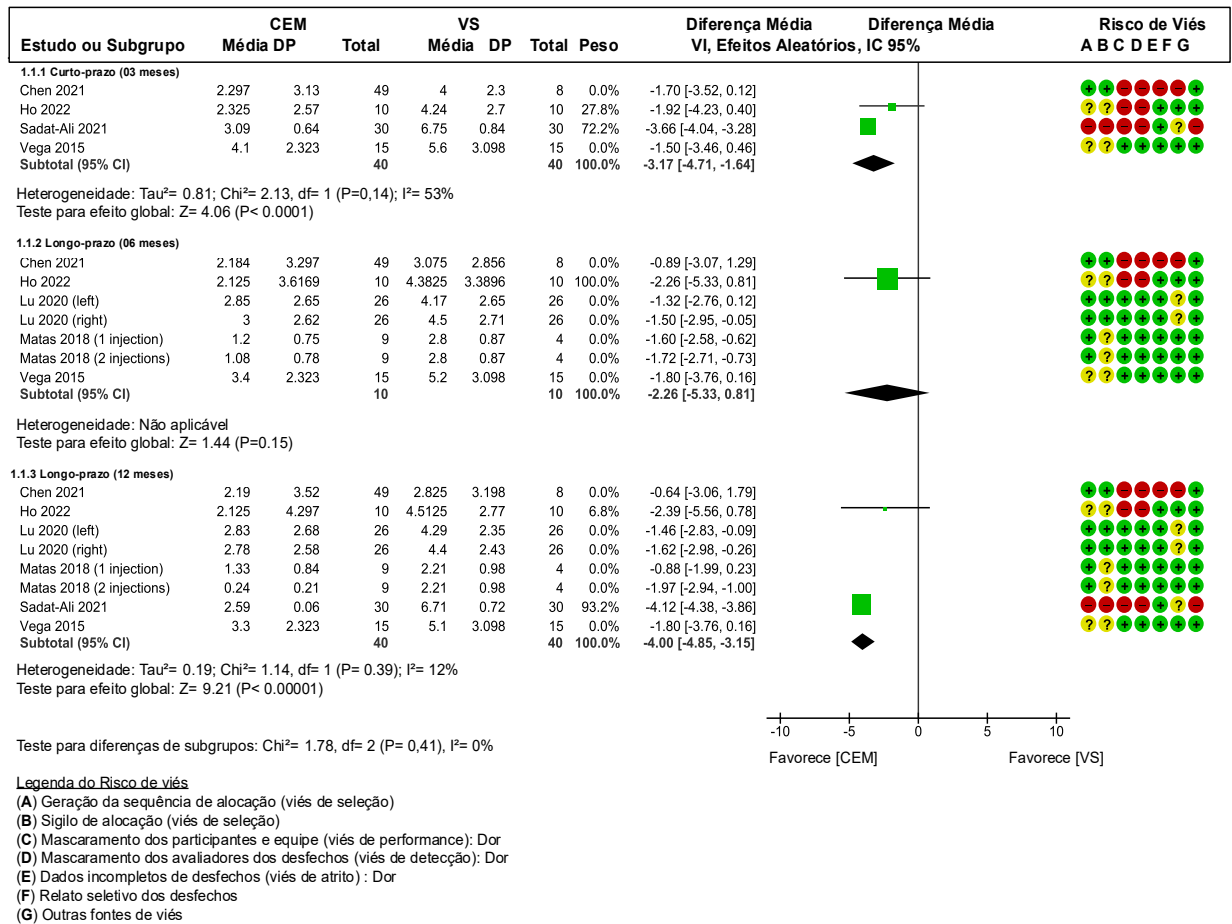
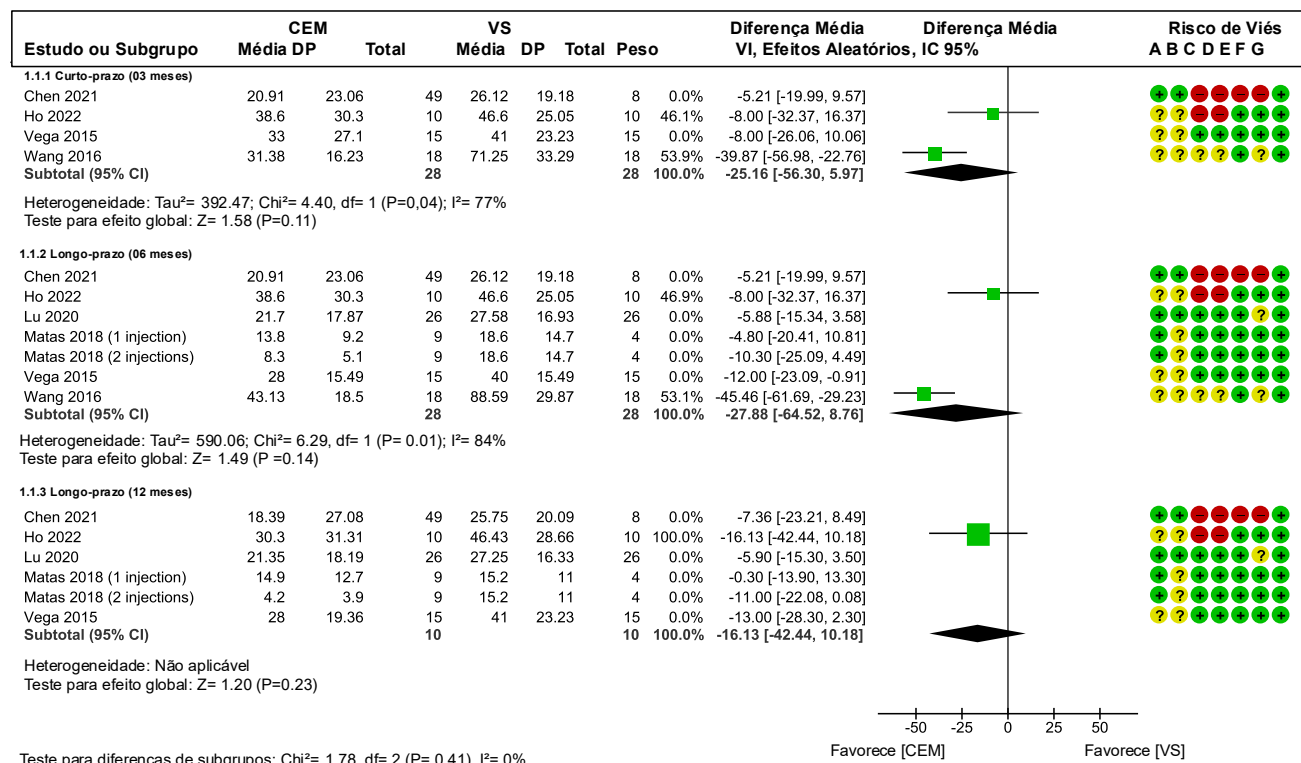


Figura 5.17: Gráficos de floresta da comparação 2- terapia com CEM versus VS: desfecho 'Função'- metanálise excluindo ECRs com patrocínio da indústria



Legenda do Risco de viés

- (A) Geração da sequência de alocação (viés de seleção)
- (B) Sigilo de alocação (viés de seleção)
- (C) Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance)
- (D) Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)
- (E) Dados incompletos de desfechos (viés de atrito)
- (F) Relato seletivo dos desfechos
- (G) Outras fontes de viés

6. DISCUSSÃO

A revisão atual baseia-se em uma metodologia robusta e bem desenvolvida e traz novos dados com o mais alto nível de evidência possível sobre os resultados clínicos da terapia avançada com CEM para OA e lesões condrais focais de joelho.

Foram selecionados meticulosamente 25 estudos completos e publicados (117-141). 3 avaliaram defeitos de cartilagem (117,125,134) e todos os outros 22 estudos (118-124,126-133, 135-141), com 909 participantes no total, avaliaram o efeito da terapia celular na osteoartrite do joelho.

A terapia avançada com CEM foi superior à viscosuplementação para redução da dor e melhoria da função na OA do joelho após 12 meses. A diferença de dor na EVA (1,91 menor) é considerada clinicamente perceptível, pois atingiu a mínima diferença clinicamente importante pretendida (MDCI de 1,1 a 2/10) (143,146-148). O mesmo, porém, não foi observado em relação ao WOMAC (111,149).

Para refinar esses resultados, o protocolo previa realizar uma análise de sensibilidade excluindo os três ECRs com pelo menos um domínio de alto risco de viés, que mostrou tamanho de efeito semelhante para essas comparações, mas com maior certeza de evidência, por selecionar apenas estudos mais confiáveis. A avaliação GRADE aqui sugeriu, com certeza moderada, que a terapia com CEM teria maior capacidade de reduzir a dor da OA do que a VS.

Ao excluir os quatro ECRs com indicativos de patrocínio da indústria, o tamanho do efeito do grupo CEM para dor e função foi ainda maior (EVA de dor: DM de -4,00 (IC95% de -4,85 a -3,15) e WOMAC com DM de -16,13 (IC95% de -42,44 a 10,18)), ratificando que os resultados positivos provavelmente não foram influenciados por esses fatores.

Quando comparada ao placebo, a terapia avançada com CEM também resultou em menor dor, embora a diferença observada não tenha atingido a MDCI

(143,146-148) e pudesse ser clinicamente imperceptível. Segundo o GRADE, esta evidência foi considerada muito incerta.

Quando a análise de sensibilidade foi realizada excluindo os ECRs patrocinados pela indústria, a terapia com CEM demonstrou, novamente, melhores resultados para dor e função do que o placebo.

Em relação aos eventos adversos graves, não houve diferença entre a terapia avançada com CEM e placebo ou VS, o que indicaria que esta terapia não acarreta maiores riscos. Porém, o tamanho amostral atingido na análise foi considerado ainda insuficiente para detectar adequadamente alguma diferença em eventos adversos. Portanto, a evidência é muito incerta.

Como padrão na metanálise de riscos, excluímos da metanálise estudos onde não houve eventos em ambos os braços, uma vez que tais estudos não fornecem qualquer indicação da direção ou magnitude do efeito relativo do tratamento (87).

O perfil de segurança deste tipo de intervenção é um aspecto crucial (150). Embora a presente análise sugira benefícios potenciais sem eventos adversos adicionais, os médicos devem estar cientes do baixo número de participantes e do acompanhamento relativamente curto (151,152). Além disso, há preocupação adicional com o viés de publicação envolvido nesse tipo de terapia, pelo apelo comercial, e com a subnotificação de possíveis efeitos.

Porém, é importante destacar o aumento consistente do tamanho do efeito para o desfecho de dor, acompanhado por maior certeza da evidência, quando foram excluídos estudos com alto risco de viés ou com financiamento declarado. Em outras palavras, ao selecionar apenas os estudos metodologicamente mais robustos, os efeitos da terapia com CEM se mostraram ainda mais favoráveis, o que mitiga a hipótese de que os resultados positivos seriam decorrentes da inclusão de estudos de menor qualidade. Acredita-se que a certeza da evidência não foi ainda mais elevada devido ao pequeno tamanho amostral global e à heterogeneidade

observada nas técnicas e desenhos metodológicos entre os diferentes centros de pesquisa

Os poucos estudos que avaliaram lesões condrais focais não mostraram diferença em eventos adversos graves e, em geral, não houve diferenças significativas nos escores de desfechos clínicos de dor e função ao comparar a terapia com CEM com outras terapias tradicionais. Todos os três estudos foram considerados com alto risco de viés de performance e viés de detecção.

Outros estudos e revisões abordaram o uso de terapias celulares ou ortobiológicas para OA ou lesões condrais do joelho, embora com desenhos metodológicos e critérios de inclusão variáveis. Algumas dessas revisões incluem tanto terapias minimamente manipuladas quanto outras estratégias não consideradas nesta análise.

Embora seja adequado considerar todas as diferenças de desenho e fraquezas metodológicas de cada um, coletivamente esses achados se complementam para sugerir que a terapia com CEM poderia ser uma alternativa eficaz e segura para OA e lesões condrais focais.

Recentemente, Jin *et al.* (2025) (153) publicaram uma metanálise com escopo semelhante ao do presente trabalho, comparando CEM e ácido hialurônico no tratamento da OA do joelho. No entanto, há diferenças fundamentais na caracterização das intervenções analisadas. Enquanto o presente estudo incluiu exclusivamente terapia celular avançada com CEM, Jin *et al.* (2025) (153) adotaram uma comparação mais ampla de “infiltração com CEM”, incluindo produtos como fração vâsculo-estromal e tecido adiposo microfragmentado, os quais não atendem aos critérios de terapia celular avançada. Essa diferença metodológica impacta diretamente a homogeneidade das comparações e a precisão dos efeitos estimados. Além disso, a pesquisa atual foi prospectivamente registrada no PROSPERO, seguiu integralmente as diretrizes PRISMA 2020, aplicou o sistema GRADE para avaliação da certeza da evidência e realizou análise de risco de viés, com análise crítica dos domínios metodológicos, com a ferramenta Cochrane original. Tais

critérios não foram relatados em detalhes por Jin *et al.* (2025) (153), que não utilizaram GRADE nem apresentaram as justificativas da análise sistemática do risco de viés. Esses elementos metodológicos conferem à presente revisão maior transparência, reprodutibilidade e confiança nos achados. Do ponto de vista quantitativo, ambos os estudos identificaram superioridade das CEMs em relação ao AH. Jin *et al.* (2025) (153) reportaram uma diferença média de $-1,31$ na EVA de dor (IC95% $-1,90$ a $-0,73$), enquanto o presente estudo encontrou uma diferença de $-1,91$ (IC 95% $-3,23$ a $-0,59$; $p < 0,00001$). Além disso, os autores relataram benefício superior também em função (WOMAC) e em escore estrutural (WORMS), o que corrobora a hipótese de benefício potencial da terapia celular avançada com CEMs em múltiplos domínios.

Kyriakidis *et al.* (2023) (154), em revisão sistemática publicada no *Journal of Experimental Orthopaedics*, analisaram o uso de CEMs para o tratamento da OA do joelho em estágios iniciais a moderados (graus I a III de *Kellgren-Lawrence*). Foram incluídos 12 estudos publicados entre 2017 e março de 2023, totalizando 539 pacientes e 576 joelhos tratados, com seguimento de até 24 meses. Os autores relataram melhorias estatisticamente significativas em dor (VAS), função (WOMAC, KOOS, IKDC), qualidade de vida (SF-36) e até em critérios estruturais como redução de grau radiográfico da OA (KL), especialmente entre 6 e 12 meses após a intervenção (154). No entanto, a revisão incluiu estudos com desfechos pouco padronizados, incluindo alterações em exames complementares e radiografias, o que difere do presente estudo, que restringiu-se a desfechos clínicos validados com relevância funcional. Além disso, Kyriakidis *et al.* (154) não realizaram metanálise, tampouco aplicaram a ferramenta GRADE. e não houve registro prospectivo da revisão. Em contraste, a presente revisão adota critérios metodológicos mais rigorosos, com foco exclusivo em terapias celulares avançadas, ECRs, desfechos clínicos, análise de risco de viés, avaliação de certeza da evidência, metanálise quantitativa e registro no PROSPERO. Apesar das diferenças, os achados de Kyriakidis *et al.* (154) reforçam a eficácia clínica das CEMs na OA do joelho, especialmente em dor e função, corroborando os resultados desta revisão.

Zhao *et al.* (2021) (155), em uma metanálise de rede publicada na *Arthroscopy*, compararam os efeitos clínicos e a segurança de diversas terapias ortobiológicas intra-articulares para OA do joelho, incluindo VS, PRP, CEM-MO e CEM-AD, além de placebo (salina). Aos 12 meses, as CEM-AD mantiveram a superioridade em dor, com uma diferença média ponderada (DMP) de $-2,93$ na EVA (IC $-41,71$ a $-0,78$) frente ao placebo. O PRP pobre em leucócitos (PL) foi o mais eficaz para função, com DMP de $-30,08$ para WOMAC-dor (IC $-53,59$ a $-6,25$), comparado ao placebo. Em termos de segurança, exceto pelo PRP-PL, todas as terapias demonstraram um aumento numérico na ocorrência de eventos adversos em relação à salina, embora sem significância estatística (155). A análise de Zhao *et al.* (155) apresentou limitações metodológicas importantes. Primeiramente, ao realizar uma metanálise em rede, os autores assumem transitividade entre os tratamentos comparados. Essa suposição exige homogeneidade clínica e metodológica substancial, o que é questionável dada a mescla de produtos biologicamente distintos. Além disso, utilizaram SUCRA para ranqueamento das intervenções, uma medida útil para síntese hierárquica, mas que não reflete magnitude clínica absoluta, podendo superestimar intervenções com poucas comparações diretas (155). Diferente disso, a presente revisão seguiu modelo clássico de metanálise com comparações diretas, baseando-se exclusivamente em ECRs com produtos classificados como terapia celular avançada, com avaliação de certeza da evidência e análise de risco de viés sistematizada. Ainda assim, os achados de Zhao *et al.* (155) reforçaram, de forma complementar, o potencial clínico das terapias celulares para OA do joelho, especialmente no alívio da dor (155).

Razak *et al.* (2023) (156) publicaram uma revisão sistemática realizada pelo grupo *Early-Osteoarthritis* da ESSKA, na qual avaliaram o uso de CEMs para o tratamento da OA do joelho. A análise incluiu 9 estudos. Os autores adotaram critérios de inclusão mais amplos, abrangendo também estudos não randomizados e comparativos heterogêneos. Dessa forma, não foi possível realizar metanálise (156). A revisão mencionou resultados clínicos positivos dos estudos incluídos, em termos de escalas funcionais (WOMAC, IKDC e KOSS) e dor (EVA). O estudo também reportou a avaliação por ressonância empregada pelos estudos incluídos, sugerindo reparo cartilaginoso relacionado à aplicação das células. Contudo, como nos demais

estudos citados aqui, os autores ressaltaram a qualidade metodológica limitada dos estudos incluídos, a ausência de padronização das técnicas celulares e falta de seguimento prolongado (156). Em comparação com a revisão atual, ambas as revisões identificaram efeitos clínicos positivos, com evidência de melhora da dor da OA. A nossa revisão aplicou um rigor metodológico superior, incluindo o registro prospectivo, metanálise, avaliação pormenorizada da certeza da evidência dos dados e análise detalhada do risco de viés. Essa diferença metodológica proporciona maior confiabilidade e reprodutibilidade aos resultados reportados por nós, embora ambos os estudos concordem quanto à eficácia potencial das CEMs no tratamento da OA do joelho.

Wiggers *et al.* (2021) (157) realizaram uma revisão sistemática com protocolo registrado no PROSPERO, aplicação de GRADE e avaliação de risco de viés, abordando exclusivamente o uso de terapias autólogas com CEM para OA do joelho. Em contraste com a presente revisão, que incluiu apenas terapia celular avançada, autóloga ou alogênica, e avaliou também lesões condrais, o estudo de Wiggers *et al.* (157) restringiu-se à OA e abrangeu técnicas minimamente manipuladas. Além disso, Wiggers *et al.* (157) optaram por uma análise descritiva, sem metanálise. Apesar das diferenças, ambos os trabalhos concluem que terapias celulares demonstram benefícios clínicos relevantes, especialmente na redução da dor e melhora da função, para o tratamento da OA.

Pas *et al.* (2017) (158), em uma revisão sistemática publicada no *British Journal of Sports Medicine*, avaliaram as injeções de CEM no tratamento da OA do joelho. A revisão incluiu uma variedade de estudos com diferentes desenhos metodológicos, o que resultou em alta heterogeneidade entre os estudos analisados. Os autores não realizaram metanálise. Por consequência da baixa disponibilidade de evidências, concluíram que não seria recomendado indicar terapias com infiltração de CEM (158). Em comparação, a presente revisão foi mais atual, incluindo mais estudos. Adotou critérios metodológicos mais rigorosos, incluindo o uso da ferramenta GRADE para avaliar a certeza da evidência e o registro prospectivo no PROSPERO. Além disso, focou exclusivamente em ensaios clínicos

randomizados que investigaram terapias celulares avançadas, buscando minimizar a heterogeneidade e aumentar a validade dos achados (158).

Yubo *et al.* (2017) (159), em uma metanálise publicada na *PLoS ONE*, avaliaram a eficácia e segurança da terapia com CEMs no tratamento da OA do joelho, incluindo 11 estudos com um total de 582 pacientes. Foram observadas melhoras clínicas significativas: após 24 meses, houve redução média da dor (EVA) de -5,78 pontos (IC95% -8,05 a -3,52; $p < 0,00001$), aumento do escore IKDC de 4,89 pontos (IC95% 0,36 a 9,42; $p = 0,03$) e redução de -11,05 pontos no WOMAC (IC95% -15,97 a -6,14; $p < 0,0001$). Além disso, a análise de segurança não identificou eventos adversos graves relacionados ao tratamento, apenas eventos leves e equiparáveis entre os grupos (159). Entretanto, a confiabilidade metodológica do estudo é limitada, em contraste com a presente revisão. A revisão incluiu estudos observacionais e mesclou intervenções minimamente manipuladas com terapias celulares avançadas. A heterogeneidade entre os estudos foi elevada (I^2 entre 57% e 97% em alguns desfechos), e os autores não fizeram avaliação da certeza da evidência. Também não houve registro prospectivo. A avaliação da qualidade dos estudos foi feita por meio da escala de Jadad, menos abrangente que o modelo da Cochrane. Ainda assim, os achados de Yubo *et al.* (159) foram clinicamente correspondentes com os da nossa revisão, reforçando o potencial da terapia com CEMs na OA do joelho.

Kim *et al.* (2019) (16), em metanálise com cinco ECRs publicada no *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, avaliaram CEMs para OA do joelho. Identificaram benefício estatisticamente significativo em dor e função, mas não encontraram efeito relevante nas imagens estruturais (RM). A revisão não aplicou GRADE e não detalhou o registro prospectivo. Apesar disso, os resultados são compatíveis com os da presente revisão em termos clínicos, especialmente na melhora sintomática (16).

Song *et al.* (2020) (160), em revisão publicada no *Journal of Orthopaedic Translation*, incluíram 15 ECRs e quatro estudos não randomizados, totalizando 874 pacientes. Relataram melhora significativa em dor e função, além de bom perfil de

segurança. Contudo, a inclusão de estudos observacionais, ausência de pré-registro e falta de GRADE limitam a confiança nos resultados. A presente revisão, ao restringir-se a ECRs com terapia celular avançada e aplicar ferramentas metodológicas mais rigorosas, apresenta maior confiabilidade.

Outras revisões, com menor relevância na literatura, também contribuem para chegarmos ao entendimento atual que aponta benefícios das terapias celulares. Destacam-se revisões de Huang *et al.* (2020) (161), Keeling *et al.* (2022) (46), Robinson *et al.* (2019) (58), Goldberg *et al.* (2017) (162), Hernández *et al.* (2022) (163), Peeters *et al.* (2013) (164), Lee *et al.* (2022) (165), Shoukrie *et al.* (2022) (166) e Jevotovsky *et al.* (2018) (167).

Em geral, essas revisões apontaram melhora em dor e função com o uso de CEMs, mas com limitações significativas, como ausência de avaliação sistemática do risco de viés, inclusão de estudos observacionais, foco em terapias mistas (minimamente manipuladas e avançadas), ou escopo muito restrito, como segurança isolada. A presente revisão, ao empregar critérios metodológicos mais rigorosos e escopo definido, busca superar essas fragilidades.

Di Matteo *et al.* (2019) (168) revisaram estudos clínicos utilizando terapias minimamente manipuladas (como BMAC e SVF) para OA de joelho, com foco em evidências de eficácia e segurança. Os autores observaram melhora clínica consistente em vários desfechos, embora tenham destacado a baixa qualidade metodológica geral dos estudos e a ausência de padronização das intervenções (168).

Já Belk *et al.* (2021) (169), ao comparar PRP e ácido hialurônico, mostraram que PRP pode oferecer benefício superior em dor e função, mas não avaliaram diretamente terapias celulares.

Por sua vez, Chahla *et al.* (2016) (170) revisaram o uso de concentrado do aspirado de medula óssea, tanto em lesões condrais quanto em OA, relatando melhorias clínicas, mas com forte heterogeneidade e poucos estudos controlados.

Esses trabalhos, embora relevantes, divergem do presente estudo principalmente por incluir, ou até focar, em terapias minimamente manipuladas e ausência de critérios metodológicos rigorosos como análise de certeza de evidência e registro prospectivo.

Apesar dessa ampla gama de pesquisas favoráveis à terapia com CEM, outros artigos atuais, como o ECR de fase 3 de Mautner *et al.* (2023) (171), contrastam fortemente com os achados mencionados. Enquanto nossa revisão sistemática demonstrou que a terapia celular provavelmente reduz ligeiramente a dor em comparação à VS, o estudo de Mautner *et al.* (171) não encontrou superioridade de nenhuma das três abordagens celulares estudadas (BMAC, SVF ou CEM-CU) entre si ou em relação ao corticoide em nenhum desfecho primário (VAS, KOOS) ou secundário (EQ-5D, PROMIS, RM) após 1 ano (171). Essa divergência pode ser explicada, em parte, pela diferença metodológica: Mautner *et al.* (171) utilizaram preparações minimamente manipuladas (BMAC e SVF), além do material de cordão umbilical disponível comercialmente, enquanto nosso estudo focou exclusivamente em terapias avançadas com CEMs expandidas em laboratório. Não obstante, foi um ECR com adequado rigor metodológico, o que levanta questões importantes sobre a eficácia das CEMs e reforça a necessidade de ensaios mais robustos com maior padronização e seguimento prolongado para avaliar o real potencial das CEMs como terapia regenerativa.

A literatura dispõe de significativamente menos dados acerca do uso de terapia celular avançada para tratamento de lesões condrais, especialmente avaliando desfechos funcionais.

Neste âmbito, é mais prevalente a avaliação de desfechos de imagem e a associação da terapia ortobiológica como adjuvante cirúrgica em técnicas já bem estabelecidas. Jaibaji *et al.* (2021) (172), em revisão sistemática com 17 estudos, analisaram o uso de CEMs no tratamento de defeitos osteocondrais do joelho. A revisão incluiu estudos randomizados e observacionais, prospectivos e retrospectivos. A maioria dos estudos utilizou CEMs derivadas de medula óssea, e

os resultados apontaram melhora clínica consistente, sem eventos adversos graves relatados. No entanto, não foi realizada metanálise ou as avaliações estruturadas que empregamos na nossa revisão (172).

Ishak-Samrin *et al.* (2025) (173) realizaram uma revisão sistemática sobre o uso de CEM derivadas da geleia de Wharton no tratamento da OA do joelho. A análise incluiu seis estudos clínicos, variando entre randomizados e observacionais. Os resultados indicaram melhorias significativas em desfechos funcionais, como EVA, WOMAC, KOOS e IKDC. Nenhum efeito adverso grave foi relatado. Nesse estudo, também não foi possível realizar metanálise. Os autores enfatizaram a necessidade de pesquisas adicionais para padronizar essa terapia (173).

Epanomeritakis *et al.* (2022) (174) realizaram uma revisão sistemática e metanálise sobre o uso de implantes autólogos de condrócitos com ou sem CEMs para tratar defeitos condrais focais no joelho. A análise incluiu 17 estudos e focou nas evidências de integração entre o implante e a cartilagem nativa, utilizando principalmente avaliações por ressonância magnética. Os comparadores foram métodos de tratamento sem uso de células. A maioria dos estudos não empregou CEM. Os resultados mostraram que 64% dos pacientes alcançaram integração completa, com melhorias significativas nos escores clínicos, como IKDC e KOOS (174).

O artigo de Chiang *et al.* (2020) (175) relatou uma metanálise que avaliou a eficácia das técnicas de estimulação medular associadas às CEM expandidas em comparação com a estimulação medular isolada no tratamento de defeitos da cartilagem do joelho. Os autores indicam que a aplicação de CEMs expandidas, quando associado à estimulação medular, proporcionaria melhores desfechos clínicos de IKDC e Lysholm, além de sugerir maior reparo pelo MOCART, do que a estimulação medular isolada. O estudo, porém, apresentou algumas limitações. Não encontramos registro prospectivo (175). Os autores incluíram estudos observacionais em meio a ensaios randomizados, sendo que os ECR incluídos nas metanálises apresentavam intervenções diferentes entre si, com grande variabilidade. Os gráficos de floresta indicam que a diferença média dos desfechos

cruza a linha do efeito nulo em todos os marcos temporais. Não foi feita análise da qualidade das evidências das metanálises (175).

Arshi *et al.* (2020) (176) conduziram uma revisão narrativa sobre o uso de CEM no tratamento de defeitos da cartilagem articular. A revisão abordou estudos *in vitro*, em animais e clínicos, sugerindo que a terapia com CEMs apresenta potencial como opção terapêutica não operatória ou como adjuvante em técnicas cirúrgicas de reparo da cartilagem (176).

Essas observações ressaltam que, apesar da ampla literatura disponível, poucos estudos ou revisões aplicam simultaneamente critérios rigorosos como registro prévio, seleção estrita de ECRs e análise de certeza com GRADE. A presente revisão sistemática se destaca nesse aspecto, sendo a única, até o momento, a aplicar todos esses critérios em conjunto.

É recomendável analisar cuidadosamente os dados encontrados e considerar a certeza da evidência. Os principais fatores que levaram ao rebaixamento da certeza foram o risco de vieses de relato, de performance e de detecção, além das diferenças metodológicas entre os estudos, variabilidade dos desenhos e as limitações de tamanho amostral. Por exemplo, observou-se que a terapia com CEM apresentou maior efeito quando comparada à viscosuplementação do que quando comparada ao placebo, o que, à primeira vista, poderia sugerir que a VS seria inferior ao placebo. No entanto, nota-se que os estudos com placebo apresentaram metodologias mais frágeis e maior risco de viés. Todos possuíam ao menos um domínio classificado como de alto risco de viés, diferentemente dos estudos com VS. Além disso, o número de participantes incluídos para a avaliação da dor foi significativamente menor nos estudos com placebo, o que pode contribuir para essa inconsistência.

Embora a análise sugira benefícios potenciais sem aumento na ocorrência de eventos adversos, os médicos devem estar atentos ao baixo número de participantes e ao tempo de seguimento relativamente curto, insuficiente para detectar, de forma confiável, eventos menos frequentes de uma terapia (87,152).

Essa baixa certeza de evidência enfatiza a necessidade de um monitoramento rigoroso da segurança na prática clínica e de mais pesquisas com uma população maior para melhor compreender o perfil de risco-benefício (150,151). Ademais, ensaios clínicos podem tender à subnotificação de eventos adversos em publicações, ilustrando a possibilidade de relatos seletivos (151,177). É fundamental que os profissionais de saúde estejam atentos a essas complexidades ao considerar o uso de terapias ortobiológicas, de modo a assegurar que os pacientes recebam tratamentos seguros e cientificamente fundamentados em evidências robustas.

A repetibilidade e a reprodutibilidade de terapia com CEM são frequentemente comprometidas pela ampla variabilidade nos aspectos clínicos do paciente, na saúde do doador e na eficiência dos métodos de coleta e de processamento. Esses fatores impõem variação no rendimento e na composição total do produto mesmo quando é feito um esforço conjunto para padronizar outras etapas do processo (13).

Os resultados positivos aqui encontrados devem servir de estímulo para a aprovação de estudos com CEM por parte dos órgãos reguladores, bem como para o investimento por instituições de pesquisa em ensaios clínicos randomizados de maior porte, uma vez que a terapia parece segura e mais eficaz do que as opções não-cirúrgicas atualmente disponíveis. Para isso, a comunidade científica demanda uma padronização técnica das fontes doadoras, dos métodos de manufatura e da definição das doses ideais, de modo a otimizar a pesquisa e implementação da terapia celular avançada com CEM (9,13,17).

Publicações relevantes na área (13,17,51,58) têm proposto métodos para otimizar e padronizar os desenhos dos estudos. Para garantir a qualidade e comparabilidade dos estudos, é fundamental que os estudos descrevam: quais são as características do paciente destinatário e da lesão a ser tratada (fenótipo clínico); que intervenção terapêutica foi utilizada; qual foi o tecido doador e o método de coleta; qual é a composição do produto celular original; quais células inibidoras ou células contaminantes estão presentes, sua prevalência e método para inibi-las; como é feito o processamento para isolar as células efetoras; caracterização das células estão sendo isoladas, com marcadores, quantidade, concentração e

prevalência; como é o processo de cultura; como será feita a aplicação do produto; os cuidados pós-procedimento; que desfechos serão avaliados e como. Recomenda-se ainda que os estudos utilizem a mudança absoluta em escalas validadas de dor e função como desfechos primários, para refletir a capacidade de modificar os sintomas.

Os caminhos regulatórios para sua implementação clínica permanecem complexos e diferem conforme a política de cada país. Nesse cenário, destaca-se a importância de uma atuação coordenada entre as agências regulatórias e a comunidade científica, com o objetivo de estabelecer diretrizes claras para o processamento, controle de qualidade e uso clínico dessas terapias no Brasil. A elaboração de um marco normativo robusto é importante para reconhecer as especificidades e indicações das terapias celulares, assegurar segurança no processo de manufatura e rastreabilidade dos produtos. Ao mesmo tempo, contribuiria para a inovação científica responsável em um ambiente que ainda lida com diversos dilemas éticos, como os usos *off-label* e o marketing de terapias não comprovadas (178, 179)

À medida que cresce a aplicação clínica das terapias celulares, aumenta também a preocupação com esse uso indiscriminado e comercial de produtos não regulamentados. Murray *et al.* (2020) (180) alertam para a proliferação de terapias com “células-tronco” sem respaldo científico, frequentemente desprovidas de controle de qualidade, padronização técnica ou dados de eficácia e segurança. Esse cenário reforça a importância de distinguir abordagens baseadas em evidência científica daquelas promovidas fora dos padrões éticos e regulatórios estabelecidos (180).

Não há consenso atual sobre a dose terapêutica ideal de CEM para a regeneração da cartilagem (9,10,13,17). As concentrações utilizadas nos estudos incluídos nesta revisão variaram entre 1×10^6 (129,131) e 1×10^8 células (128,135, 136, 140). Doses mais elevadas ($\geq 40 \times 10^6$ células) parecem associar-se a benefícios analgésicos e estruturais superiores (51,136,140,168,181). Entretanto, são

necessários estudos apropriados de escalonamento de dose para validar esses achados e determinar a faixa ideal (181).

O custo da intervenção é outro aspecto relevante para a implementação bem-sucedida de produtos baseados em CEM. A magnitude do efeito clínico e o impacto sobre os sintomas influenciam diretamente a disposição dos sistemas de saúde em absorver os custos dessa modalidade terapêutica (51). Um estudo recente de Suh *et al.* (2023) (11) estimou a razão de custo-efetividade incremental da terapia com CEM-CU para lesões de cartilagem secundárias à osteoartrite de joelho na Coreia do Sul, concluindo que a intervenção foi mais custo-efetiva do que a microfratura, tanto sob a perspectiva do sistema de saúde quanto da sociedade (11). Associada aos achados de nossa pesquisa, esses dados sugerem que a terapia celular poderia ser eficaz, segura e custo-efetiva, merecendo uma investigação direcionada para as particularidades dos sistemas de saúde de cada comunidade.

Em relação às principais limitações da pesquisa, a heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos impediu o agrupamento de todos os dados em uma única análise, assim como inviabilizou a realização das comparações de subgrupos previamente planejadas. Para alguns desfechos, não havia dados suficientes nos relatos, e houve dificuldade em obter os dados brutos diretamente com os respectivos autores. Nenhum dos estudos incluídos na presente revisão relatou, de forma objetiva, a necessidade de reintervenção.

Uma possível explicação para a variabilidade nos desfechos observados entre os diferentes ECRs incluídos nesta revisão pode estar relacionada à heterogeneidade estrutural da OA entre os pacientes e a variabilidade de resposta imunológica individual. Estudos como o de Roemer *et al.* (25) e Moulin *et al.* (29) propõem que diferentes fenótipos anatômicos da doença — como os inflamatórios, menisco-cartilagosos ou com acometimento subcondral — podem representar padrões distintos de progressão e resposta terapêutica. Isso sugere que intervenções como a terapia com CEM podem ter eficácia variável conforme o fenótipo predominante, o que reforça a importância de estratégias futuras de estratificação e seleção de pacientes com base em achados de imagem (25,29).

A terapia com CEM tem se mostrado promissora no tratamento da osteoartrite e pode beneficiar um grande número de pacientes e sistemas de saúde, por se tratar de uma alternativa potencialmente mais eficaz, menos invasiva e menos onerosa, comparada à ATJ. Com a evolução contínua dos ortobiológicos, a reavaliação sistemática da base de evidências e a atenção a características específicas dos pacientes serão essenciais para maximizar a aplicabilidade clínica desta modalidade terapêutica inovadora.

Como sugerimos em nosso estudo, é provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante nas estimativas de efeito dos desfechos de dor e função, possibilitando maior certeza da evidência e um refinamento das conclusões quanto ao tamanho do efeito observado.

7. CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão sistemática e metanálise sugerem que a terapia celular avançada com células estromais mesenquimais foi mais eficaz do que o placebo e a viscosuplementação com ácido hialurônico na redução da dor e na melhora funcional em pacientes com osteoartrite do joelho, após 12 meses de acompanhamento, sem diferenças em relação a eventos adversos.

REFERÊNCIAS

1. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, *et al.* Osteoarthritis. *Lancet*. 2015 Jul 25;386(9991):376–87.

2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858.

3. Buckwalter JA. Articular cartilage injuries. *Clin Orthop Relat Res*. 2002 Sep;(402):21–37.

4. Filardo G, Kon E, Longo UG, Madry H, Marchettini P, Marmotti A, *et al.* Non-surgical treatments for the management of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Jun;24(6):1775–85.

5. Magnussen RA, Dunn WR, Carey JL, Spindler KP. Treatment of focal articular cartilage defects in the knee: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2008 Apr;466(4):952–62.

6. Krych AJ, Pareek A, King AH, Johnson NR, Stuart MJ, Williams RJ. Return to sport after the surgical management of articular cartilage lesions in the knee: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Oct;25(10):3186–96.

7. Brambilla L, Scotti C, Gobbi A, Peretti GM. Evolving perspectives in orthobiologic approaches to articular cartilage regeneration. In: Gobbi A, Espregueira-Mendes J, Lane JG, Karahan M, editors. *Bio-orthopaedics*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 637–49.

8. Fernandes TL, Cortez de Sant'Anna JP, Frisene I, Gazarini JP, Gomes Pinheiro CC, Gomoll AH, *et al.* Systematic review of human dental pulp stem cells for cartilage regeneration. *Tissue Eng Part B Rev.* 2020 Feb;26(1):1–12.

9. Fernandes TL, Shimomura K, Hart DA, Boffa A, Nakamura N. Cartilage lesions and osteoarthritis: cell therapy. In: Filardo G, Mandelbaum BR, Muschler GF, Rodeo SA, Nakamura N, editors. *Orthobiologics: injectable therapies for the musculoskeletal system*. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 301–14.

10. Fakunle ES, Lane JG. Cell culture approaches for articular cartilage: repair and regeneration. In: Gobbi A, Espregueira-Mendes J, Lane JG, Karahan M, editors. *Bio-orthopaedics*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 161–72.

11. Suh K, Cole BJ, Gomoll A, Lee S-M, Choi H, Ha C-W, *et al.* Cost Effectiveness of Allogeneic Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells in Patients with Knee Osteoarthritis. *Appl Health Econ Health Policy.* 2023 Jan;21(1):141–52.

12. Thoene M, Bejer-Olenska E, Wojtkiewicz J. The current state of osteoarthritis treatment options using stem cells for regenerative therapy: A review. *Int J Mol Sci.* 2023 May 18;24(10).

13. Muschler GF, Simmons H, Mantripragada V, Piuze NS. The Stem and Progenitor Cell Paradigms and Engineering Principles Guiding the Clinical Use of Cells or Cell-Derived Products for Regenerative Medicine. In: Filardo G, Mandelbaum BR, Muschler GF, Rodeo SA, Nakamura N, editors. *Orthobiologics: injectable therapies for the musculoskeletal system*. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 3–28

14. Lee E, Epanomeritakis IE, Lu V, Khan W. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Implants for the Treatment of Focal Chondral Defects of the Knee in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 6;24(4).

15. Sekiya I, Ozeki N. Injections of synovial mesenchymal stromal cells. In: Filardo G, Mandelbaum BR, Muschler GF, Rodeo SA, Nakamura N, editors. *Orthobiologics: injectable therapies for the musculoskeletal system*. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 63–74.
16. Kim SH, Ha C-W, Park Y-B, Nam E, Lee J-E, Lee H-J. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for clinical outcomes and cartilage repair in osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019 Jul;139(7):971–80.
17. Chu CR, Rodeo S, Bhutani N, Goodrich LR, Huard J, Irrgang J, *et al*. Optimizing Clinical Use of Biologics in Orthopaedic Surgery: Consensus Recommendations From the 2018 AAOS/NIH U-13 Conference. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Jan 15;27(2): e50–63.
18. Murray IR, Chahla J, Safran MR, Krych AJ, Saris DBF, Caplan AI, LaPrade RF; Cell Therapies Communication Expert Group. International Expert Consensus on a Cell Therapy Communication Tool: DOSES. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 May 15;101(10):904-911. doi: 10.2106/JBJS.18.00915.
19. Flanigan DC, Harris JD, Trinh TQ, Siston RA, Brophy RH. Prevalence of chondral defects in athletes' knees: a systematic review. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Oct;42(10):1795–801.
20. Maffulli N, Binfield PM, King JB, Good CJ. Acute haemarthrosis of the knee in athletes. A prospective study of 106 cases. *J Bone Joint Surg Br*. 1993 Nov;75(6):945-9.
21. Hjelle K, Solheim E, Strand T, Muri R, Brittberg M. Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies. *Arthroscopy*. 2002 Sep;18(7):730–4.
22. Fernandes TL, SantAnna JPC, Boff MS, Tabet CG, Hinckel BB, Sherman SL, Lattermann C. Age-related surgical management of chondral and osteochondral

lesions. *Journal of Cartilage & Joint Preservation*. 2024 jun. Vol 4, Issue 2. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcjp.2024.100172>.

23. Hinckel BB, Thomas D, Vellios EE, Hancock KJ, Calcei JG, Sherman SL, *et al*. Algorithm for treatment of focal cartilage defects of the knee: classic and new procedures. *Cartilage*. 2021 Dec;13(1_suppl):473S-495S.

24. Filardo G, Boffa A, Andriolo L, Poggi A, Di Martino A. Cartilage lesions and osteoarthritis of the knee: biologics. In: Filardo G, Mandelbaum BR, Muschler GF, Rodeo SA, Nakamura N, editors. *Orthobiologics: injectable therapies for the musculoskeletal system*. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 315–27.

25. Roemer FW, Jarraya M, Collins JE, Kwok CK, Hayashi D, Hunter DJ, Guermazi A. Structural phenotypes of knee osteoarthritis: potential clinical and research relevance. *Skeletal Radiol*. 2023 Nov;52(11):2021-2030. doi: 10.1007/s00256-022-04191-6. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36161341; PMCID: PMC10509066.

26. Long H, Liu Q, Yin H, Wang K, Diao N, Zhang Y, *et al*. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Jul;74(7):1172–83.

27. GBD 2021 Gout Collaborators. Global, regional, and national burden of gout, 1990-2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2024 Aug;6(8): e507–17.

28. Motta F, Barone E, Sica A, Selmi C. Inflammaging and Osteoarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Apr;64(2):222–38.

29. Moulin D, Sellam J, Berenbaum F, Guicheux J, Boutet MA. The role of the immune system in osteoarthritis: mechanisms, challenges and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2025 Apr;21(4):221-236. doi: 10.1038/s41584-025-01223-y. Epub 2025 Mar 13. PMID: 40082724.

30. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, *et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2019 Nov;27(11):1578–89.
31. Pereira TV, Jüni P, Saadat P, Xing D, Yao L, Bobos P, *et al.* Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022 Jul 6;378: e069722.
32. Riddle DL, Jiranek WA, Hayes CW. Use of a validated algorithm to judge the appropriateness of total knee arthroplasty in the United States: a multicenter longitudinal cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Aug;66(8):2134–43.
33. McGrory BJ, Weber KL, Jevsevar DS, Sevarino K. Surgical Management of Osteoarthritis of the Knee: Evidence-based Guideline. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016 Aug;24(8): e87-93.
34. Mason C, Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. *Regen Med.* 2008 Jan;3(1):1–5.
35. Vishwanath K, Bonassar LJ. Intra-articular hyaluronic acid injections. In: Maffulli N, editor. *Orthobiologics.* Cham: Springer; 2022. p. 109–122.
36. Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Umbrella Review. Glinkowski WM, Tomaszewski W. *Journal of Clinical Medicine.* 2025;14(4):1272. doi:10.3390/jcm14041272.
37. Stein SM, Mandelbaum BR. Platelet-rich plasma: processing and composition. In: Filardo G, editor. *Orthobiologics.* Cham: Springer; 2022. p. 133–144.
38. Filardo G, Kon E, Roffi A, Di Matteo B, Merli ML, Marcacci M. Platelet-rich plasma: why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015 Sep;23(9):2459–74.

39. Carlos Rodriguez-Merchan E. Are Injections of Platelet-Rich Plasma Overused in Knee Osteoarthritis Despite Their Unproven Effectiveness? *International Journal of Orthopaedics*. 2020;7(5):1352–4.
40. Owen M, Friedenstein AJ. Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. *Ciba Found Symp*. 1988; 136:42–60.
41. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*. 1991 Sep;9(5):641–50.
42. Caplan AI. Why are MSCs therapeutic? New data: new insight. *J Pathol*. 2009 Jan;217(2):318–24.
43. Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell*. 2011 Jul. 8;9(1):11–5.
44. Muschler GF, Simmons H, Mantripragada V, Piuze NS. Bone marrow as a source of cells for musculoskeletal cellular therapies. In: Maffulli N, editor. *Orthobiologics*. Cham: Springer; 2022. p. 29–53.
45. Chahla J, Dean CS, Moatshe G, Pascual-Garrido C, Serra Cruz R, LaPrade RF. Concentrated bone marrow aspirate for the treatment of chondral injuries and osteoarthritis of the knee: A systematic review of outcomes. *Orthop J Sports Med*. 2016 Jan 13;4(1):2325967115625481.
46. Keeling LE, Belk JW, Kraeutler MJ, Kallner AC, Lindsay A, McCarty EC, *et al*. Bone marrow aspirate concentrate for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review. *Am J Sports Med*. 2022 Jul;50(8):2315–23.
47. Ragni E, Viganò M, De Luca P, Pedrini E, de Girolamo L. Adipose-derived stem/stromal cells, stromal vascular fraction, and microfragmented adipose tissue. In: Maffulli N, editor. *Orthobiologics*. Cham: Springer; 2022. p. 55–73.

48. Russo A, Cortina G, Condello V, Collarile M, Orlandi R, Gianoli R, *et al.* Autologous micro-fragmented adipose tissue injection provides significant and prolonged clinical improvement in patients with knee osteoarthritis: a case-series study. *J Exp Ortop.* 2023 Nov 16;10(1):116.

49. Veronesi F, Andriolo L, Salerno M, Boffa A, Giavaresi G, Filardo G. Adipose Tissue-Derived Minimally Manipulated Products versus Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Clinical Evidence and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023 Dec 22;13(1).

50. Wagner W, Horn P, Castoldi M, Diehlmann A, Bork S, Saffrich R, *et al.* Replicative senescence of mesenchymal stem cells: a continuous and organized process. *PLoS ONE.* 2008 May 21;3(5): e2213.

51. Copp G, Robb KP, Viswanathan S. Culture-expanded mesenchymal stromal cell therapy: does it work in knee osteoarthritis? A pathway to clinical success. *Cell Mol Immunol.* 2023 Jun;20(6):626–50.

52. Levy O, Kuai R, Siren EMJ, Bhare D, Milton Y, Nissar N, *et al.* Shattering barriers toward clinically meaningful MSC therapies. *Sci Adv.* 2020 Jul 22;6(30): eaba6884.

53. Park Y-B, Ha C-W, Lee C-H, Yoon YC, Park Y-G. Cartilage Regeneration in Osteoarthritic Patients by a Composite of Allogeneic Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells and Hyaluronate Hydrogel: Results from a Clinical Trial for Safety and Proof-of-Concept with 7 Years of Extended Follow-Up. *Stem Cells Transl Med.* 2017 Feb;6(2):613–21.

54. Thej, C., Ramadasse, B., Walvekar, A. *et al.* Development of a surrogate potency assay to determine the angiogenic activity of Stempeucel®, a pooled, ex-vivo expanded, allogeneic human bone marrow mesenchymal stromal cell product. *Stem Cell Res Ther.* 2017. 8, 47. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0488-3>

55. Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, *et al.* Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2005;7(5):393–5.
56. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, *et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–7.
57. Viswanathan S, Shi Y, Galipeau J, Krampera M, Leblanc K, Martin I, *et al.* Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature. *Cytotherapy*. 2019 Oct;21(10):1019–24.
58. Robinson PG, Murray IR, West CC, Goudie EB, Yong LY, White TO, *et al.* Reporting of mesenchymal stem cell preparation protocols and composition: A systematic review of the clinical orthopaedic literature. *Am J Sports Med*. 2019 Mar;47(4):991–1000.
59. Najar M, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P, Fahmi H. Mesenchymal stromal cell immunology for efficient and safe treatment of osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Sep 22; 8:567813.
60. Molnar V, Pavelić E, Vrdoljak K, Čemerin M, Klarić E, Matišić V, *et al.* Mesenchymal stem cell mechanisms of action and clinical effects in osteoarthritis: A narrative review. *Genes*. 2022 May 26;13(6).
61. Agung M, Ochi M, Yanada S, Adachi N, Izuta Y, Yamasaki T, *et al.* Mobilization of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into the injured tissues after intraarticular injection and their contribution to tissue regeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2006 Dec;14(12):1307–14.
62. Rim YA, Ju JH. The role of fibrosis in osteoarthritis progression. *Life (Basel)*. 2020 Dec 23;11(1).

63. Maacha S, Sidahmed H, Jacob S, Gentilcore G, Calzone R, Grivel J-C, *et al.* Paracrine mechanisms of mesenchymal stromal cells in angiogenesis. *Stem Cells Int.* 2020 Mar 9; 2020:4356359.
64. Sun H, Pratt RE, Hodgkinson CP, Dzau VJ. Sequential paracrine mechanisms are necessary for the therapeutic benefits of stem cell therapy. *Am J Physiol, Cell Physiol.* 2020 Dec 1;319(6):C1141–50.
65. Chow L, Johnson V, Impastato R, Coy J, Strumpf A, Dow S. Antibacterial activity of human mesenchymal stem cells mediated directly by constitutively secreted factors and indirectly by activation of innate immune effector cells. *Stem Cells Transl Med.* 2020 Feb;9(2):235–49.
66. van Dalen SCM, Blom AB, Walgreen B, Slöetjes AW, Helsen MMA, Geven EJW, *et al.* IL-1 β -Mediated Activation of Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells Results in PMN Reallocation and Enhanced Phagocytosis: A Possible Mechanism for the Reduction of Osteoarthritis Pathology. *Front Immunol.* 2019 May 27; 10:1075.
67. Weiss ARR, Dahlke MH. Immunomodulation by mesenchymal stem cells (mscs): mechanisms of action of living, apoptotic, and dead mscs. *Front Immunol.* 2019 Jun 4; 10:1191.
68. Fernandes, T. L., Gomoll, A. H., Lattermann, C., Hernandez, A. J., Bueno, D. F., & Amano, M. T.. Macrophage: A Potential Target on Cartilage Regeneration. *Frontiers in Immunology*,. 2020. 11. doi:10.3389/fimmu.2020.00111.
69. Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. *Nat Biotechnol.* 2014 Mar;32(3):252–60.
70. Eggenhofer, E., Benseler, V., Kroemer, A., *et al.* Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion..*Frontiers in Immunology*, 2012. 3. doi:10.3389/fimmu.2012.00297.

71. Hamilton AM, Cheung W-Y, Gómez-Aristizábal A, Sharma A, Nakamura S, Chaboureau A, *et al.* Iron nanoparticle-labeled murine mesenchymal stromal cells in an osteoarthritic model persists and suggests anti-inflammatory mechanism of action. PLoS ONE. 2019 Dec 3;14(12): e0214107.
72. Grady ST, Britton L, Hinrichs K, Nixon AJ, Watts AE. Persistence of fluorescent nanoparticle-labelled bone marrow mesenchymal stem cells *in vitro* and after intra-articular injection. J Tissue Eng Regen Med. 2019 Feb;13(2):191–202.
73. Caplan AI. Mesenchymal stem cells: time to change the name! Stem Cells Transl Med. 2017 Jun;6(6):1445–51.
74. Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. Exp Hematol. 1976 Sep;4(5):267–74.
75. Bauer SR. Stem Cell-based Products in Medicine: FDA Regulatory Considerations. Handbook of stem cells. Elsevier; 2004. p. 805–14.
76. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Guia de Boas Práticas em Células e Tecidos humanos para uso terapêutico. Guia nº 73/2024 – versão 1. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/inspecao/arquivos/guiabpcelulastecidos.pdf>.
77. Nava S, Sordi V, Pascucci L, Tremolada C, Ciusani E, Zeira O, *et al.* Long-Lasting Anti-Inflammatory Activity of Human Microfragmented Adipose Tissue. Stem Cells Int. 2019 Feb 19; 2019:5901479.
78. Siegel G, Kluba T, Hermanutz-Klein U, Bieback K, Northoff H, Schäfer R. Phenotype, donor age and gender affect function of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. BMC Med. 2013 Jun 11; 11:146.

79. Serena C, Keiran N, Ceperuelo-Mallafre V, Ejarque M, Fradera R, Roche K, *et al.* Obesity and type 2 diabetes alters the immune properties of human adipose derived stem cells. *Stem Cells*. 2016 Oct;34(10):2559–73.
80. Keyt LK, LaPrade MD, Krych AJ, Saris DBF. Injectable allogenic mesenchymal stromal cells: advantages, disadvantages, and challenges. In: Filardo G, Mandelbaum BR, Muschler GF, Rodeo SA, Nakamura N, editors. *Orthobiologics: injectable therapies for the musculoskeletal system*. Cham: Springer; 2022. p. 89–98.
81. González PL, Carvajal C, Cuenca J, Alcayaga-Miranda F, Figueroa FE, Bartolucci J, *et al.* Chorion mesenchymal stem cells show superior differentiation, immunosuppressive, and angiogenic potentials in comparison with haploidentical maternal placental cells. *Stem Cells Transl Med*. 2015 Oct;4(10):1109–21.
82. Fernandes TL, Kimura HA, Pinheiro CCG, *et al.* Human Synovial Mesenchymal Stem Cells Good Manufacturing Practices for Articular Cartilage Regeneration. *Tissue Eng Part C Methods*. 2018 Dec;24(12):709-716. doi: 10.1089/ten.TEC.2018.0219. PMID: 30412046; PMCID: PMC6306653.
83. Shimomura K, Ando W, Moriguchi Y, Sugita N, Yasui Y, Koizumi K, *et al.* Next Generation Mesenchymal Stem Cell (MSC)-Based Cartilage Repair Using Scaffold-Free Tissue Engineered Constructs Generated with Synovial Mesenchymal Stem Cells. *Cartilage*. 2015 Apr;6(2 Suppl):13S-29S.
84. Fernandes, T. L., Cortez de SantAnna, J. P., Frisene, *et al.* Systematic Review of Human Dental Pulp Stem Cells for Cartilage Regeneration. 2020. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 26(1), 1–12. doi: 10.1089/ten.teb.2019.0140.
85. Bauer C, Berger M, Baumgartner RR, *et al.* A Novel Cross-Linked Hyaluronic Acid Porous Scaffold for Cartilage Repair: An *In Vitro* Study With Osteoarthritic Chondrocytes. *Cartilage*. 2016 Jul;7(3):265-73. doi: 10.1177/1947603515611949. Epub 2015 Oct 26. PMID: 27375842; PMCID: PMC4918062.

86. Cumpston M, Flemyng E, Thomas J, *et al.* Chapter 1: Introduction. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane, 2024. Available from training.cochrane.org/handbook.

87. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG, *et al.* Chapter 10: Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane, 2024.

88. Lasserson TJ, Thomas J, Higgins JPT. Chapter 1: Starting a review. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

89. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, *et al.* (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3. Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 [Internet]. Available from: <http://www.training.cochrane.org/handbook>.

90. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Marshall C, *et al.* Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, *et al.*, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 [Internet]. 2022. Available from: <http://www.training.cochrane.org/handbook>.

91. McKenzie JE, Brennan SE, Ryan RE, *et al.* Chapter 3: Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, *et al.*, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 [Internet]. Cochrane; 2022. Available from: <http://www.training.cochrane.org/handbook>.

92. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372: n71.
93. Li T, Higgins JPT, Deeks JJ. Chapter 5: Collecting data. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5. Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
94. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, *et al.* Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5. Cochrane, 2024.
95. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343: d5928.
96. Schünemann HJ, Higgins JPT, Vist GE, *et al.* Chapter 14: Completing 'Summary of findings' tables and grading the certainty of the evidence. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5.
97. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924–6.
98. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A, editors. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations*. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook.

99. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2024. Available from [gradepro.org](https://www.gradepro.org).
100. Davey J, Turner RM, Clarke MJ, Higgins JP. Characteristics of meta-analyses and their component studies in the Cochrane Database of Systematic Reviews: a cross-sectional, descriptive analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Dec;11(1):160.
101. Rice K, Higgins JPT, Lumley T. A re-evaluation of fixed effect(s) meta-analysis. *J Royal Statistical Soc A*. 2018 Jan;181(1):205–27.
102. Lewis S, Clarke M. Forest plots: trying to see the wood and the trees. *BMJ*. 2001 Jun 16;322(7300):1479–80.
103. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, *et al*. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015 Jan 1;4(1):1.
104. Cumpston M, Lasserson T, Flemyng E, Page MJ. Chapter III: Reporting the review. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5. Cochrane, 2024.
105. Hunter DJ, Guermazi A, Roemer F, Zhang Y, Neogi T. Structural correlates of pain in joints with osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2013 Sep;21(9):1170–8.
106. Altman R, Brandt K, Hochberg M, *et al*. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Results from a workshop. *Osteoarthritis Cartilage*. 1996 Dec;4(4):217-43. doi: 10.1016/s1063-4584(05)80101-3. PMID: 11048620.
107. Jüni P, Reichenbach S, Dieppe P. Osteoarthritis: rational approach to treating the individual. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2006 Aug;20(4):721–40.

108. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Osteoarthritis: Structural Endpoints for the Development of Drugs, Devices, and Biological Products for Treatment Guidance for Industry. FDA; 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/71132>.

109. Lv Z, Cai X, Bian Y, Wei Z, Zhu W, Zhao X, *et al*. Advances in mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: from preclinical and clinical perspectives. *Bioengineering (Basel)*. 2023 Feb 2;10(2).

110. FDA. FDA 2016. U. S Food and Drug Administration. What is a Serious Adverse Event? [Internet]. FDA 2016. U. S Food and Drug Administration. What is a Serious Adverse Event? 2016 [cited 2023 Jun 13]. Available from: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>.

111. Pham T, van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, *et al*. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthr Cartil*. 2004 May;12(5):389–99.

112. Berglund AK, Fortier LA, Antczak DF, Schnabel LV. Immunoprivileged no more: measuring the immunogenicity of allogeneic adult mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2017 Dec 22;8(1):288.

113. Bellamy N, Kirwan J, Boers M, Brooks P, Strand V, Tugwell P, *et al*. Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis. consensus development at OMERACT III. *Journal of Rheumatology* 1997;24(4):799-802.

114. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.

115. The Cochrane Collaboration. Review Manager [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2020 [cited 2023 Aug 26]. Available from: <http://revman.cochrane.org>.
116. Higgins JP, Eldridge S, Li T. Chapter 23: Including variants on randomized trials. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. version 6.4. 2023 [cited 2024 Jul 5]. Available from: <http://www.training.cochrane.org/handbook>.
117. Lim H-C, Park Y-B, Ha C-W, Cole BJ, Lee B-K, Jeong H-J, *et al.* Allogeneic Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cell Implantation Versus Microfracture for Large, Full-Thickness Cartilage Defects in Older Patients: A Multicenter Randomized Clinical Trial and Extended 5-Year Clinical Follow-up. *Orthop J Sports Med.* 2021 Jan 12;9(1):2325967120973052.
118. Zhao X, Ruan J, Tang H, Li J, Shi Y, Li M, *et al.* Multi-compositional MRI evaluation of repair cartilage in knee osteoarthritis with treatment of allogeneic human adipose-derived mesenchymal progenitor cells. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Oct 21;10(1):308.
119. Gupta PK, Chullikana A, Rengasamy M, Shetty N, Pandey V, Agarwal V, *et al.* Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells (Stempeucel®): preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint. *Arthritis Res Ther.* 2016 Dec 20;18(1):301.
120. Lu L, Dai C, Du H, Li S, Ye P, Zhang L, *et al.* Intra-articular injections of allogeneic human adipose-derived mesenchymal progenitor cells in patients with symptomatic bilateral knee osteoarthritis: a Phase I pilot study. *Regen Med.* 2020 May;15(5):1625–36.
121. Wang Y, Jin W, Liu H, Cui Y, Mao Q, Fei Z, *et al.* [curative effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells by intra-articular injection for degenerative knee osteoarthritis]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2016 Dec 8;30(12):1472–7.

122. Emadedin M, Labibzadeh N, Liastani MG, Karimi A, Jaroughi N, Bolurieh T, *et al.* Intra-articular implantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells to treat knee osteoarthritis: a randomized, triple-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical trial. *Cytotherapy*. 2018 Oct 11;20(10):1238–46.

123. Shadmanfar S, Labibzadeh N, Emadedin M, Jaroughi N, Azimian V, Mardpour S, *et al.* Intra-articular knee implantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in rheumatoid arthritis patients with knee involvement: Results of a randomized, triple-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical trial. *Cytotherapy*. 2018 Apr;20(4):499–506.

124. Soltani SK, Forogh B, Ahmadbeigi N, Hadizadeh Kharazi H, Fallahzadeh K, Kashani L, *et al.* Safety and efficacy of allogenic placental mesenchymal stem cells for treating knee osteoarthritis: a pilot study. *Cytotherapy*. 2019 Jan;21(1):54–63.

125. Gupta PK, Maheshwari S, Cherian J, Goni V, Sharma A, Tripathy SK, *et al.* Mesenchymal Stem/Stromal Cells: allogeneic, off the shelf, pooled, bm - MSCs (Stempeucel®) – a potential break through therapy for grade ii and iii osteoarthritis knee. *Cytotherapy*. 2022 May;24(5): S32–3.

126. Hashimoto Y, Nishida Y, Takahashi S, Nakamura H, Mera H, Kashiwa K, *et al.* Transplantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells under arthroscopic surgery with microfracture versus microfracture alone for articular cartilage lesions in the knee: A multicenter prospective randomized control clinical trial. *Regenerative Therapy*. 2019 Dec; 11:106–13.

127. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T, Saito M, Murata N, Yoneda M. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthr Cartil*. 2002 Mar;10(3):199–206.

128. Lee W-S, Kim HJ, Kim K-I, Kim GB, Jin W. Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee

Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Stem Cells Transl Med.* 2019 Jun;8(6):504–11.

129. Ho KK-W, Lee WY-W, Griffith JF, Ong MT-Y, Li G. Randomized control trial of mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis - A Hong Kong pilot study. *J Orthop Translat.* 2022 Nov; 37:69–77.

130. Chen C-F, Hu C-C, Wu C-T, Wu H-TH, Chang C-S, Hung Y-P, *et al.* Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection of allogeneic adipose-derived stem cells (ADSCs) ELIXCYTE®: a phase I/II, randomized, active-control, single-blind, multiple-center clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Oct 30;12(1):562.

131. Fiolin J, Dilogio IH, Lubis AMT, Pawitan JA, Liem IK, Pandelaki J, *et al.* Functional and radiological comparison of umbilical cord mesenchymal stem cells, somatotropin, and hyaluronic acid injection for cartilage repair in early osteoarthritis of the knee: A randomized controlled trial. *Orthop J Sports Med.* 2020 May 1;8(5_suppl5):2325967120S0004.

132. Wong KL, Lee KBL, Tai BC, Law P, Lee EH, Hui JHP. Injectable cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in varus knees with cartilage defects undergoing high tibial osteotomy: a prospective, randomized controlled clinical trial with 2 years' follow-up. *Arthroscopy.* 2013 Dec;29(12):2020–8.

133. Sadat-Ali M, AlOmran AS, AlMousa SA, AlSayed HN, AlTabash KW, Azam MQ, *et al.* Autologous Bone Marrow-Derived Chondrocytes for Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Adv Orthop.* 2021 Nov 20; 2021:2146722.

134. Akgun I, Unlu MC, Erdal OA, Ogut T, Erturk M, Ovali E, *et al.* Matrix-induced autologous mesenchymal stem cell implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation in the treatment of chondral defects of the knee: a 2-year randomized study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015 Feb;135(2):251–63.

135. Lamo-Espinosa JM, Blanco JF, Sánchez M, Moreno V, Granero-Moltó F, Sánchez-Guijo F, *et al.* Phase II multicenter randomized controlled clinical trial on the efficacy of intra-articular injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells with platelet rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis. *J Transl Med.* 2020 Sep 18;18(1):356.

136. Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, Granero-Moltó F, Nuñez-Córdoba JM, Sánchez-Echenique C, *et al.* Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med.* 2016 Aug 26;14(1):246.

137. Vega A, Martín-Ferrero MA, Del Canto F, Alberca M, García V, Munar A, *et al.* Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: A randomized controlled trial. *Transplantation.* 2015 Aug;99(8):1681–90.

138. Bastos R, Mathias M, Andrade R, Amaral RJFC, Schott V, Balduino A, *et al.* Intra-articular injection of culture-expanded mesenchymal stem cells with or without addition of platelet-rich plasma is effective in decreasing pain and symptoms in knee osteoarthritis: a controlled, double-blind clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020 Jun;28(6):1989–99.

139. Kuah D, Sivell S, Longworth T, James K, Guermazi A, Cicuttini F, *et al.* Safety, tolerability and efficacy of intra-articular Progenza in knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled single ascending dose study. *J Transl Med.* 2018 Mar 6;16(1):49.

140. Freitag J, Bates D, Wickham J, Shah K, Huguenin L, Tenen A, *et al.* Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Regen Med.* 2019 Mar;14(3):213–30.

141. Matas J, Orrego M, Amenabar D, Infante C, Tapia-Limonchi R, Cadiz MI, *et al.* Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) for Knee Osteoarthritis:

Repeated MSC Dosing Is Superior to a Single MSC Dose and to Hyaluronic Acid in a Controlled Randomized Phase I/II Trial. *Stem Cells Transl Med*. 2019 Mar;8(3):215–24.

142. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec;16(4):494–502.

143. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11: S240-52.

144. Roos EM, Klässbo M, Lohmander LS. WOMAC osteoarthritis index. Reliability, validity, and responsiveness in patients with arthroscopically assessed osteoarthritis. Western Ontario and MacMaster Universities. *Scand J Rheumatol*. 1999;28(4):210–5.

145. Ware, Kosinski, Dewey. Short-Form 36 Health Survey (SF-36). A Compendium of Tests, Scales and Questionnaires: The Practitioner's Guide to Measuring Outcomes after Acquired Brain Impairment. Psychology Press; 2020. p. 661–70.

146. Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, Bombardier C, Felson D, Hochberg M, van der Heijde D, Dougados M. Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):29-33. doi: 10.1136/ard.2004.022905. Epub 2004 Jun 18. PMID: 15208174; PMCID: PMC1755212.

147. Dougados M, Leclaire P, van der Heijde D, Bloch DA, Bellamy N, Altman RD. Response criteria for clinical trials on osteoarthritis of the knee and hip: a report of the Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical

Trials response criteria initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000 Nov;8(6):395-403. doi: 10.1053/joca.2000.0361. PMID: 11069723.

148. Farrar, J. T., Young, J. P., LaMoreaux, L., Werth, J. L., & Poole, M. R. (2001). Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*, 94(2), 149–158. doi:10.1016/s0304-3959(01)00349-9.

149. Clement ND, Bardgett M, Weir D, Holland J, Gerrand C, Deehan DJ. What is the minimum clinically important difference for the WOMAC index after TKA? *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Oct;476(10):2005–14.

150. Wang Y, Han Z-B, Song Y-P, Han ZC. Safety of mesenchymal stem cells for clinical application. *Stem Cells Int*. 2012 May 16; 2012:652034.

151. Xu C, Zhou X, Zorzela L, Ju K, Furuya-Kanamori L, Lin L, *et al*. Utilization of the evidence from studies with no events in meta-analyses of adverse events: an empirical investigation. *BMC Med*. 2021 Jun 15;19(1):141.

152. Peryer G, Golder S, Junqueira D, *et al*. Chapter 19: Adverse effects. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5. Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

153. Jin WS, Yin LX, Sun HQ, Zhao Z, Yan XF. Mesenchymal Stem Cells Injection Is More Effective Than Hyaluronic Acid Injection in the Treatment of Knee Osteoarthritis With Similar Safety: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthroscopy*. 2025;41(2):318–332. doi: 10.1016/j.arthro.2024.07.027.

154. Kyriakidis T, Pitsilos C, Iosifidou M, Tzaveas A, Gigis I, Ditsios K, *et al*. Stem cells for the treatment of early to moderate osteoarthritis of the knee: a systematic review. *J EXP ORTOP*. 2023 Oct 7;10(1):102.

155. Zhao D, Pan J-K, Yang W-Y, Han Y-H, Zeng L-F, Liang G-H, *et al.* Intra-Articular Injections of Platelet-Rich Plasma, Adipose Mesenchymal Stem Cells, and Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Associated With Better Outcomes Than Hyaluronic Acid and Saline in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Arthroscopy*. 2021 Jul;37(7):2298-2314.e10.
156. Razak HRBA, Corona K, Totlis T, Chan LYT, Salreta JF, Sleiman O, *et al.* Mesenchymal stem cell implantation provides short-term clinical improvement and satisfactory cartilage restoration in patients with knee osteoarthritis, but the evidence is limited: a systematic review performed by the early-osteoarthritis group of ESSKA-European knee associates' section. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2023 Dec;31(12):5306–18.
157. Wiggers TG, Winters M, Van den Boom NA, Haisma HJ, Moen MH. Autologous stem cell therapy in knee osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2021 Oct;55(20):1161–9.
158. Pas HI, Winters M, Haisma HJ, Koenis MJ, Tol JL, Moen MH. Stem cell injections in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *Br J Sports Med*. 2017 Aug;51(15):1125–33.
159. Yubo M, Yanyan L, Li L, Tao S, Bo L, Lin C. Clinical efficacy and safety of mesenchymal stem cell transplantation for osteoarthritis treatment: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017 Apr 27;12(4): e0175449.
160. Song Y, Zhang J, Xu H, Lin Z, Chang H, Liu W, *et al.* Mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Translat*. 2020 Sep; 24:121–30.
161. Huang R, Li W, Zhao Y, Yang F, Xu M. Clinical efficacy and safety of stem cell therapy for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(11):e19434.

162. Goldberg A, Mitchell K, Soans J, Kim L, Zaidi R. The use of mesenchymal stem cells for cartilage repair and regeneration: a systematic review. *J Orthop Surg Res.* 2017 Mar 9;12(1):39.
163. Hernández AP, de la Mata Llord J. Expanded Mesenchymal Stromal Cells in knee osteoarthritis: A systematic literature review. *Reumatol Clin.* 2022 Jan;18(1):49–55.
164. Peeters CMM, Leijns MJC, Reijman M, van Osch GJVM, Bos PK. Safety of intra-articular cell-therapy with culture-expanded stem cells in humans: a systematic literature review. *Osteoarthr Cartil.* 2013 Oct;21(10):1465–73.
165. Lee DH, Kim SA, Song J-S, Shetty AA, Kim B-H, Kim SJ. Cartilage Regeneration Using Human Umbilical Cord Blood Derived Mesenchymal Stem Cells: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2022 Dec 6;58(12).
166. Shoukrie SI, Venugopal S, Dhanoa RK, Selvaraj R, Selvamani TY, Zahra A, *et al.* Safety and efficacy of injecting mesenchymal stem cells into a human knee joint to treat osteoarthritis: A systematic review. *Cureus.* 2022 May 8;14(5):e24823.
167. Jevotovsky DS, Alfonso AR, Einhorn TA, Chiu ES. Osteoarthritis and stem cell therapy in humans: a systematic review. *Osteoarthr Cartil.* 2018 Jun;26(6):711–29.
168. Di Matteo B, Vandenbulcke F, Vitale ND, Iacono F, Ashmore K, Marcacci M, *et al.* Minimally manipulated mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review of clinical evidence. *Stem Cells Int.* 2019 Aug 14; 2019:1735242.
169. Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, Goodrich JA, Dragoo JL, McCarty EC. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med.* 2021 Jan;49(1):249–60.

170. Chahla J, Piuze NS, Mitchell JJ, Dean CS, Pascual-Garrido C, LaPrade RF, *et al.* Intra-Articular Cellular Therapy for Osteoarthritis and Focal Cartilage Defects of the Knee: A Systematic Review of the Literature and Study Quality Analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2016 Sep 21;98(18):1511–21.

171. Mautner K, Gottschalk M, Boden SD, *et al.* Cell-based versus corticosteroid injections for knee pain in osteoarthritis: a randomized phase 3 trial. *Nat Med.* 2023 Dec;29(12):3120-3126. doi: 10.1038/s41591-023-02632-w. PMID: 37919438; PMCID: PMC10719084.

172. Jaibaji M, Jaibaji R, Volpin A. Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Cartilage Defects of the Knee: A Systematic Review of the Clinical Outcomes. *Am J Sports Med.* 2021 Nov;49(13):3716-3727. doi: 10.1177/0363546520986812. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33555942.

173. Ishak-Samrin M, Naina-Mohamed I, Zulfarina MS, Abdul Wahid SF, Mohd Don AF, Mohamad N, Ramlan MKR, Badrul AHMY. Treatment of Knee Osteoarthritis and Chondral Injury with Umbilical Cord/Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells: A Systematic Review of Safety and Efficacy. *J Funct Biomater.* 2025 Mar 1;16(3):84. doi: 10.3390/jfb16030084. PMID: 40137363; PMCID: PMC11942840.

174. Epanomeritakis IE, Lee E, Lu V, Khan W. The Use of Autologous Chondrocyte and Mesenchymal Stem Cell Implants for the Treatment of Focal Chondral Defects in Human Knee Joints-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 6;23(7):4065. doi: 10.3390/ijms23074065. PMID: 35409424; PMCID: PMC8999850.

175. Chiang MH, Kuo YJ, Chen YP. Expanded mesenchymal stem cell transplantation following marrow stimulation is more effective than marrow stimulation alone in treatment of knee cartilage defect: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2020 Sep;106(5):977-983. doi: 10.1016/j.otsr.2020.04.008. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32536601.

176. Arshi, A., Petrigliano, F. A., Williams, R. J., & Jones, K. J. (2020). Stem Cell Treatment for Knee Articular Cartilage Defects and Osteoarthritis. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 13(1), 20–27. doi:10.1007/s12178-020-09598-z.
177. Zorzela L, Golder S, Liu Y, Pilkington K, Hartling L, Joffe A, *et al.* Quality of reporting in systematic reviews of adverse events: systematic review. *BMJ*. 2014 Jan 8;348: f7668.
178. Murray IR, Chahla J, Wordie SJ, Shapiro SA, Piuizzi NS, Frank RM, *et al.* Regulatory and ethical aspects of orthobiologic therapies. *Orthop J Sports Med*. 2022;10(11):23259671221101626.
179. Reginster JY, Reiter-Niesert S, Bruyère O, Berenbaum F, Brandi ML, Branco J, *et al.* Recommendations for an update of the 2010 European regulatory guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis and reflections about related clinically relevant outcomes: expert consensus statement. *Osteoarthr Cartil*. 2015 Dec;23(12):2086–93.
180. Murray IR, Chahla J, Frank RM, Piuizzi NS, Mandelbaum BR, Dragoo JL; Members of the Biologics Association. Rogue stem cell clinics. *Bone Joint J*. 2020;102-B (2):148–154. doi: 10.1302/0301-620X.102B2.BJJ-2019-1375.R1.
181. Muthu S, Mir AA, Kumar R, Yadav V, Jeyaraman M, Khanna M. What is the clinically significant ideal mesenchymal stromal cell count in the management of osteoarthritis of the knee? - Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Orthop Trauma*. 2022 Feb; 25:101744.

APÊNDICES

APÊNDICE I: estratégias de busca para as bases de dados eletrônicas

Base de dados	Estratégia de busca
Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (via Wiley)	#1 MeSH descriptor: [Osteoarthritis, Knee] explode all trees #2 (Knee Osteoarthritides) OR (Knee Osteoarthritis) OR (Osteoarthritis of Knee) OR (Osteoarthritis of the Knee) OR (Knee Arthrosis) OR (Knee Arthroses) #3 MeSH descriptor: [Cartilage Diseases] explode all trees #4 (Cartilage Diseases) OR (Cartilage Disease) OR (Chondromalacia) OR (Chondromalacias) OR (Chondral lesions) OR (Chondromalacia Patellae) #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 MeSH descriptor: [Stem cells] explode all trees #7 (Stem Cells) OR (Cell, Stem) OR (Cells, Stem) OR (Stem Cell) OR (Progenitor Cells) OR (Cell, Progenitor) OR (Cells, Progenitor) OR (Progenitor Cell) OR (Mother Cells) OR (Cell, Mother) OR (Cells, Mother) OR (Mother

Cell) OR (Colony-Forming Unit) OR (Colony Forming Unit) OR (Colony-Forming Units) OR (Colony Forming Units)

#8 MeSH descriptor: [Mesenchymal Stem Cells]
explode all trees

#9 (Mesenchymal Stem Cells) OR (Stem Cell, Mesenchymal) OR (Stem Cells, Mesenchymal) OR (Mesenchymal Stem Cell) OR (Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells) OR (Bone Marrow Stromal Cells) OR (Bone Marrow Stromal Cell) OR (Bone Marrow Stromal Cells, Multipotent) OR (Multipotent Bone Marrow Stromal Cells) OR (Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells) OR (Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells) OR (Mesenchymal Stem Cells, Adipose-Derived) OR (Mesenchymal Stem Cells, Adipose Derived) OR (Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells) OR (Adipose Derived Mesenchymal Stromal Cells) OR (Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells) OR (Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stem Cells) OR (Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stromal Cells) OR (Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stromal Cells) OR (Mesenchymal Stromal Cells) OR (Mesenchymal Stromal Cell) OR (Stromal Cell, Mesenchymal) OR (Stromal Cells, Mesenchymal) OR (Multipotent Mesenchymal Stromal Cells) OR (Mesenchymal Stromal Cells, Multipotent) OR (Mesenchymal Progenitor Cell) OR (Mesenchymal Progenitor Cells) OR (Progenitor Cell, Mesenchymal) OR (Progenitor

Cells, Mesenchymal) OR (Wharton Jelly Cells) OR
(Wharton's Jelly Cells) OR (Wharton's Jelly Cell) OR
(Whartons Jelly Cells) OR (Bone Marrow Stromal Stem
Cells)

#10 MeSH descriptor: [Cell- and Tissue-Based Therapy]
explode all trees

#11 (Cell-Based Therapy) OR (Tissue-Based Therapy)
OR (Cell and Tissue Based Therapy) OR (Tissue
Therapy) OR (Cell Therapy)

#12 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11

#13 #5 AND #12

#13 In [Trials]

EMBASE (via Elsevier) #1 'knee osteoarthritis'/exp OR (Knee Osteoarthritis)
OR (Knee Osteoarthritis) OR (Osteoarthritis of Knee)
OR (Osteoarthritis of the Knee) OR (Knee Arthrosis) OR
(Knee Arthroses)

#2 'chondropathy'/exp OR (chondropathy) OR (Cartilage
Diseases) OR (Cartilage Disease) OR
(Chondromalacia) OR (Chondromalacias) OR (Chondral

lesions) OR 'chondromalacia'/exp

#3 #1 OR #2

#4 'stem cell'/exp OR (Stem Cells) OR (Cell, Stem) OR (Cells, Stem) OR (Stem Cell) OR (Progenitor Cells) OR (Cell, Progenitor) OR (Cells, Progenitor) OR (Progenitor Cell) OR (Mother Cells) OR (Cell, Mother) OR (Cells, Mother) OR (Mother Cell) OR (Colony-Forming Unit) OR (Colony Forming Unit) OR (Colony-Forming Units) OR (Colony Forming Units)

#5 'mesenchymal stem cell'/exp OR (Mesenchymal Stem Cells) OR (Stem Cell, Mesenchymal) OR (Stem Cells, Mesenchymal) OR (Mesenchymal Stem Cell) OR (Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells) OR (Bone Marrow Stromal Cells) OR (Bone Marrow Stromal Cell) OR (Bone Marrow Stromal Cells, Multipotent) OR (Multipotent Bone Marrow Stromal Cells) OR (Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells) OR (Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells) OR (Mesenchymal Stem Cells, Adipose-Derived) OR (Mesenchymal Stem Cells, Adipose Derived) OR (Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells) OR (Adipose Derived Mesenchymal Stromal Cells) OR (Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells) OR (Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stem Cells) OR (Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stromal Cells) OR (Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stromal Cells) OR (Mesenchymal Stromal Cells) OR (Mesenchymal

Stromal Cell) OR (Stromal Cell, Mesenchymal) OR
 (Stromal Cells, Mesenchymal) OR (Multipotent
 Mesenchymal Stromal Cells) OR (Mesenchymal
 Stromal Cells, Multipotent) OR (Mesenchymal
 Progenitor Cell) OR (Mesenchymal Progenitor Cells)
 OR (Progenitor Cell, Mesenchymal) OR (Progenitor
 Cells, Mesenchymal) OR (Wharton Jelly Cells) OR
 (Whartons Jelly Cells) OR (Bone Marrow Stromal Stem
 Cells)

#6 'biological therapy'/exp OR (Cell-Based Therapy) OR
 (Tissue-Based Therapy) OR (Cell and Tissue Based
 Therapy) OR (Tissue Therapy) OR (Cell Therapy)

#7 #4 OR #5 OR #6

#8 #3 AND #7

#9 #8 AND 'clinical trial'/de OR 'randomized controlled
 trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind
 procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR
 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR
 'prospective study'/de OR 'randomi?ed controlled'
 NEXT/1 trial* OR rct OR 'randomly allocated' OR
 'allocated randomly' OR 'random allocation' OR
 allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR
 double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEAR/1
 blind* OR placebo*

#10 #9 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

MEDLINE (via Pubmed)

#1 "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR (Knee Osteoarthritis) OR (Knee Osteoarthritis) OR (Osteoarthritis of Knee) OR (Osteoarthritis of the Knee) OR (Knee Arthrosis) OR (Knee Arthroses)

#2 "Cartilage Diseases"[Mesh] OR (Cartilage Diseases) OR (Cartilage Disease) OR (Chondromalacia) OR (Chondromalacias) OR (Chondral lesions) OR (chondropathy) OR "Chondromalacia Patellae"[Mesh] OR (Chondromalacia Patellae)

#3 #1 OR #2

#4 "Stem Cells"[Mesh] OR (Stem Cells) OR (Cell, Stem) OR (Cells, Stem) OR (Stem Cell) OR (Progenitor Cells) OR (Cell, Progenitor) OR (Cells, Progenitor) OR (Progenitor Cell) OR (Mother Cells) OR (Cell, Mother) OR (Cells, Mother) OR (Mother Cell) OR (Colony-Forming Unit) OR (Colony Forming Unit) OR (Colony-Forming Units) OR (Colony Forming Units)

#5 "Mesenchymal Stem Cells"[Mesh] OR (Mesenchymal Stem Cells) OR (Stem Cell, Mesenchymal) OR (Stem Cells, Mesenchymal) OR (Mesenchymal Stem Cell) OR (Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells) OR (Bone Marrow Stromal Cells) OR (Bone Marrow Stromal Cell) OR (Bone Marrow Stromal Cells, Multipotent) OR (Multipotent Bone Marrow Stromal Cells) OR (Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells) OR (Adipose Derived

Mesenchymal Stem Cells) OR (Mesenchymal Stem Cells, Adipose-Derived) OR (Mesenchymal Stem Cells, Adipose Derived) OR (Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells) OR (Adipose Derived Mesenchymal Stromal Cells) OR (Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells) OR (Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stem Cells) OR (Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stromal Cells) OR (Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stromal Cells) OR (Mesenchymal Stromal Cells) OR (Mesenchymal Stromal Cell) OR (Stromal Cell, Mesenchymal) OR (Stromal Cells, Mesenchymal) OR (Multipotent Mesenchymal Stromal Cells) OR (Mesenchymal Stromal Cells, Multipotent) OR (Mesenchymal Progenitor Cell) OR (Mesenchymal Progenitor Cells) OR (Progenitor Cell, Mesenchymal) OR (Progenitor Cells, Mesenchymal) OR (Wharton Jelly Cells) OR (Wharton's Jelly Cells) OR (Wharton's Jelly Cell) OR (Whartons Jelly Cells) OR (Bone Marrow Stromal Stem Cells)

#6 "Cell- and Tissue-Based Therapy"[Mesh] OR (Cell-Based Therapy) OR (Tissue-Based Therapy) OR (Cell and Tissue Based Therapy) OR (Tissue Therapy) OR (Cell Therapy)

#7 #4 OR #5 OR #6

#8 #3 AND #7

	#9 #8 AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	
Physiotherapy Evidence Database - PEDro	#1 Stem cells #2 Stem cell #3 Stem #4 Cell Therapy #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4	
SPORTDiscus (via EBSCO)	S1 SU osteoarthritis knee OR ((Knee Osteoarthritis) OR (Knee Osteoarthritis) OR (Osteoarthritis of Knee) OR (Osteoarthritis of the Knee) OR (Knee Arthrosis) OR (Knee Arthroses)) OR SU Cartilage Diseases OR (Cartilage Diseases) OR (Cartilage Disease) OR (Chondromalacia) OR (Chondromalacias) OR (Chondral lesions) OR (chondropathy) OR "Chondromalacia Patellae"[Mesh] OR (Chondromalacia Patellae)) S2 SU Stem Cells OR (Stem Cells) OR (Cell, Stem) OR (Cells, Stem) OR (Stem Cell) OR (Progenitor Cells) OR (Cell, Progenitor) OR (Cells, Progenitor) OR (Progenitor Cell) OR (Mother Cells) OR (Cell, Mother) OR (Cells,	

Mother) OR (Mother Cell) OR (Colony-Forming Unit)
 OR (Colony Forming Unit) OR (Colony-Forming Units)
 OR (Colony Forming Units)) OR SU Mesenchymal
 Stem Cells OR ((Mesenchymal Stem Cells) OR (Stem
 Cell, Mesenchymal) OR (Stem Cells, Mesenchymal) OR
 (Mesenchymal Stem Cell) OR (Bone Marrow
 Mesenchymal Stem Cells) OR (Bone Marrow Stromal
 Cells) OR (Bone Marrow Stromal Cell) OR (Bone
 Marrow Stromal Cells, Multipotent) OR (Multipotent
 Bone Marrow Stromal Cells) OR (Adipose-Derived
 Mesenchymal Stem Cells) OR (Adipose Derived
 Mesenchymal Stem Cells) OR (Mesenchymal Stem
 Cells, Adipose-Derived) OR (Mesenchymal Stem Cells,
 Adipose Derived) OR (Adipose-Derived Mesenchymal
 Stromal Cells) OR (Adipose Derived Mesenchymal
 Stromal Cells) OR (Adipose Tissue-Derived
 Mesenchymal Stem Cells) OR (Adipose Tissue Derived
 Mesenchymal Stem Cells) OR (Adipose Tissue-Derived
 Mesenchymal Stromal Cells) OR (Adipose Tissue
 Derived Mesenchymal Stromal Cells) OR
 (Mesenchymal Stromal Cells) OR (Mesenchymal
 Stromal Cell) OR (Stromal Cell, Mesenchymal) OR
 (Stromal Cells, Mesenchymal) OR (Multipotent
 Mesenchymal Stromal Cells) OR (Mesenchymal
 Stromal Cells, Multipotent) OR (Mesenchymal
 Progenitor Cell) OR (Mesenchymal Progenitor Cells)
 OR (Progenitor Cell, Mesenchymal) OR (Progenitor
 Cells, Mesenchymal) OR (Wharton Jelly Cells) OR
 (Wharton's Jelly Cells) OR (Wharton's Jelly Cell) OR
 (Whartons Jelly Cells) OR (Bone Marrow Stromal Stem
 Cells)) OR SU (Cell- and Tissue-Based Therapy) OR (
 (Cell-Based Therapy) OR (Tissue-Based Therapy) OR
 (Cell and Tissue Based Therapy) OR (Tissue Therapy)

	OR (Cell Therapy))
	S3 S1 AND S2
ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov)	#1 (Knee Osteoarthritides) OR (Knee Osteoarthritis) OR (Knee Arthrosis) OR (Knee Arthroses) OR (Cartilage Diseases) OR (Cartilage Disease) OR (Chondromalacia) OR (Chondromalacias) OR (Chondral lesions) #2 (Stem Cells) OR (Cell Therapy) OR (Stem) #3 #1 AND #2
The World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (apps.who.int/trialsearch h)	-
Open Grey (http://www.opengrey.eu/)	-

APÊNDICE II: tabela de características dos estudos excluídos

Id	Estudo	Justificativa para exclusão
Garay-Mendoza <i>et al.</i> (2018) (1)	Garay-Mendoza 2017 NCT01485198	Intervenção inadequada: BMAC sem técnica de terapia celular avançada.
Hunter <i>et al.</i> (2021) (2)	Hunter, 2021 Protocol Registration not available	Intervenção inadequada: TG-C é uma mistura de condrócitos humanos maduros alogênicos e células humanas GP2-293 alogênicas com expressão do fator de crescimento transformador beta 1.
Koh <i>et al.</i> (2016) (3)	Koh 2016 Protocol Registration not available	Intervenção inadequada: CEM-AD isoladas de tecido adiposo de nádegas. Sem técnica avançada de terapia celular.
Nguyen <i>et al.</i> (2017) (4)	Nguyen 2017 NCT02142842	Intervenção inadequada: SVF sem técnica de terapia celular avançada.
Toan <i>et al.</i> (2020) (5)	Toan 2019 Protocol Registration not available	Ausência de comparativo Intervenção inadequada: BMAC sem técnica de terapia celular avançada.
6 Venosa <i>et al.</i> (2022) (6)	Venosa, 2022 Protocol Registration not available	Intervenção inadequada: lipoaspiração e injeção sem técnica de terapia celular avançada.

Legenda: Referências dos estudos excluídos:

1: Garay-Mendoza D, Villarreal-Martinez L, Garza-Bedolla A, *et al.* The effect of intra-articular injection of autologous bonemarrow stem cells on pain and knee function in patients with osteoarthritis. International Journal of Rheumatic Diseases. 2017: 1-8.

- 2: Hunter, D.; Mobasheri, A.; Mareya, S.; Wang, M.; Choi, H.; Han, S.; Noh, M. Safety of TG-C: 12 years of follow-up safety data from phase 1, phase 2, ongoing phase 3, and long-term safety trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021. Volume 29 (0), pp. S253-S254.
- 3: Koh Y, Kwon O, Kim Y, Choi Y, Tak D. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells with Microfracture Versus Microfracture Alone: 2-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. *Arthroscopy*: 2016; 32(1):97-109.
- 4: Nguyen PD, Tran TD, Nguyen HT, *et al*. Comparative Clinical Observation of Arthroscopic Microfracture in the Presence and Absence of a Stromal Vascular Fraction Injection for Osteoarthritis. *Stem Cells Translational Medicine*. 2017; 6:187–195.
- 5: Toan DD, Binh NT, Dung TT, *et al*. The effectiveness of knee osteoarthritis treatment by arthroscopic microfracture technique in combination with autologous bone marrow stem cells transplantation. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2019; (1): 1–7.
- 6: Venosa M, Calafiore F, Mazzoleni M, Romanini E, Cerciello S, Calvisi V. Platelet-Rich Plasma and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in Association with Arthroscopic Microfracture of Knee Articular Cartilage Defects: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Adv Orthop*. 2022 Apr 28; 2022:6048477. doi: 10.1155/2022/6048477. PMID: 35529427; PMCID: PMC9072009.

APÊNDICE III: tabela de características dos estudos em andamento

Id	Estudo	Status (31/10/2023)	Critérios de inclusão principais (Tamanho da amostra)	Intervenção	Comparador	Desfechos principais	Fonte de financiamento
1	ACTRN 126170 010953 58	Recrutament o concluído	OA KL II-III 18 a 65 anos (40)	CEM-AD	Placebo	Eventos adversos Eventos adversos Graves	Magellan Biologicals Pty Ltd
2	ACTRN 126200 008709 54	Em recrutamento	OA KL II-III ≥40 anos (440)	CEM-MO	Placebo	Avaliação da cartilagem por RM MOAKS AQoL-8D KOOS EVA Wong-Bak er FACES Pain Rating Scale PASE	University of Sydney
3	NCT04 130100	Desconhecid o	OA KL I-III 40 a 70 anos (60)	CEM da polpa dentária	VS	Radiografi a WOMAC MRI	CAR-T (SVSngVSi) Biotechnology Co., Ltd
4	ChiCT R18000 17713	Pendente	OA KL I-III 18 a 70 anos (50)	CEM-CU	VS	Radiografi a WOMAC MRI EVA	Self-financing
5	ChiCT R19000 25907 https:// doi.org /10.118 6/s128 91-020-	Pendente	OA KL II-III 18 a 70 anos (81)	CEM-AD LIPUS	+/- Placebo LIPUS	+ WOMAC EVA MRI ROM Global posture	The National Natural Science Foundation of China

3056-4								
6	ChiCT R-INR- 170142 26	Pendente	OA KL I-III Até 65 anos (40)	CEM-CU	VS	EVA WOMAC MRI Radiografi a	Tianjin Central Hospital	First
7	NCT04 326985 ChiCT R-IOU- 150069 42	Concluído	OA KL II-III 18 a 65 anos (20)	CEM-MO	VS	KSS MRI Radiografi a SF-36 WOMAC EVA	Chinese University of Hong Kong	
8	ChiCT R-TRC- 140043 11	Em recrutamento	18 a 70 anos (80)	CEM-MO + MFX		HSS Tegner Pain	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University	
9	NCT04 448106	Ainda não recrutando	OA ≥ 18 anos (300)	CEM-AD	Doses diferentes	KOOS KSS HHS ASES MRI Radiografi a EVA	Celltex Therapeutics Coupouation	
10	CTRI/2 009/09 1/0004 35	Interrompido	OA KL I-III 40 a 70 anos (30)	CEM-MO	Placebo	Eventos adversos Eventos adversos Graves EVA WOMAC WOU MS ALF	Stempeutics Research Pvt Ltd	
11	CTRI/2 010/09 1/0002 70	Em recrutamento	OA KL I-III (40)	CEM-MO	Standard treatment	Eventos adversos Eventos adversos Graves	Advanced Neuroscience Allies Private Limited	

						EVA ALF WOMAC MRI X ray	
12	CTRI/2 011/07/ 001891 NCT01 448434	Concluído	OA KL II-III 40 a 70 anos (60)	CEM-MO	Placebo	Eventos adversos WOMAC ICOAP WOUMS X ray	Stempeutics Research Pvt Ltd
13	CTRI/2 018/09/ 015785	Concluído	OA KL II-III 40 a 65 anos (146)	CEM-MO	Placebo	WOMAC EVA MRI	Stempeutics Research Pvt Ltd
14	EUCTR 2015- 002125 -19-DE	Não recrutando	OA KL II-III (153)	CEM-AD	Placebo	WOMAC OARSI MRI X ray	CHU Montpellier
15	EUCTR 2017- 004143 -21-CZ	Autorizado. Recrutament o pode estar em andamentoo u concluído	Defeia condral <6cm ² 18 a 55 anos (40)	CEM-MO MFX arcabouço	+ MFX + arcabouço	Lysholm KOOS EVA MRI Radiografi a	Bioinova, a.s
16	EUCTR 2018- 003470 -27-NL NCT04 236739	Autorizado. Recrutament o pode estar em andamentoo u concluído	Lesão de cartilagem Outerbridge III ou IV 2-8cm ² 18 a 45 anos (60)	CEM+ACI	Conservador	KOOS EQ5D MRI Eventos adversos Eventos adversos Graves	UMC Utrecht ZonMw: The Netherlands Ouganisation fou Health Research and Development
17	EUCTR 2019- 002446 -21-ES	Autorizado. Recrutament o pode estar em andamento ou concluído	OA KL II-IV 18 a 64 anos (120)	CEM-MO	VS	EVA Lequesne WOMAC Eventos adversos SF-12 Feasibility analysis	IBSAL (Institua de Investigación Biomédica de Salamanca)
18	NCT04 240873	Desconhecid o	OA KL I-IV 20 a 80 anos (24)	CEM-MO	Placebo	Eventos adversos WOMAC IKDC	Seoul St. Mary's Hospital

						KOOS SF-36 MRI X ray	
19	NCT03 969680	Em recrutamento	OA KL II-IV 40 a 70 anos (24)	CEM-MO +PRP	PRP	WOMAC EVA MRI SF-36 Lequesne KSS	Yantai Yuhuangding Hospital
20	IRCT20 080728 001031 N23	Concluído	KOA 18 a 65 anos (100)	CEM-AD	Placebo	WOMAC KOOS MRI Molecular index	Royan Institute SVSfa Yahyaieian Hospital
21	IRCT20 120805 10507N 1	Concluído	OA KL II-III 45 a 75 anos (60)	CEM + PRP+ HÁ	Placebo	NPRS MOAKS KOOS ROM	Immunology Research Center
22	IRCT20 151017 024572 N19	Em recrutamento	OA KL I-III 18 a 75 anos (30)	CEM	Couticosterói des	EVA WOMAC ROM	Iran University of Medical Sciences
23	IRCT20 151018 23298N 2	Concluído	OA KL I-III 18 a 75 anos (20)	CEM	Placebo	KOOS EVA ROM MRA Eventos adversos	Vice CVSncellou Fou Research Of Tehran University of Medical Science
24	IRCT20 160217 10507N 4	Concluído	OA KL II-III 45 a 75 anos (30)	CEM-MO+ VS+ Couticosterói des	Placebo	KOOS ROM NPRS MOCART	Immunology Research Center
25	JPRN-J apicCTI -17360 3	Concluído	Lesão de cartilagem ICRS 3 ou 4 ou OCD Nelson 3 ou 4 (70)	CEM	MFx	Histologica I evaluation KOOS	Twocells Company, Limited
26	JPRN-J apicCTI -20540 1 jRCT20	Em recrutamento	Lesão de cartilagem ICRS 3 ou 4 OA KL II-IV 20 a 80 anos	CEM-CU + VS VS		Avaliação artroscópica Avaliação histológica	EEVATEM Co., Ltd.

	332101 38		(50)			WOMAC KOOS EVA MRI Radiografias	
27	JPRN- jRCTb0 402000 26 CN- 021724 29	Em recrutamento	OA KL I-IV 20 a 80 anos (20)	CEM-AD	Não informado	EVA KOOS X ray Eventos adversos Graves	Shuji VSyashi
28	JPRN- UMIN0 000408 85	Concluído	Lesão de cartilagem ICRS 3 ou 4 OA KL II-IV 20 a 80 anos (50)	CEM-CU VS	+ VS	Avaliação artroscópica	EEVATEM Co., Ltd.
29	NCT04 208646	Em recrutamento	OA KL II-III 40 a 75 anos (108)	CEM-AD	Placebo	MRI WOMAC EVA SF-36 Labouary Eventos adversos Eventos adversos Graves	Cellular Biomedicine Group Ltd.
30	NCT04 863183	Não recrutando	OA KL II-III 30 a 75 anos (30)	CEM-CU	Couticosteróides	EVA WOMAC SF-36 MRI	Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lulle Cells fou Cells
31	KCT00 01619 CN- 018743 39 NCT register not availabl	Não recrutando	OA KL II-IV >= 18 anos	CEM-AD	Placebo	WOMAC EVA KOOS IKDC SF-36 X ray MRI Clinical compariso	R-Bio

e							n	
32	NCT01 459640	Em recrutamento	OA leve a moderada 18 a 70 anos (50)	CEM-MO	VS		MRI EVA IKDC	Cyapeutics Pte. Ltd
33	NCT01 985633	Desconhecido	OA KL I-II 40 a 75 anos (24)	CEM-MO	PRP		EVA WOMAC MRI	Postgraduate Institute of Medical Education and Research
34	NCT02 090140	Em recrutamento	Lesão de cartilagem <400mm ² 18 a 50 anos (17)	CEM-AD	MFx		KOOS Tegner MRI Lysholm EVA VR-12	University of Colorado
35	NCT02 123368	Concluído	OA KL II-IV 50 a 80 anos (30)	CEM-MO +VS	VS		EVA KOOS WOMAC SF-36 Eventos adversos Eventos adversos Graves Lequesne Euroquol 5D WOUMS	Clinica Universidad de Navarra
36	NCT02 674399	Recrutamento concluído	KL III-IV KOA 22-60 anos (28)	CEM-AD	VS		WOMAC EVA MRI KOOS Lysholm IKDC SF-36	Nature Cell Co. Ltd.
37	NCT02 776943	Desconhecido	Lesão de cartilagem ICRS grau IV of 2- 8cm ² 18 a 70 anos (20)	CEM-CU	VS		WOMAC IKDC NCI- CTCAE	South China Research Center for Stem Cell and Regenerative Medicine
38	NCT02	Concluído	OA KL I-III	CEM-AD	VS		WOMAC	UnicoCell

	784964		40 a 80 anos (57)			EVA Eventos adversos Eventos adversos Graves KSCRS MRI	Biomed LTD	CO.
39	NCT03 014401	Em recrutamento	OA KL II-III 35 a 70 anos (29)	CEM-AD	Placebo	KOOS Tegner Lysholm VR-12 MRI	University Colouado	of
40	NCT03 166865	Desconhecido	OA KL I-III 30 a 70 anos (60)	CEM-CU	VS	EVA WOMAC KSS	Liaocheng People's Hospital	
41	NCT03 357770	Desconhecido	OA KL II-III 18 a 75 anos (9)	CEM-CU	Doses diferentes	Eventos adversos Eventos adversos Graves	Peking University People's Hospital	
42	NCT03 383081	Em recrutamento	OA KL II-III Up a 70 anos (60)	CEM-CU	Nenhuma intervenção	MRI AMADEUS Lysholm IKDC EVA	Sclnow Biotechnology Co., Ltd.	
43	NCT03 800810	Desconhecido	OA KL I-III 30 a 80 anos (9)	CEM-CU	VS	MRI IKDC WOMAC EVA	Indonesia University	
44	NCT03 990805	Concluído	OA KL I-III 20 a 100 anos (260)	CEM-AD	Placebo	WOMAC EVA KOOS IKDC SF-36 X ray MRI	R-Bio	
45	NCT04 212728	Em recrutamento	OA KL III-IV 40-70 anos (60)	CEM-AD	PRP	WOMAC EVA MRI SF-36 Lequesne KSS	Yantai Yuhuangding Hospital	
46	NCT04	Desconhecido	OA KL III	CEM-CU	Artroscopia	EVA	PT.	Prodia

	314661	o	55 a 70 anos (15)			WOMAC Labouaary assessment t MRI	Stem Indonesia Cell
47	NCT04 368806	Em recrutamento	OA KL III 18 ou moue anos (140)	CEM-AD	Placebo	WOMAC EVA IKDC SF-36 MRI	Nature Cell Co. Ltd.
48	NCT04 520945	Não recrutando	OA KL I-III 30 a 70 anos (100)	CEM-CU+ VS	VS	EVA WOMAC IKDC KOOS PROMIS29 Radiografi a Articular Interleukin s analysis	MeluVS Life Sciences SDN BHD
49	NCT04 711304	Não recrutando	OA KL II-III 18 ou moue anos (168)	CEM-CU	Placebo	Eventos adversos Eventos adversos Graves Patient satisfaction SF-36 NPRS KOOS MOCART	BiolIntegrate
50	NCT04 821102	Ativo, não recrutando	OA KL III 20 ou mais anos (21)	CEM-AD	Placebo	WOMAC EVA SF-36 X ray Biopsy	R-Bio
51	NCT01 399749	Desconhecido	Lesão condral ICRS III/IV 1- 5cm ² 18 a 55 anos (30)	CEM-AD	IAC	SF-12 WOMAC KSS EVA MRI Eventos adversos	Fundacion para la Investigacion Biomedica del Hospital Universitario la Paz
52	REBEC	Em	OA KL II-III	CEM-MO +	VS	Eventos	Prevent Seniou

	RBR-7qjcd	recrutamento	49 a 75 anos (256)	PRP ou BMAC+PRP		adversos Eventos adversos Graves Pain Stiffness Level of physical activity Developme nt of KOA Efficacy	Private Operadoua de Saúde LTDA
53	NCT02326961	Concluído	OA KL II-III 40 a 69 anos (94)	CEM-AD	Placebo	KOOS EVA SF-36 MRI Eventos adversos Eventos adversos Graves	Cyari Therapeutics
54	NCT03028428	Desconhecido	OA KL III-IV 40 a 75 anos (94)	CEM-CU	VS	Eventos adversos MRI WOMAC EVA SF-36	Affiliated Hospital of Jiangsu University
55	NCT03818737	Ativo, não recrutando	OA KL II-IV 40 a 70 anos (480)	CEM-CU ou BMAC SVF	Corticosterói des	EVA KOOS EQ-5D-3L PROMIS29	Emouy University The Marcus Foundation
56	NCT03955497 ChiCT R18000 17269	Em recrutamento	OA com deformidade extra-articular 18 a 65 anos (30)	CEM-AD + VS	VS	HSS scou EVA MRI Arthroscopi c evaluation Squatting a Standing Time posoperati ve	Qilu Hospital of SVSndong University

57	https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.0472	Desconhecido	OA KL II-III 18 a 75 anos (14)	CEM-CU	VS	Eventos adversos Eventos adversos Graves EVA WOMAC SF-12 Lequesne MRI	Research and Development Foundation of Peking University People's Hospital, No. RDH2017-05
58	NCT05579665	Ativo, não recrutando	OA KL II-III 30-60 anos	CEM-CU	PRP ou VS	EVA WOMAC Labouaary Assessme nt	Universitas Sriwijaya
59	NCT05526001	Ativo, não recrutando	OA KL II-III 40-80anos	CEM-AD	Placebo	WOMAC KSS KOOS WOUMS MRI AE SAE	UnicoCell Biomed CO. LTD
60	NCT05280002	Concluído	OA KL II-III	CEM-AD	Tratamento convencional	EVA WOMAC Cartilage Thickness	Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University
61	NCT05081921	Recrutamento concluído	OA KL II-III 40-70 anos	CEM-AD	VS	NRS SF-36 AE IKDC KOOS MRI ROM	Jagiellonian University
62	NCT05016011	Recrutamento concluído	ICRS 3-4 18-65 anos	CEM-CU	Medulla óssea não processada	AE SAE IKDC IHC EVA MRI	Cyapeutics Sdn. Bhd.
63	NCT04863183	Recrutamento concluído	OA KL II-III 30-75 anos	CELLISTEM-OA	Corticosteróides	NMR EVA WOMAC SF-36	Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos

							Ardila Lulle
64	NCT04 821102	Recrutament o concluído	KL III OA 20 anos ou mais	CEM-AD	Placebo	WOMAC EVA RAND-36 IKDC Biopsy	R-Bio
65	ACTRN 126200 008709 54	Recrutament o concluído	OA KL II-III 40 anos ou mais	CEM alogênicas	placebo	Knee pain Cartilage thickness Physical function Quality of life	Desconhecido
66	IRCT20 211102 052944 N1	Em recrutamento	OA KL II-III 40-70anos	CEM-CU	VS	AE SAE EVA WOMAC Disability index	Royan Institute
67	IRCT20 210307 050611 N1	Em recrutamento	OA KL I-III 18-60anos	CEM autólogas ou alogênicas	Nenhuma intervenção	EVA MRI ROM	Iran University of Medical Sciences
68	IRCT20 210103 049925 N1	Pendente	OA KL II-III 40-65anos	CEM-CU	VS	EVA ROM Lysholm Disability index	Celltech PVSrmed Company
69	NCT04 711304	Em recrutamento	OA KL II-III 18 anos ou mais	CEM-CU	VS	AE SAE Patient satisfaction NPRS KOOS	BioIntegrate
70	EUCTR 2019-0 05000- 17-PL	Desconhecido	OA KL II-III 40-70anos	CEM-AD	VS	AE SAE IKDC	Desconhecido
71	ChiCT R21000 47124	Em recrutamento	OA KL II-III 18-70anos	CEM-AD	Fisioterapia	IKDC EVA	Damascus University research funding

72	ChiCT R21000 45261	Pendente	OA 45-75 anos	CEM autólogas	Fisioterapia	WOMAC	Financiamento próprio
73	NCT01 448434	Concluído	OA KL II-III 40 a 70 anos (60)	CEM-MO	Placebo	Eventos adversos WOMAC ICOAP WOUMS X ray	Stempeutics Research Pvt Ltd
74	ChiCT R21000 41683	Em recrutamento	KL I-II KOA 50 anos ou mais	CEM-CU	VS	WOMAC KSS EVA	Sun Yat-Sen University
75	ChiCT R20000 39017	Desconhecido	OA KL I-III 40-75 anos	CEM-CU	VS and placebo	EVA AE SAE Blood counts	Financiamento próprio
76	ChiCT R20000 36958	Em recrutamento	KL II KOA 35-70anos	CEM-AD	Placebo	MRI Knee function	SVSngVSi Shenkang Hospital
77	ChiCT R20000 33408	Em recrutamento	OA KL II-III 18-75 anos	CEM-CU	VS	MRI EVA WOMAC Lequesne SF-12	China zhongguancun Precision Medicine science and technology
78	ChiCT R20000 29270	Pendente	OA KL II-III 40-70 anos	CEM-CU	Placebo	MRI EVA WOMAC SF-12	© Guangzhou Health Care and Cooperative Innovation Majou Project
79	ChiCT R19000 25685	Pendente	OA KL II-III 40-75 anos	CEM-AD	PRP	WOMAC EVA	Financiamento próprio
80	ACTRN 126140 008146 73	Concluído	OA KL II-III 18 anos ou mais	CEM-AD	conservador	NPRS MRI KOOS	Melbourne Stem Cell Centre Magellan Stem Cells

APÊNDICE IV: tabela de suporte para julgamento de risco de viés

Akgun 2015

Domínio de viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'A statistician performed the randomization, which was disclosed to the surgeon via a sealed envelope intraoperatively. The surgeon was informed of the randomization assignment at the time of cell harvesting. ' Justificativa: o método utilizado para gerar a sequência aleatória foi adequado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'A statistician performed the randomization, which was disclosed to the surgeon via a sealed envelope intraoperatively. The surgeon was informed of the randomization assignment at the time of cell harvesting. ' Justificativa: o método utilizado para gerar a sequência aleatória foi adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Alto risco	Citação: patients were made aware of the two treatment groups, and therefore were able to identify their allocated treatment group Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e os desfechos subjetivos provavelmente foram influenciados pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Alto risco	Citação: patients were made aware of the two treatment groups, and therefore were able to identify their allocated treatment group Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e os desfechos subjetivos provavelmente foram influenciados pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: patients were made aware of the two treatment groups, and therefore were able to identify their allocated treatment group Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, mas os desfechos objetivos provavelmente não serão influenciados pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	Alto risco	Citação: patients were made aware of the two treatment groups, and therefore were able to identify their allocated treatment group Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e os desfechos subjetivos provavelmente foram influenciados pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Alto risco	Citação: patients were made aware of the two treatment groups, and therefore were able to identify their allocated treatment group Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e os desfechos subjetivos provavelmente foram influenciados pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos	NA	NA

participantes e equipe (viés de performance):		
Necessidade de reintervenção		
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Alto risco	Citação: patients were made aware of the two treatment groups, and therefore were able to identify their allocated treatment group Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e esse foi um desfecho relatado pelo paciente. Isso provavelmente foi influenciado pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Alto risco	Citação: patients were made aware of the two treatment groups, and therefore were able to identify their allocated treatment group Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e esse foi um desfecho relatado pelo paciente. Isso provavelmente foi influenciado pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: patients were made aware of the two treatment groups, and therefore were able to identify their allocated treatment group Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, mas os desfechos objetivos provavelmente não serão influenciados pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	Alto risco	Citação: patients were made aware of the two treatment groups, and therefore were able to identify their allocated treatment group Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e esse foi um desfecho relatado pelo paciente. Isso provavelmente foi influenciado pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Alto risco	Citação: patients were made aware of the two treatment groups, and therefore were able to identify their allocated treatment group Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e esse foi um desfecho relatado pelo paciente. Isso provavelmente foi influenciado pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	NA
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Baixo risco	Citação: All patients were evaluated before treatment and at 6, 12and 24 months after the implantation procedure Justificativa: Sem perdas amostrais
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Baixo risco	Citação: All patients were evaluated before treatment and at 6, 12and 24 months after the implantation procedure Justificativa: Sem perdas amostrais
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: All patients were evaluated before treatment and at 6, 12and 24 months after the implantation procedure Justificativa: Sem perdas amostrais

Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: All patients were evaluated before treatment and at 6, 12 and 24 months after the implantation procedure Justificativa: Sem perdas amostrais
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: All patients were evaluated before treatment and at 6, 12 and 24 months after the implantation procedure Justificativa: Sem perdas amostrais
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	NA
Relato seletivo dos desfechos	Risco incerto	Justificativa: Nenhum registro de protocolo disponível.
Outros vieses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

Bastos 2019

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'Using the Excel software, the included patients were randomly divided into three groups, in a 1:1 ratio using central and permuted-blocks randomization.' Justificativa: o método para geração de sequência aleatória parece ter sido adequado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'The biologist who prepared the material to be injected had restricted access to the randomization schedule, which specified the allocated treatment group.' Justificativa: o método para manter o sigilo de alocação parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Baixo risco	Citação: 'The orthopaedic surgeon, patients, and staff directly involved in the study were blinded to group assignment. Only the biologist involved with the preparation of the material to be injected knew the patient allocation. During treatment preparation, the therapeutic solutions were packed in a standard syringe and covered with a blank protector to ensure blinding.' Justificativa: o método para cegar pacientes, equipe e avaliadores de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Baixo risco	Citação: 'The orthopaedic surgeon, patients, and staff directly involved in the study were blinded to group assignment. Only the biologist involved with the preparation of the material to be injected knew the patient allocation. During treatment preparation, the therapeutic solutions were packed in a standard syringe and covered with a blank protector to ensure blinding.' Justificativa: o método para cegar pacientes, equipe e avaliadores de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos	NA	NA

graves		
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: 'The orthopaedic surgeon, patients, and staff directly involved in the study were blinded to group assignment. Only the biologist involved with the preparation of the material to be injected knew the patient allocation. During treatment preparation, the therapeutic solutions were packed in a standard syringe and covered with a blank protector to ensure blinding.' Justificativa: o método para cegar pacientes, pessoal e avaliadores de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	NA	NA
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	NA
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Baixo risco	Citação: 'The orthopaedic surgeon, patients, and staff directly involved in the study were blinded to group assignment. Only the biologist involved with the preparation of the material to be injected knew the patient allocation. During treatment preparation, the therapeutic solutions were packed in a standard syringe and covered with a blank protector to ensure blinding.' Justificativa: o método para cegar pacientes, equipe e avaliadores de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Baixo risco	Citação: 'The orthopaedic surgeon, patients, and staff directly involved in the study were blinded to group assignment. Only the biologist involved with the preparation of the material to be injected knew the patient allocation. During treatment preparation, the therapeutic solutions were packed in a standard syringe and covered with a blank protector to ensure blinding.' Justificativa: o método para cegar pacientes, equipe e avaliadores de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	NA	NA
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: 'The orthopaedic surgeon, patients, and staff directly involved in the study were blinded to group assignment. Only the biologist involved with the preparation of the material to be injected knew the patient allocation. During treatment preparation, the therapeutic solutions were packed in a standard syringe and covered with a blank protector to ensure blinding.' Justificativa: o método para cegar pacientes, pessoal e avaliadores de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	NA	NA
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de	NA	NA

detecção): Necessidade de reintervenção		
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Baixo risco	Citação: 'One patient deceased at 9 months and was lost to follow-up, and another required total knee replacement at 6 months and was considered as a treatment failure Justificativa: Baixa taxa de perdas. Perda de 5,88% (1/17) no grupo controle, 6,25% (1/16) no grupo CEM e 0 no grupo CEM+PRP
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Baixo risco	Citação: 'One patient deceased at 9 months and was lost to follow-up, and another required total knee replacement at 6 months and was considered as a treatment failure Justificativa: Baixa taxa de perdas. Perda de 5,88% (1/17) no grupo controle, 6,25% (1/16) no grupo CEM e 0 no grupo CEM+PRP
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	NA	NA
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: 'One patient deceased at 9 months and was lost to follow-up, and another required total knee replacement at 6 months and was considered as a treatment failure Justificativa: Baixa taxa de perdas. Perda de 5,88% (1/17) no grupo controle, 6,25% (1/16) no grupo CEM e 0 no grupo CEM+PRP
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	NA	NA
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	NA
Relato seletivo dos desfechos	Risco incerto	Justificativa: Nenhum registro de protocolo disponível.
Outros vieses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

Chen 2021

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'Permuted block randomization stratified by the center method was applied to generate randomization codes before study start, statistician from contract research organization (CRO) generated the random allocation sequence.' Justificativa: o método de randomização parece ser adequado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'Permuted block randomization stratified by the center method was applied to generate randomization codes before study start, statistician from contract research organization (CRO) generated the random allocation sequence.' Justificativa: o método usado para manter a ocultação de alocação parece ser adequado.

Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Alto risco	Justificativa: Apenas cegado para o paciente. O cegamento da equipe não foi realizado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Alto risco	Justificativa: Apenas cegado para o paciente. O cegamento da equipe não foi realizado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: O cegamento da equipe não foi realizado. No entanto, esse resultado provavelmente não deve ser influenciado pela falta de mascaramento
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Alto risco	Justificativa: Apenas cegado para o paciente. O cegamento da equipe não foi realizado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Alto risco	Justificativa: Apenas cegado para o paciente. O cegamento da equipe não foi realizado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Alto risco	Justificativa: Apenas cegado para o paciente. O cegamento da equipe não foi realizado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: O cegamento da equipe não foi realizado. No entanto, esse resultado provavelmente não deve ser influenciado pela falta de mascaramento
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Alto risco	Justificativa: Apenas cegado para o paciente. O cegamento da equipe não foi realizado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de	Alto risco	Justificativa: embora os desfechos de eficácia e de segurança tenham sido analisados na amostra como intenção de tratar, houve

atrito): Dor		disparidade entre os grupos em termos de % e razão de perdas, e os métodos de imputação não foram claros. Sem perdas amostrais no 'grupo HA', 2 perdas no 'grupo 16M' (11,76%), 1 perda no 'grupo 32M' (5,88%), 1 perda no 'grupo 64M' (6,66%).
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Alto risco	Justificativa: embora os desfechos de eficácia e de segurança tenham sido analisados na amostra como intenção de tratar, houve disparidade entre os grupos em termos de % e razão de perdas, e os métodos de imputação não foram claros. Sem perdas amostrais no 'grupo HA', 2 perdas no 'grupo 16M' (11,76%), 1 perda no 'grupo 32M' (5,88%), 1 perda no 'grupo 64M' (6,66%).
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Alto risco	Justificativa: embora os desfechos de eficácia e de segurança tenham sido analisados na amostra como intenção de tratar, houve disparidade entre os grupos em termos de % e razão de perdas, e os métodos de imputação não foram claros. Sem perdas amostrais no 'grupo HA', 2 perdas no 'grupo 16M' (11,76%), 1 perda no 'grupo 32M' (5,88%), 1 perda no 'grupo 64M' (6,66%).
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Alto risco	Justificativa: embora os desfechos de eficácia e de segurança tenham sido analisados na amostra como intenção de tratar, houve disparidade entre os grupos em termos de % e razão de perdas, e os métodos de imputação não foram claros. Sem perdas amostrais no 'grupo HA', 2 perdas no 'grupo 16M' (11,76%), 1 perda no 'grupo 32M' (5,88%), 1 perda no 'grupo 64M' (6,66%).
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Alto risco	Justificativa: alguns resultados preestabelecidos do protocolo (NCT02784964) não foram avaliados (espessura da cartilagem, consumo de acetaminofeno)
Outros viéses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

Emadedin 2018

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Citação: patients who were randomly assigned to one of two groups using a random sequence generated by the block randomization method (blocksize of four) Justificativa: o método usado para gerar a sequência de randomização não foi relatado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: o método usado para manter o sigilo de alocação não foi relatado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Baixo risco	Citação: The laboratory expert then provided the orthopedist with similar vials that were labeled with the patient's name and registration code. The patient, physician and interviewer were unaware of the patient's assigned treatment. Justificativa: Este foi um estudo duplo-cego bem definido.
Mascaramento dos participantes e equipe	Baixo risco	Citação: The laboratory expert then provided the orthopedist with similar vials that were labeled with the patient's name and registration

(viés de performance): Função física		code. The patient, physician and interviewer were unaware of the patient's assigned treatment. Justificativa: Este foi um estudo duplo-cego bem definido.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: The laboratory expert then provided the orthopedist with similar vials that were labeled with the patient's name and registration code. The patient, physician and interviewer were unaware of the patient's assigned treatment. Justificativa: Este foi um estudo duplo-cego bem definido.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: The laboratory expert then provided the orthopedist with similar vials that were labeled with the patient's name and registration code. The patient, physician and interviewer were unaware of the patient's assigned treatment. Justificativa: Este foi um estudo duplo-cego bem definido.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Baixo risco	Citação: The laboratory expert then provided the orthopedist with similar vials that were labeled with the patient's name and registration code. The patient, physician and interviewer were unaware of the patient's assigned treatment. Justificativa: Este foi um estudo duplo-cego bem definido.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Baixo risco	Citação: The laboratory expert then provided the orthopedist with similar vials that were labeled with the patient's name and registration code. The patient, physician and interviewer were unaware of the patient's assigned treatment. Justificativa: Este foi um estudo duplo-cego bem definido.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: The laboratory expert then provided the orthopedist with similar vials that were labeled with the patient's name and registration code. The patient, physician and interviewer were unaware of the patient's assigned treatment. Justificativa: Este foi um estudo duplo-cego bem definido.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: The laboratory expert then provided the orthopedist with similar vials that were labeled with the patient's name and registration code. The patient, physician and interviewer were unaware of the patient's assigned treatment. Justificativa: Este foi um estudo duplo-cego bem definido.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito):	Baixo risco	Citação: 'Three patients in the MSC group and one patient in the placebo group dropped out of the study. For the 3-month follow-up, one patient from the study group and one patient from the placebo

Dor		group did not participate but returned and were assessed for the 6-month follow-up. Overall, 43 patients were analyzed in either MSC (n = 19) or placebo (n = 24) groups'	Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Baixo risco	Citação: 'Three patients in the MSC group and one patient in the placebo group dropped out of the study. For the 3-month follow-up, one patient from the study group and one patient from the placebo group did not participate but returned and were assessed for the 6-month follow-up. Overall, 43 patients were analyzed in either MSC (n = 19) or placebo (n = 24) groups'	Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'Three patients in the MSC group and one patient in the placebo group dropped out of the study. For the 3-month follow-up, one patient from the study group and one patient from the placebo group did not participate but returned and were assessed for the 6-month follow-up. Overall, 43 patients were analyzed in either MSC (n = 19) or placebo (n = 24) groups'	Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	NA		
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: 'Three patients in the MSC group and one patient in the placebo group dropped out of the study. For the 3-month follow-up, one patient from the study group and one patient from the placebo group did not participate but returned and were assessed for the 6-month follow-up. Overall, 43 patients were analyzed in either MSC (n = 19) or placebo (n = 24) groups'	Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA		
Relato seletivo dos desfechos	Baixo risco	Justificativa: todos os resultados planejados no protocolo (NCT01504464) foram relatados. Registrado prospectivamente.	
Outros vieses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.	

Fiolin 2019

Viés	Julgament o dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: o método usado para gerar a sequência de randomização não foi relatado.
Sigilo de alocação (viés)	Risco	Justificativa: o método usado para manter o sigilo de alocação não foi

de seleção)	incerto	relatado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Risco incerto	Justificativa: O cegamento dos participantes e da equipe não foi confirmado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Risco incerto	Justificativa: O cegamento dos participantes e da equipe não foi confirmado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	NA	
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	NA	
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Risco incerto	Justificativa: O cegamento dos participantes e da equipe não foi confirmado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Risco incerto	Justificativa: O cegamento dos participantes e da equipe não foi confirmado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de	Risco	Justificativa: Não está claro quantos pacientes completaram o

desfechos (viés de atrito): Dor	incerto	tratamento e passaram por essa análise de resultados.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Risco incerto	Justificativa: Não está claro quantos pacientes completaram o tratamento e passaram por essa análise de resultados.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Risco incerto	Justificativa: Nenhum registro de protocolo disponível.
Outros viéses	Risco incerto	Justificativa: ausência do relato completo do estudo

Freitag 2019

Viés	Julgament o dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'Participant group allocation was prepared in advance using a web-based automated random number generator(www.randomizer.org). Justificativa: o método para geração de sequência aleatória parece ter sido adequado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: não há informações suficientes para o julgamento adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Alto risco	Citation: 'Participants were not blinded to their treatment allocation' Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e os desfechos subjetivos provavelmente foram influenciados pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Alto risco	Citation: 'Participants were not blinded to their treatment allocation' Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e os desfechos subjetivos provavelmente foram influenciados pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance):	Baixo risco	Citation: 'Participants were not blinded to their treatment allocation' Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado. No

Eventos adversos graves		entanto, esse resultado provavelmente não deve ser influenciado pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	Alto risco	Citation: 'Participants were not blinded to their treatment allocation' Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e os desfechos subjetivos provavelmente foram influenciados pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Alto risco	Citation: 'Participants were not blinded to their treatment allocation' Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e os desfechos subjetivos provavelmente foram influenciados pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Alto risco	Citation: 'Participants were not blinded to their treatment allocation' Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e os desfechos subjetivos provavelmente foram influenciados pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Alto risco	Citation: 'Participants were not blinded to their treatment allocation' Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e os desfechos subjetivos provavelmente foram influenciados pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citation: 'Participants were not blinded to their treatment allocation' Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado. No entanto, esse resultado provavelmente não deve ser influenciado pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	Alto risco	Citation: 'Participants were not blinded to their treatment allocation' Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e os desfechos subjetivos provavelmente foram influenciados pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Alto risco	Citation: 'Participants were not blinded to their treatment allocation' Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e os desfechos subjetivos provavelmente foram influenciados pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Baixo risco	Citation: 'One participant was excluded from questionnaire analysis due to incomplete questionnaire data collection' Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. Perda de 10% (1/10) no grupo de 1 injeção, e sem perdas amostrais nos demais grupos.
Dados incompletos de desfechos (viés de	Baixo risco	Citation: 'One participant was excluded from questionnaire analysis due to incomplete questionnaire data collection'

atrito): Função física		Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. Perda de 10% (1/10) no grupo de 1 injeção, e sem perdas amostrais nos demais grupos.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citation: 'One participant was excluded from questionnaire analysis due to incomplete questionnaire data collection' Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. Perda de 10% (1/10) no grupo de 1 injeção, e sem perdas amostrais nos demais grupos.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citation: 'One participant was excluded from questionnaire analysis due to incomplete questionnaire data collection' Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. Perda de 10% (1/10) no grupo de 1 injeção, e sem perdas amostrais nos demais grupos.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citation: 'One participant was excluded from questionnaire analysis due to incomplete questionnaire data collection' Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. Perda de 10% (1/10) no grupo de 1 injeção, e sem perdas amostrais nos demais grupos.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Alto risco	Justificativa: alguns resultados preestabelecidos do protocolo (ACTRN12614000814673) não foram relatados (Escala de efeito percebido global; Escala de satisfação com o tratamento de dor; Questionário de dor musculoesquelética de Orebro)
Outros viéses	Alto risco	Citação: "Despite randomization there was a difference in body mass index (BMI) between groups with the control group being, on average, overweight, while both treatment groups were within the obese range. Justificativa: disparidade de características entre grupos para uma variável importante e provavelmente influenciada pela diferença de IMC.

Gupta 2016

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'Block randomization (block size 5) was performed centrally by a biostatistician using PROC PLAN in SAS.' Justificativa: o método para geração de sequência aleatória parece ter sido adequado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'Block randomization (block size 5) was performed centrally by a biostatistician using PROC PLAN in SAS.' 'The IMP (Stempeucel® or placebo) was pre-sented to the investigators in a blinded syringe (using semitransparent tape) in a temperature-controlled trans-port box at 2–8 °C. It was not possible to distinguish between Stempeucel® and placebo upon visual inspection of the blinded syringes' Justificativa: o método para manter o sigilo de alocação parece ser adequado.

Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Baixo risco	Citação: It was not possible to distinguish between Stempeucel® and placebo upon visual inspection of the blinded syringes. Justificativa: este foi um estudo duplo-cego e os métodos usados para o cegamento foram descritos e pareciam apropriados.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Baixo risco	Citação: It was not possible to distinguish between Stempeucel® and placebo upon visual inspection of the blinded syringes. Justificativa: este foi um estudo duplo-cego e os métodos usados para o cegamento foram descritos e pareciam apropriados.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: It was not possible to distinguish between Stempeucel® and placebo upon visual inspection of the blinded syringes. Justificativa: este foi um estudo duplo-cego e os métodos usados para o cegamento foram descritos e pareciam apropriados.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: It was not possible to distinguish between Stempeucel® and placebo upon visual inspection of the blinded syringes. Justificativa: este foi um estudo duplo-cego e os métodos usados para o cegamento foram descritos e pareciam apropriados.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: It was not possible to distinguish between Stempeucel® and placebo upon visual inspection of the blinded syringes. Justificativa: este foi um estudo duplo-cego e os métodos usados para o cegamento foram descritos e pareciam apropriados.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Baixo risco	Citação: It was not possible to distinguish between Stempeucel® and placebo upon visual inspection of the blinded syringes. Justificativa: este foi um estudo duplo-cego e os métodos usados para o cegamento foram descritos e pareciam apropriados.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Baixo risco	Citação: It was not possible to distinguish between Stempeucel® and placebo upon visual inspection of the blinded syringes. Justificativa: este foi um estudo duplo-cego e os métodos usados para o cegamento foram descritos e pareciam apropriados.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: It was not possible to distinguish between Stempeucel® and placebo upon visual inspection of the blinded syringes. Justificativa: este foi um estudo duplo-cego e os métodos usados para o cegamento foram descritos e pareciam apropriados.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: It was not possible to distinguish between Stempeucel® and placebo upon visual inspection of the blinded syringes. Justificativa: este foi um estudo duplo-cego e os métodos usados para o cegamento foram descritos e pareciam apropriados.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: It was not possible to distinguish between Stempeucel® and placebo upon visual inspection of the blinded syringes. Justificativa: este foi um estudo duplo-cego e os métodos usados para o cegamento foram descritos e pareciam apropriados.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	

Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Baixo risco	Citação: 'Of the 82 patients screened, 62 patients were random-ized to the study from five centers. Two patients droppedout from the study after randomization but before IMPadministration; thus 60 patients received the IMP.' Justificativa: Perda amostral de 3,3% sem impacto significativo nas características dos grupos.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Baixo risco	Citação: 'Of the 82 patients screened, 62 patients were random-ized to the study from five centers. Two patients droppedout from the study after randomization but before IMPadministration; thus 60 patients received the IMP.' Justificativa: Perda amostral de 3,3% sem impacto significativo nas características dos grupos.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'Of the 82 patients screened, 62 patients were random-ized to the study from five centers. Two patients droppedout from the study after randomization but before IMPadministration; thus 60 patients received the IMP.' Justificativa: Perda amostral de 3,3% sem impacto significativo nas características dos grupos.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: 'Of the 82 patients screened, 62 patients were random-ized to the study from five centers. Two patients droppedout from the study after randomization but before IMPadministration; thus 60 patients received the IMP.' Justificativa: Perda amostral de 3,3% sem impacto significativo nas características dos grupos.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: 'Of the 82 patients screened, 62 patients were random-ized to the study from five centers. Two patients droppedout from the study after randomization but before IMPadministration; thus 60 patients received the IMP.' Justificativa: Perda amostral de 3,3% sem impacto significativo nas características dos grupos.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Baixo risco	Justificativa: todos os resultados planejados no protocolo (NCT01453738) foram relatados. Registrado prospectivamente
Outros viéses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

Gupta, 2022

Viés	Julgament o dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: o método usado para gerar a sequência de randomização não foi relatado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: o método usado para manter o sigilo de alocação não foi relatado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Baixo risco	Citação: 'We had conducted a randomized, double blind, multi-centric, Phase 3 study' Citação: 'Intervention group received Single intra-articular dose of 25 million human bone marrow derived mesenchymal stromal cells, stempeucel® suspended in 1 ml CryoStor CS5® + 1 ml PlasmaLyte A followed by 2 ml hyaluronan. It is a one time injection at baseline. Control group received Single intraarticular dose of 1 ml CryoStor CS5® + 1 ml PlasmaLyte A followed by 2 ml hyaluronan. It is a one time injection at baseline.' Justificativa: o método para cegamento de pacientes e equipe parece ser adequado.

Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Baixo risco	Citação: 'We had conducted a randomized, double blind, multi-centric, Phase 3 study' Citação: 'Intervention group received Single intra-articular dose of 25 million human bone marrow derived mesenchymal stromal cells, stempeucel® suspended in 1 ml CryoStor CS5® + 1 ml PlasmaLyte A followed by 2 ml hyaluronan. It is a one time injection at baseline. Control group received Single intraarticular dose of 1 ml CryoStor CS5® + 1 ml PlasmaLyte A followed by 2 ml hyaluronan. It is a one time injection at baseline.' Justificativa: o método para cegamento de pacientes e equipe parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'We had conducted a randomized, double blind, multi-centric, Phase 3 study' Citação: 'Intervention group received Single intra-articular dose of 25 million human bone marrow derived mesenchymal stromal cells, stempeucel® suspended in 1 ml CryoStor CS5® + 1 ml PlasmaLyte A followed by 2 ml hyaluronan. It is a one time injection at baseline. Control group received Single intraarticular dose of 1 ml CryoStor CS5® + 1 ml PlasmaLyte A followed by 2 ml hyaluronan. It is a one time injection at baseline.' Justificativa: o método para cegamento de pacientes e equipe parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: 'We had conducted a randomized, double blind, multi-centric, Phase 3 study' Citação: 'Intervention group received Single intra-articular dose of 25 million human bone marrow derived mesenchymal stromal cells, stempeucel® suspended in 1 ml CryoStor CS5® + 1 ml PlasmaLyte A followed by 2 ml hyaluronan. It is a one time injection at baseline. Control group received Single intraarticular dose of 1 ml CryoStor CS5® + 1 ml PlasmaLyte A followed by 2 ml hyaluronan. It is a one time injection at baseline.' Justificativa: o método para cegamento de pacientes e equipe parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Baixo risco	Citação: 'We had conducted a randomized, double blind, multi-centric, Phase 3 study' Justificativa: o método para cegamento dos avaliadores de desfecho pareceu ser adequado pela descrição do estudo.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Baixo risco	Citação: 'We had conducted a randomized, double blind, multi-centric, Phase 3 study' Justificativa: o método para cegamento dos avaliadores de desfecho pareceu ser adequado pela descrição do estudo.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'We had conducted a randomized, double blind, multi-centric, Phase 3 study' Justificativa: o método para cegamento dos avaliadores de desfecho pareceu ser adequado pela descrição do estudo.

Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: 'We had conducted a randomized, double blind, multi-centric, Phase 3 study' Justificativa: o método para cegamento dos avaliadores de desfecho pareceu ser adequado pela descrição do estudo.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Baixo risco	Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. Perda de 8/73 (10,95%) no grupo stempeucel e 5/73 (6,85%) no grupo controle
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Baixo risco	Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. Perda de 8/73 (10,95%) no grupo stempeucel e 5/73 (6,85%) no grupo controle
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. Perda de 8/73 (10,95%) no grupo stempeucel e 5/73 (6,85%) no grupo controle
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. Perda de 8/73 (10,95%) no grupo stempeucel e 5/73 (6,85%) no grupo controle
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Alto risco	Justificativa: Protocolo registrado prospectivamente (CTRI/2018/09/015785), mas os resultados foram planejados para serem avaliados em dois anos e os relatórios disponíveis até agora consideraram apenas um ano de acompanhamento.
Outros viéses	Risco incerto	Justificativa: ausência do relato completo com todos os dados programados para estudo

Hashimoto 2019

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'Allocations were made by theCapTool@randomization service (Mebix Cooperation).'

		Justificativa: o método para geração de randomização parece ser adequado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'Allocations were made by theCapTool@randomization service (Mebix Cooperation).' Justificativa: o método para manter o sigilo de alocação parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Alto risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Alto risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado. Porém, este desfecho objetivo provavelmente não é afetado pela ausência de mascaramento.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	Alto risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Alto risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Alto risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Alto risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado. Porém, este desfecho objetivo provavelmente não é afetado pela ausência de mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	Alto risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Alto risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado.
Mascaramento dos avaliadores dos	NA	

desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção		
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Alto risco	Citação: "three in the control group were withdrawn before intervention because they did not undergo the procedure". Justificativa: perda de dados desproporcionais entre os grupos. (42,85%; 3/7)
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Alto risco	Citação: "three in the control group were withdrawn before intervention because they did not undergo the procedure". Justificativa: perda de dados desproporcionais entre os grupos. (42,85%; 3/7)
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Alto risco	Citação: "three in the control group were withdrawn before intervention because they did not undergo the procedure". Justificativa: perda de dados desproporcionais entre os grupos. (42,85%; 3/7)
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	Alto risco	Citação: "three in the control group were withdrawn before intervention because they did not undergo the procedure". Justificativa: perda de dados desproporcionais entre os grupos. (42,85%; 3/7)
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Alto risco	Citação: "three in the control group were withdrawn before intervention because they did not undergo the procedure". Justificativa: perda de dados desproporcionais entre os grupos. (42,85%; 3/7)
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Risco incerto	Justificativa: Nenhum registro de protocolo disponível.
Outros vieses	Alto risco	Justificativa: Disparidade dos valores basais de peso, IMC, qualidade de vida, tamanho do defeito;

Ho 2022

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Citação: "each participant was randomly assigned to their treatment groups by picking a sealed envelope with the treatment allocation" Justificativa: O método de randomização está pouco claro, sem detalhamento que garanta sua performance de maneira adequada.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: o método usado para manter o sigilo de alocação não foi relatado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Alto risco	Justificativa: Apenas cegado para o paciente. O cegamento da equipe não foi realizado.
Mascaramento dos	Alto risco	Justificativa: Apenas cegado para o paciente. O cegamento da

participantes e equipe (viés de performance): Função física		equipe não foi realizado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: O cegamento da equipe não foi realizado. No entanto, esse resultado provavelmente não deve ser influenciado pela falta de mascaramento
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Alto risco	Justificativa: Apenas cegado para o paciente. O cegamento da equipe não foi realizado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Alto risco	Justificativa: Apenas cegado para o paciente. O cegamento da equipe não foi realizado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Alto risco	Justificativa: Apenas cegado para o paciente. O cegamento da equipe não foi realizado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: O cegamento da equipe não foi realizado. No entanto, esse resultado provavelmente não deve ser influenciado pela falta de mascaramento
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Alto risco	Justificativa: Apenas cegado para o paciente. O cegamento da equipe não foi realizado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Baixo risco	Justificativa: Citação: 'Sem perdas amostrais.'
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Baixo risco	Justificativa: Citação: 'Sem perdas amostrais.'

Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: Citação: 'Sem perdas amostrais.'
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Justificativa: Citação: 'Sem perdas amostrais.'
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Baixo risco	Justificativa: todos os resultados planejados no protocolo (CUHK_CCT00469) foram relatados. Registrado prospectivamente
Outros viéses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

Kuah 2018

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'A statistician not directly involved in the conduct of the study prepared the randomization schedule using a block method. In each cohort, patients were randomized 4:1 via a secure customized central website to receive PRG or placebo, respectively.' Justificativa: o método para geração de sequência aleatória parece ter sido adequado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'In each cohort, patients were randomized 4:1 via a secure customized central website to receive PRG or placebo, respectively' Justificativa: o método para manter o sigilo de alocação parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Risco incerto	Citação: 'The participants, investigators, study coordinator and study team remained blinded to the treatment allocation throughout the trial.' Justificativa: Embora o método de cegamento de pacientes e pessoal pareça adequado, não está claro como a estrutura de alocação de pacientes poderia permitir o cegamento adequado dos pacientes e do pessoal, uma vez que a alocação dos grupos de baixa dose e alta dose não foi concomitante, o que impossibilitaria o cegamento dos grupos.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Risco incerto	Citação: 'The participants, investigators, study coordinator and study team remained blinded to the treatment allocation throughout the trial.' Justificativa: Embora o método de cegamento de pacientes e pessoal pareça adequado, não está claro como a estrutura de alocação de

		pacientes poderia permitir o cegamento adequado dos pacientes e do pessoal, uma vez que a alocação dos grupos de baixa dose e alta dose não foi concomitante, o que impossibilitaria o cegamento dos grupos.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'The participants, investigators, study coordinator and study team remained blinded to the treatment allocation throughout the trial.' Justificativa: O cegamento não foi claro, mas esse desfecho objetivo provavelmente não será influenciado pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	Risco incerto	Citação: 'The participants, investigators, study coordinator and study team remained blinded to the treatment allocation throughout the trial.' Justificativa: Embora o método de cegamento de pacientes e pessoal pareça adequado, não está claro como a estrutura de alocação de pacientes poderia permitir o cegamento adequado dos pacientes e do pessoal, uma vez que a alocação dos grupos de baixa dose e alta dose não foi concomitante, o que impossibilitaria o cegamento dos grupos.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Risco incerto	Citação: 'The participants, investigators, study coordinator and study team remained blinded to the treatment allocation throughout the trial.' Justificativa: Embora o método de cegamento de pacientes e pessoal pareça adequado, não está claro como a estrutura de alocação de pacientes poderia permitir o cegamento adequado dos pacientes e do pessoal, uma vez que a alocação dos grupos de baixa dose e alta dose não foi concomitante, o que impossibilitaria o cegamento dos grupos.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Risco incerto	Citação: 'The participants, investigators, study coordinator and study team remained blinded to the treatment allocation throughout the trial.' Justificativa: Embora o método de cegamento de pacientes e pessoal pareça adequado, não está claro como a estrutura de alocação de pacientes poderia permitir o cegamento adequado dos pacientes e do pessoal, uma vez que a alocação dos grupos de baixa dose e alta dose não foi concomitante, o que impossibilitaria o cegamento dos grupos.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Risco incerto	Citação: 'The participants, investigators, study coordinator and study team remained blinded to the treatment allocation throughout the trial.' Justificativa: Embora o método de cegamento de pacientes e pessoal pareça adequado, não está claro como a estrutura de alocação de pacientes poderia permitir o cegamento adequado dos pacientes e do pessoal, uma vez que a alocação dos grupos de baixa dose e alta dose não foi concomitante, o que impossibilitaria o cegamento dos grupos.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção):	Baixo risco	Citação: 'The participants, investigators, study coordinator and study team remained blinded to the treatment allocation throughout the trial.'

Eventos adversos graves		Justificativa: O cegamento não foi claro, mas esse desfecho objetivo provavelmente não será influenciado pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	Risco incerto	Citação: 'The participants, investigators, study coordinator and study team remained blinded to the treatment allocation throughout the trial.' Justificativa: Embora o método de cegamento de pacientes e pessoal pareça adequado, não está claro como a estrutura de alocação de pacientes poderia permitir o cegamento adequado dos pacientes e do pessoal, uma vez que a alocação dos grupos de baixa dose e alta dose não foi concomitante, o que impossibilitaria o cegamento dos grupos.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Risco incerto	Citação: 'The participants, investigators, study coordinator and study team remained blinded to the treatment allocation throughout the trial.' Justificativa: Embora o método de cegamento de pacientes e pessoal pareça adequado, não está claro como a estrutura de alocação de pacientes poderia permitir o cegamento adequado dos pacientes e do pessoal, uma vez que a alocação dos grupos de baixa dose e alta dose não foi concomitante, o que impossibilitaria o cegamento dos grupos.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Baixo risco	Justificativa: Citação: 'Sem perdas amostrais.'
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Baixo risco	Justificativa: Citação: 'Sem perdas amostrais.'
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: Citação: 'Sem perdas amostrais.'
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Justificativa: Citação: 'Sem perdas amostrais.'
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Justificativa: Citação: 'Sem perdas amostrais.'
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Baixo risco	Justificativa: todos os resultados planejados no protocolo (ACTRN12615000439549) foram relatados. Registrado prospectivamente (https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000439549)

Outros vieses	Alto risco	Justificativa: a administração da intervenção da coorte 1 e da coorte 2 não foi concomitante, o que impediria a análise combinada desses grupos. O grupo placebo teve uma proporção maior de mulheres (75%) em comparação aos grupos PRG (PRG 3,9M, 25%; PRG 6,7M 37,5%).
----------------------	------------	---

Lamo-Espinosa 2016/2018

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'Participants were assigned to comparison groups by an unblinded computer-generated list, based on unrestricted randomization, which was maintained centrally by staff with no clinical involvement in the trial so no center knew the treatment allocation of any patient until the patient had been recruited into the trial.' Justificativa: o método para geração de sequência aleatória parece ter sido adequado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'Participants were assigned to comparison groups by an unblinded computer-generated list, based on unrestricted randomization, which was maintained centrally by staff with no clinical involvement in the trial so no center knew the treatment allocation of any patient until the patient had been recruited into the trial.' Justificativa: o método para geração de sequência aleatória parece ter sido adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Alto risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Alto risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado. Porém, este desfecho objetivo provavelmente não é afetado pela ausência de mascaramento.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Alto risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de	Alto risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado.

detecção): Dor		
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Alto risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado. Porém, este desfecho objetivo provavelmente não é afetado pela ausência de mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Alto risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Alto risco	Justificativa: alta taxa de perdas. Perda de 10% (1/10) do grupo controle, 20% (2/10) do grupo de baixa dose e 20% (2/10) do grupo de alta dose
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Alto risco	Justificativa: alta taxa de perdas. Perda de 10% (1/10) do grupo controle, 20% (2/10) do grupo de baixa dose e 20% (2/10) do grupo de alta dose
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Alto risco	Justificativa: alta taxa de perdas. Perda de 10% (1/10) do grupo controle, 20% (2/10) do grupo de baixa dose e 20% (2/10) do grupo de alta dose
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	Alto risco	Justificativa: alta taxa de perdas. Perda de 10% (1/10) do grupo controle, 20% (2/10) do grupo de baixa dose e 20% (2/10) do grupo de alta dose
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Alto risco	Justificativa: alta taxa de perdas. Perda de 10% (1/10) do grupo controle, 20% (2/10) do grupo de baixa dose e 20% (2/10) do grupo de alta dose
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Risco incerto	Justificativa: o protocolo (NCT02123368) foi registrado retrospectivamente.
Outros vieses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

Lamo-Espinosa 2020

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'Patients were randomly assigned to receive either PRGF® or BM-MSK and PRGF® treatment with allocation as per a computer-generated randomization schedule. This allocation procedure was centralized to ensure that no center knew the treatment allocation of any patient until the patient had been recruited into the trial. ' Justificativa: o método para geração de sequência aleatória parece ter sido adequado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'Patients were randomly assigned to receive either PRGF® or BM-MSK and PRGF® treatment with allocation as per a computer-generated randomization schedule. This allocation procedure was centralized to ensure that no center knew the treatment allocation of any patient until the patient had been recruited into the trial.' Justificativa: o método para manter o sigilo de alocação parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Alto risco	Citação: The biopsy linked to the use of autologous cells did not allow any blinding procedure for patients nor clinicians for ethical reasons Justificativa: O mascaramento não foi realizado
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Alto risco	Citação: The biopsy linked to the use of autologous cells did not allow any blinding procedure for patients nor clinicians for ethical reasons Justificativa: O mascaramento não foi realizado
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: The biopsy linked to the use of autologous cells did not allow any blinding procedure for patients nor clinicians for ethical reasons Justificativa: O mascaramento não foi realizado, mas este desfecho objetivo provavelmente não seria influenciado pela ausência de cegamento..
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Alto risco	Citação: The biopsy linked to the use of autologous cells did not allow any blinding procedure for patients nor clinicians for ethical reasons Justificativa: O mascaramento não foi realizado
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de	Alto risco	Citação: The biopsy linked to the use of autologous cells did not allow any blinding procedure for patients nor clinicians for ethical reasons

detecção): Dor		Justificativa: O mascaramento não foi realizado
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Alto risco	Citação: The biopsy linked to the use of autologous cells did not allow any blinding procedure for patients nor clinicians for ethical reasons Justificativa: O mascaramento não foi realizado
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: The biopsy linked to the use of autologous cells did not allow any blinding procedure for patients nor clinicians for ethical reasons Justificativa: O mascaramento não foi realizado, mas este desfecho objetivo provavelmente não seria influenciado pela ausência de cegamento..
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Alto risco	Citação: The biopsy linked to the use of autologous cells did not allow any blinding procedure for patients nor clinicians for ethical reasons Justificativa: O mascaramento não foi realizado
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Alto risco	Citação: 'Four patients who had been randomly assigned to the PRGF®group and 6 patients in the group of BM-MSC plus PRGF were excluded from the analysis because of withdrawal of consent (n = 3), loss of follow up (n = 6) and detection of trisomy in the culture (n = 1). In total, 26 patients completed follow up in the PRGF® group and 24 in the BM-MSC plus PRGF® group, and all were analyzed' Justificativa: Alta taxa geral de perda amostral = 16,6%, perda do grupo CEM-MO mais PRGF = 20%, perda do grupo PRGF = 13,33%.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Alto risco	Citação: 'Four patients who had been randomly assigned to the PRGF®group and 6 patients in the group of BM-MSC plus PRGF were excluded from the analysis because of withdrawal of consent (n = 3), loss of follow up (n = 6) and detection of trisomy in the culture (n = 1). In total, 26 patients completed follow up in the PRGF® group and 24 in the BM-MSC plus PRGF® group, and all were analyzed' Justificativa: Alta taxa geral de perda amostral = 16,6%, perda do grupo CEM-MO mais PRGF = 20%, perda do grupo PRGF = 13,33%.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Alto risco	Citação: 'Four patients who had been randomly assigned to the PRGF®group and 6 patients in the group of BM-MSC plus PRGF were excluded from the analysis because of withdrawal of consent (n = 3), loss of follow up (n = 6) and detection of trisomy in the culture (n = 1). In total, 26 patients completed follow up in the PRGF® group and 24 in the BM-MSC plus PRGF® group, and all were analyzed'

		Justificativa: Alta taxa geral de perda amostral = 16,6%, perda do grupo CEM-MO mais PRGF = 20%, perda do grupo PRGF = 13,33%.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Alto risco	Citação: 'Four patients who had been randomly assigned to the PRGF® group and 6 patients in the group of BM-MSC plus PRGF were excluded from the analysis because of withdrawal of consent (n = 3), loss of follow up (n = 6) and detection of trisomy in the culture (n = 1). In total, 26 patients completed follow up in the PRGF® group and 24 in the BM-MSC plus PRGF® group, and all were analyzed' Justificativa: Alta taxa geral de perda amostral = 16,6%, perda do grupo CEM-MO mais PRGF = 20%, perda do grupo PRGF = 13,33%.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Alto risco	Justificativa: alguns resultados preestabelecidos do protocolo (NCT02365142) não foram avaliados (VAS em 1 mês, KOOS, Lequesne, SF-36 e euroqol 5D em qualquer ponto de tempo). O WOMAC foi avaliado apesar de não ter sido planejado para os pontos de tempo 1, 3, 6 e 12 meses O protocolo (NCT02365142) foi registrado retrospectivamente.
Outros vieses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

Lee 2019

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: o método usado para gerar a sequência de randomização não foi relatado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: o método usado para manter o sigilo de alocação não foi relatado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Baixo risco	Citação: 'All injections were administered once into the patient's knee joint under the ultrasound guidance. Intra-articular injection was performed by a specialized physician who was not involved in the entire evaluations of the participants. Also, neither the physician nor the patient was aware of who was receiving AD-MSCs, hence double blinding the study.' Justificativa: Este foi um estudo duplo-cego bem definido
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Baixo risco	Citação: 'All injections were administered once into the patient's knee joint under the ultrasound guidance. Intra-articular injection was performed by a specialized physician who was not involved in the entire evaluations of the participants. Also, neither the physician nor the patient was aware of who was receiving AD-MSCs, hence double blinding the study.' Justificativa: Este foi um estudo duplo-cego bem definido
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance):	Baixo risco	Citação: 'All injections were administered once into the patient's knee joint under the ultrasound guidance. Intra-articular injection was performed by a specialized physician who was not involved in the entire

Eventos adversos graves		evaluations of the participants. Also, neither the physician nor the patient was aware of who was receiving AD-MSCs, hence double blinding the study.' Justificativa: Este foi um estudo duplo-cego bem definido
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: 'All injections were administered once into the patient's knee joint under the ultrasound guidance. Intra-articular injection was performed by a specialized physician who was not involved in the entire evaluations of the participants. Also, neither the physician nor the patient was aware of who was receiving AD-MSCs, hence double blinding the study.' Justificativa: Este foi um estudo duplo-cego bem definido
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Baixo risco	Citação: 'The clinical evaluation was performed by a blinded physician.' Justificativa: 'Este foi um estudo duplo-cego bem definido.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Baixo risco	Citação: 'The clinical evaluation was performed by a blinded physician.' Justificativa: 'Este foi um estudo duplo-cego bem definido.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'The clinical evaluation was performed by a blinded physician.' Justificativa: 'Este foi um estudo duplo-cego bem definido.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: 'The clinical evaluation was performed by a blinded physician.' Justificativa: 'Este foi um estudo duplo-cego bem definido.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Baixo risco	Justificativa: Citação: 'Sem perdas amostrais'
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Baixo risco	Justificativa: Citação: 'Sem perdas amostrais'

Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: Citação: 'Sem perdas amostrais'
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Justificativa: Citação: 'Sem perdas amostrais'
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Risco incerto	Justificativa: o protocolo (NCT02658344) foi registrado retrospectivamente.
Outros vieses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

Lim 2021

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Citação: "After enrollment, participants were randomized 1:1 through use of a stratified, random, permuted block design with block size of 4 to 6" Justificativa: não há informações suficientes para o julgamento adequado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: não há informações suficientes para o julgamento adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Alto risco	Citação: 'Surgeons and participants could not be double-blinded because of the differences in surgical scars' Justificativa: O cegamento dos participantes e do pessoal não foi realizado, e esse resultado é provavelmente influenciado pela falta de mascaramento
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Alto risco	Citação: 'Surgeons and participants could not be double-blinded because of the differences in surgical scars' Justificativa: O cegamento dos participantes e do pessoal não foi realizado, e esse resultado é provavelmente influenciado pela falta de mascaramento
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'Surgeons and participants could not be double-blinded because of the differences in surgical scars' Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado. No entanto, esse resultado provavelmente não deve ser influenciado pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à	NA	

saúde		
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Alto risco	Citação: 'Surgeons and participants could not be double-blinded because of the differences in surgical scars' Justificativa: O cegamento dos participantes e do pessoal não foi realizado, e esse resultado é provavelmente influenciado pela falta de mascaramento
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Alto risco	Citação: 'Surgeons and participants could not be double-blinded because of the differences in surgical scars' Justificativa: O cegamento dos participantes e do pessoal não foi realizado, e esse resultado é provavelmente influenciado pela falta de mascaramento
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Alto risco	Citação: 'Surgeons and participants could not be double-blinded because of the differences in surgical scars' Justificativa: O cegamento dos participantes e do pessoal não foi realizado, e esse resultado é provavelmente influenciado pela falta de mascaramento
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'Surgeons and participants could not be double-blinded because of the differences in surgical scars' Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado. No entanto, esse resultado provavelmente não deve ser influenciado pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Alto risco	Citação: 'Surgeons and participants could not be double-blinded because of the differences in surgical scars' Justificativa: O cegamento dos participantes e do pessoal não foi realizado, e esse resultado é provavelmente influenciado pela falta de mascaramento
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Alto risco	Justificativa: perda de dados desproporcionais entre os grupos. Houve perda de 22% dos participantes.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Alto risco	Justificativa: perda de dados desproporcionais entre os grupos. Houve perda de 22% dos participantes.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos	Alto risco	Justificativa: perda de dados desproporcionais entre os grupos. Houve perda de 22% dos participantes.

graves		
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Alto risco	Justificativa: perda de dados desproporcionais entre os grupos. Houve perda de 22% dos participantes.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Risco incerto	Justificativa: o protocolo (NCT01041001) foi registrado retrospectivamente.
Outros vieses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

Lu 2020

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: Central randomization was performed by a biostatistician using PROC PLAN in SAS and executed in GMP workshop.' Justificativa: o método para geração de randomização parece ser adequado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: Central randomization was performed by a biostatistician using PROC PLAN in SAS and executed in GMP workshop.' Justificativa: o método para manter o sigilo de alocação parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Baixo risco	Citação: 'In order to maintain double blinding, the preparation for injection and the IA injection were performed in two different clean rooms by a trained experienced investigator, who was separate from the evaluator.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para cegar pacientes, pessoal e avaliação de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Baixo risco	Citação: 'In order to maintain double blinding, the preparation for injection and the IA injection were performed in two different clean rooms by a trained experienced investigator, who was separate from the evaluator.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para cegar pacientes, pessoal e avaliação de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'In order to maintain double blinding, the preparation for injection and the IA injection were performed in two different clean rooms by a trained experienced investigator, who was separate from the evaluator.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para cegar pacientes, pessoal e avaliação de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos	Baixo risco	Citação: 'In order to maintain double blinding, the preparation for

participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde		injection and the IA injection were performed in two different clean rooms by a trained experienced investigator, who was separate from the evaluator.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para cegar pacientes, pessoal e avaliação de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: 'In order to maintain double blinding, the preparation for injection and the IA injection were performed in two different clean rooms by a trained experienced investigator, who was separate from the evaluator.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para cegar pacientes, pessoal e avaliação de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Baixo risco	Citação: 'In order to maintain double blinding, the preparation for injection and the IA injection were performed in two different clean rooms by a trained experienced investigator, who was separate from the evaluator.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para cegar pacientes, pessoal e avaliação de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Baixo risco	Citação: 'In order to maintain double blinding, the preparation for injection and the IA injection were performed in two different clean rooms by a trained experienced investigator, who was separate from the evaluator.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para cegar pacientes, pessoal e avaliação de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'In order to maintain double blinding, the preparation for injection and the IA injection were performed in two different clean rooms by a trained experienced investigator, who was separate from the evaluator.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para cegar pacientes, pessoal e avaliação de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: 'In order to maintain double blinding, the preparation for injection and the IA injection were performed in two different clean rooms by a trained experienced investigator, who was separate from the evaluator.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para cegar pacientes, pessoal e avaliação de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: 'In order to maintain double blinding, the preparation for injection and the IA injection were performed in two different clean rooms by a trained experienced investigator, who was separate from the evaluator.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para cegar pacientes, pessoal e avaliação de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	

Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Baixo risco	Citação: 'Of the 52 participants, 47 (90.38%) completed the final study visit. Two patients in the HA group withdrew from the trial due to a case of injection associated right knee joint infection (described in safety profile) and an unknown reason, respectively. One patient in the Re-Join® group withdrew due to joint arthroplasty and two were lost to follow-up for unknown reasons. Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Baixo risco	Citação: 'Of the 52 participants, 47 (90.38%) completed the final study visit. Two patients in the HA group withdrew from the trial due to a case of injection associated right knee joint infection (described in safety profile) and an unknown reason, respectively. One patient in the Re-Join® group withdrew due to joint arthroplasty and two were lost to follow-up for unknown reasons. Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'Of the 52 participants, 47 (90.38%) completed the final study visit. Two patients in the HA group withdrew from the trial due to a case of injection associated right knee joint infection (described in safety profile) and an unknown reason, respectively. One patient in the Re-Join® group withdrew due to joint arthroplasty and two were lost to follow-up for unknown reasons. Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: 'Of the 52 participants, 47 (90.38%) completed the final study visit. Two patients in the HA group withdrew from the trial due to a case of injection associated right knee joint infection (described in safety profile) and an unknown reason, respectively. One patient in the Re-Join® group withdrew due to joint arthroplasty and two were lost to follow-up for unknown reasons. Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: 'Of the 52 participants, 47 (90.38%) completed the final study visit. Two patients in the HA group withdrew from the trial due to a case of injection associated right knee joint infection (described in safety profile) and an unknown reason, respectively. One patient in the Re-Join® group withdrew due to joint arthroplasty and two were lost to follow-up for unknown reasons. Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Risco incerto	Justificativa: o protocolo (NCT02162693) foi registrado retrospectivamente.
Outros vieses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

Matas 2018

Viés	Julgamento	Apoio e justificativa para as decisões
------	------------	--

	dos autores	
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'randomized allocation by electronic data entry system of 29 patients at a 1:1:1 ratio.' Justificativa: o método para geração de sequência aleatória parece ter sido adequado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: o método usado para manter o sigilo de alocação não foi relatado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Baixo risco	Citação: "triple-blind trial". 'All injections were performed by two orthopedic surgeons in the study, blinded.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para cegar pacientes, pessoal e avaliação de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Baixo risco	Citação: "triple-blind trial". 'All injections were performed by two orthopedic surgeons in the study, blinded.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para cegar pacientes, pessoal e avaliação de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: "triple-blind trial". 'All injections were performed by two orthopedic surgeons in the study, blinded.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para cegar pacientes, pessoal e avaliação de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: "triple-blind trial". 'All injections were performed by two orthopedic surgeons in the study, blinded.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para cegar pacientes, pessoal e avaliação de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: "triple-blind trial". 'All injections were performed by two orthopedic surgeons in the study, blinded.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para cegar pacientes, pessoal e avaliação de resultados parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Baixo risco	Citação: "triple-blind trial". 'Clinical outcome and trial assessments were evaluated at intervals of 1, 4, 8, 12, 24, 36, and 52 weeks by another orthopedic surgeon in the study, not involved in the treatment procedures and blinded to patient allocation.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para mascaramento da avaliação de desfechos parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Baixo risco	Citação: "triple-blind trial". 'Clinical outcome and trial assessments were evaluated at intervals of 1, 4, 8, 12, 24, 36, and 52 weeks by another orthopedic surgeon in the study, not involved in the treatment procedures and blinded to patient allocation.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para mascaramento da avaliação de desfechos parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de	Baixo risco	Citação: "triple-blind trial". 'Clinical outcome and trial assessments were evaluated at intervals of 1, 4, 8, 12, 24, 36, and 52 weeks by another orthopedic surgeon in the study, not involved in the treatment

detecção): Eventos adversos graves		procedures and blinded to patient allocation.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para mascaramento da avaliação de desfechos parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: "triple-blind trial". 'Clinical outcome and trial assessments were evaluated at intervals of 1, 4, 8, 12, 24, 36, and 52 weeks by another orthopedic surgeon in the study, not involved in the treatment procedures and blinded to patient allocation.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para mascaramento da avaliação de desfechos parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: "triple-blind trial". 'Clinical outcome and trial assessments were evaluated at intervals of 1, 4, 8, 12, 24, 36, and 52 weeks by another orthopedic surgeon in the study, not involved in the treatment procedures and blinded to patient allocation.' Justificativa: Estudo duplo-cego. O método para mascaramento da avaliação de desfechos parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Baixo risco	Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. 11,11% (1/9) no grupo controle; 10% (1/10) no grupo MSC-1; 10% (1/10) no grupo MSC-2.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Baixo risco	Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. 11,11% (1/9) no grupo controle; 10% (1/10) no grupo MSC-1; 10% (1/10) no grupo MSC-2.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. 11,11% (1/9) no grupo controle; 10% (1/10) no grupo MSC-1; 10% (1/10) no grupo MSC-2.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. 11,11% (1/9) no grupo controle; 10% (1/10) no grupo MSC-1; 10% (1/10) no grupo MSC-2.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. 11,11% (1/9) no grupo controle; 10% (1/10) no grupo MSC-1; 10% (1/10) no grupo MSC-2.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Baixo risco	Justificativa: todos os resultados planejados no protocolo (NCT02580695) foram relatados. Registrado prospectivamente
Outros vieses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Alto risco	Citação: "The first 30 patients who agreed to be part of the chondrocyte treatment were part of Group I, and all second patients (30) who were being treated conservatively were Group II patients." Justificativa: O método de randomização parece ser inadequado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Alto risco	Citação: "The first 30 patients who agreed to be part of the chondrocyte treatment were part of Group I, and all second patients (30) who were being treated conservatively were Group II patients." Justificativa: O método de sigilo da alocação parece ser inadequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Alto risco	Citação: open-label study "Group I had 5 million of intra-articular ABMDC in the affected joint, and Group II continued the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and physical therapy as needed." Justificativa: Não foi realizado o cegamento de pacientes e equipe.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Alto risco	Citação: open-label study "Group I had 5 million of intra-articular ABMDC in the affected joint, and Group II continued the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and physical therapy as needed." Justificativa: Não foi realizado o cegamento de pacientes e equipe.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: Blinding of patients and personnel was not performed. However, this outcome is probably not to be influenced by the lack of masking
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	Alto risco	Citação: open-label study "Group I had 5 million of intra-articular ABMDC in the affected joint, and Group II continued the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and physical therapy as needed." Justificativa: Não foi realizado o cegamento de pacientes e equipe.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Alto risco	Citação: open-label study "Group I had 5 million of intra-articular ABMDC in the affected joint, and Group II continued the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and physical therapy as needed." Justificativa: Não foi realizado o cegamento de pacientes e equipe.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Alto risco	Citação: open-label study "Group I had 5 million of intra-articular ABMDC in the affected joint, and Group II continued the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and physical therapy as needed." Justificativa: Não foi realizado o cegamento de pacientes e equipe.

Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Alto risco	Citação: open-label study "Group I had 5 million of intra-articular ABMDC in the affected joint, and Group II continued the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and physical therapy as needed." Justificativa: Não foi realizado o cegamento de pacientes e equipe.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: Blinding of patients and personnel was not performed. However, this outcome is probably not to be influenced by the lack of masking
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	Alto risco	Citação: open-label study "Group I had 5 million of intra-articular ABMDC in the affected joint, and Group II continued the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and physical therapy as needed." Justificativa: Não foi realizado o cegamento de pacientes e equipe.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Alto risco	Citação: open-label study "Group I had 5 million of intra-articular ABMDC in the affected joint, and Group II continued the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and physical therapy as needed." Justificativa: Não foi realizado o cegamento de pacientes e equipe.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Baixo risco	Citação: "There were a total of 60 patients who were followed up. Three patients in Group II were removed from the analysis." Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. Perda de 3/30 pacientes (10%) no grupo intervenção que foram removidos da análise por serem submetidos à artroplastia total do joelho e sem perdas amostrais no grupo controle.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Baixo risco	Citação: "There were a total of 60 patients who were followed up. Three patients in Group II were removed from the analysis." Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. Perda de 3/30 pacientes (10%) no grupo intervenção que foram removidos da análise por serem submetidos à artroplastia total do joelho e sem perdas amostrais no grupo controle.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: "There were a total of 60 patients who were followed up. Three patients in Group II were removed from the analysis." Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. Perda de 3/30 pacientes (10%) no grupo intervenção que foram removidos da análise por serem submetidos à artroplastia total do joelho e sem perdas amostrais no grupo controle.
Dados incompletos de	Baixo risco	Citação: "There were a total of 60 patients who were followed up."

desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde		Three patients in Group II were removed from the analysis." Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. Perda de 3/30 pacientes (10%) no grupo intervenção que foram removidos da análise por serem submetidos à artroplastia total do joelho e sem perdas amostrais no grupo controle.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: "There were a total of 60 patients who were followed up. Three patients in Group II were removed from the analysis." Justificativa: Baixa taxa de perdas amostrais, sem disparidade entre os grupos. Perda de 3/30 pacientes (10%) no grupo intervenção que foram removidos da análise por serem submetidos à artroplastia total do joelho e sem perdas amostrais no grupo controle.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Risco incerto	Justificativa: Nenhum registro de protocolo disponível.
Outros vieses	Alto risco	Houve disparidade de proporção de cada gênero entre os grupos.

Shadmanfar 2018

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'We randomly assigned patients to the study (MSC), or placebo (normal saline) groups based on the block (size 4) randomization method. For this purpose, the statistician used a random process to generate the sequences.' Justificativa: o método de randomização parece ser adequado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: o método usado para manter o sigilo de alocação não foi relatado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Baixo risco	Citação: 'all study personnel and participants, with the exception of the clean room director, were blinded to the treatment assignments.' Justificativa: o método para cegamento de pacientes e equipe parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Baixo risco	Citação: 'all study personnel and participants, with the exception of the clean room director, were blinded to the treatment assignments.' Justificativa: o método para cegamento de pacientes e equipe parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'all study personnel and participants, with the exception of the clean room director, were blinded to the treatment assignments.' Justificativa: o método para cegamento de pacientes e equipe parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: 'all study personnel and participants, with the exception of the clean room director, were blinded to the treatment assignments.' Justificativa: o método para cegamento de pacientes e equipe parece ser adequado.

Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: 'all study personnel and participants, with the exception of the clean room director, were blinded to the treatment assignments.' Justificativa: o método para cegamento de pacientes e equipe parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Baixo risco	Citação: 'all study personnel and participants, with the exception of the clean room director, were blinded to the treatment assignments.' Justificativa: o método para cegamento de pacientes e equipe parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Baixo risco	Citação: 'all study personnel and participants, with the exception of the clean room director, were blinded to the treatment assignments.' Justificativa: o método para cegamento de pacientes e equipe parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'all study personnel and participants, with the exception of the clean room director, were blinded to the treatment assignments.' Justificativa: o método para cegamento de pacientes e equipe parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: 'all study personnel and participants, with the exception of the clean room director, were blinded to the treatment assignments.' Justificativa: o método para cegamento de pacientes e equipe parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: 'all study personnel and participants, with the exception of the clean room director, were blinded to the treatment assignments.' Justificativa: o método para cegamento de pacientes e equipe parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Alto risco	Justificativa: perda de dados desproporcionais entre os grupos. Houve uma perda de 13,33% (2/15) dos participantes no grupo de intervenção. Não está claro quantos pacientes no grupo controle completaram o tratamento. O fluxograma sugere 93,33% de concluintes
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Alto risco	Justificativa: perda de dados desproporcionais entre os grupos. Houve uma perda de 13,33% (2/15) dos participantes no grupo de intervenção. Não está claro quantos pacientes no grupo controle completaram o tratamento. O fluxograma sugere 93,33% de concluintes
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Alto risco	Justificativa: perda de dados desproporcionais entre os grupos. Houve uma perda de 13,33% (2/15) dos participantes no grupo de intervenção. Não está claro quantos pacientes no grupo controle completaram o tratamento. O fluxograma sugere 93,33% de concluintes

Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	Alto risco	Justificativa: perda de dados desproporcionais entre os grupos. Houve uma perda de 13,33% (2/15) dos participantes no grupo de intervenção. Não está claro quantos pacientes no grupo controle completaram o tratamento. O fluxograma sugere 93,33% de concluintes
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Alto risco	Justificativa: perda de dados desproporcionais entre os grupos. Houve uma perda de 13,33% (2/15) dos participantes no grupo de intervenção. Não está claro quantos pacientes no grupo controle completaram o tratamento. O fluxograma sugere 93,33% de concluintes
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Risco incerto	Justificativa: o protocolo (NCT01873625) foi registrado retrospectivamente.
Outros vieses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

Soltani 2018

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: 'Twenty patients with symptomatic knee OA wererandomly put into a group (A or B), which wasdefined by a statistician using a random table (n = 10in each group) to receive intra-articular injection ofeither 10 mL of placenta-derived MSCs (A group) or10 mL of normal saline (B group).'
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: o método usado para manter o sigilo de alocação não foi relatado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Baixo risco	Citação: 'We tried to accomplish the study blind to the patients, the interventionist physician, assessors andthe final analyst. Only the cell therapy center was aware of the injection type (MSCs or normal saline), which was asked by the interventionist for type A orB injection fluid for each patient. Because the color of the cell product was slightly different from that ofthe placebo solution, to assure blinding of the treatment, the barrel of the all injection syringes had beencompletely covered. The injection substances thatwere prepared in the cell production unit were speci-fied with a given code and were sent to the clinicalsection for being injected..' Justificativa: o método para mascaramento de pacientes e equipe parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Baixo risco	Citação: 'We tried to accomplish the study blind to the patients, the interventionist physician, assessors andthe final analyst. Only the cell therapy center was aware of the injection type (MSCs or normal saline),which was asked by the interventionist for type A orB injection fluid for each patient. Because the colorof the cell product was slightly different from that ofthe placebo solution, to assure blinding of the treatment, the barrel of the all injection syringes had beencompletely covered. The injection substances thatwere prepared in the cell production unit were speci-fied with a given code and were sent to the clinicalsection for being injected..'

		Justificativa: o método para mascaramento de pacientes e equipe parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'We tried to accomplish the study blind to the patients, the interventionist physician, assessors and the final analyst. Only the cell therapy center was aware of the injection type (MSCs or normal saline), which was asked by the interventionist for type A or B injection fluid for each patient. Because the color of the cell product was slightly different from that of the placebo solution, to assure blinding of the treatment, the barrel of the all injection syringes had been completely covered. The injection substances that were prepared in the cell production unit were specified with a given code and were sent to the clinical section for being injected.' Justificativa: o método para mascaramento de pacientes e equipe parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: 'We tried to accomplish the study blind to the patients, the interventionist physician, assessors and the final analyst. Only the cell therapy center was aware of the injection type (MSCs or normal saline), which was asked by the interventionist for type A or B injection fluid for each patient. Because the color of the cell product was slightly different from that of the placebo solution, to assure blinding of the treatment, the barrel of the all injection syringes had been completely covered. The injection substances that were prepared in the cell production unit were specified with a given code and were sent to the clinical section for being injected.' Justificativa: o método para mascaramento de pacientes e equipe parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: 'We tried to accomplish the study blind to the patients, the interventionist physician, assessors and the final analyst. Only the cell therapy center was aware of the injection type (MSCs or normal saline), which was asked by the interventionist for type A or B injection fluid for each patient. Because the color of the cell product was slightly different from that of the placebo solution, to assure blinding of the treatment, the barrel of the all injection syringes had been completely covered. The injection substances that were prepared in the cell production unit were specified with a given code and were sent to the clinical section for being injected.' Justificativa: o método para mascaramento de pacientes e equipe parece ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Baixo risco	Citação: 'follow-up visits and data collection as well as MRA evaluations all were done blindly by the physician and the interpreter radiologist. The analyst was also blind to the groups that were assigned as group 1 and 2 in the presented data' Justificativa: o método para mascaramento da avaliação de desfechos parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Baixo risco	Citação: 'follow-up visits and data collection as well as MRA evaluations all were done blindly by the physician and the interpreter radiologist. The analyst was also blind to the groups that were assigned as group 1 and 2 in the presented data' Justificativa: o método para mascaramento da avaliação de desfechos parece ser adequado.

Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'follow-up visits and datacollection as well as MRA evaluations all were doneblindly by the physician and the interpreter radiolo-gist. The analyst was also blind to the groups thatwere assigned as group 1 and 2 in the presented data' Justificativa: o método para mascaramento da avaliação de desfechos parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: 'follow-up visits and datacollection as well as MRA evaluations all were doneblindly by the physician and the interpreter radiolo-gist. The analyst was also blind to the groups thatwere assigned as group 1 and 2 in the presented data' Justificativa: o método para mascaramento da avaliação de desfechos parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: 'follow-up visits and datacollection as well as MRA evaluations all were doneblindly by the physician and the interpreter radiolo-gist. The analyst was also blind to the groups thatwere assigned as group 1 and 2 in the presented data' Justificativa: o método para mascaramento da avaliação de desfechos parece ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Baixo risco	Citação: '20 patients completed follow-up and analysis' Justificativa: Sem perdas amostrais
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Baixo risco	Citação: '20 patients completed follow-up and analysis' Justificativa: Sem perdas amostrais
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: '20 patients completed follow-up and analysis' Justificativa: Sem perdas amostrais
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: '20 patients completed follow-up and analysis' Justificativa: Sem perdas amostrais
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: '20 patients completed follow-up and analysis' Justificativa: Sem perdas amostrais
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Risco incerto	Justificativa: o protocolo (IRCT2015101823298N2 https://www.irct.ir/trial/19908) foi registrado retrospectivamente.
Outros viéses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

Vega 2015

Viés	Julgament o dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Citação: The recruited patients were block randomized by the quality control manager of the cell production facility, who was blinded, to receive either the control or the experimental treatment. The allocation ratio was 1:1 Justificativa: o método usado para gerar a sequência de randomização não foi relatado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: o método usado para manter o sigilo de alocação não foi relatado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Baixo risco	Citação: 'The patients, radiologists, care providers, and persons assessing the outcomes of the assay were blinded after the assignment.' Justificativa: o método para mascaramento de pacientes, equipe interventora e avaliação de desfechos pareceu ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Baixo risco	Citação: 'The patients, radiologists, care providers, and persons assessing the outcomes of the assay were blinded after the assignment.' Justificativa: o método para mascaramento de pacientes, equipe interventora e avaliação de desfechos pareceu ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'The patients, radiologists, care providers, and persons assessing the outcomes of the assay were blinded after the assignment.' Justificativa: o método para mascaramento de pacientes, equipe interventora e avaliação de desfechos pareceu ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: 'The patients, radiologists, care providers, and persons assessing the outcomes of the assay were blinded after the assignment.' Justificativa: o método para mascaramento de pacientes, equipe interventora e avaliação de desfechos pareceu ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: 'The patients, radiologists, care providers, and persons assessing the outcomes of the assay were blinded after the assignment.' Justificativa: o método para mascaramento de pacientes, equipe interventora e avaliação de desfechos pareceu ser adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Baixo risco	Citação: 'The patients, radiologists, care providers, and persons assessing the outcomes of the assay were blinded after the assignment.' Justificativa: o método para mascaramento de pacientes, equipe interventora e avaliação de desfechos pareceu ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de	Baixo risco	Citação: 'The patients, radiologists, care providers, and persons assessing the outcomes of the assay were blinded after the assignment.'

detecção): Função física		Justificativa: o método para mascaramento de pacientes, equipe interventora e avaliação de desfechos pareceu ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'The patients, radiologists, care providers, and persons assessing the outcomes of the assay were blinded after the assignment.' Justificativa: o método para mascaramento de pacientes, equipe interventora e avaliação de desfechos pareceu ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Citação: 'The patients, radiologists, care providers, and persons assessing the outcomes of the assay were blinded after the assignment.' Justificativa: o método para mascaramento de pacientes, equipe interventora e avaliação de desfechos pareceu ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Citação: 'The patients, radiologists, care providers, and persons assessing the outcomes of the assay were blinded after the assignment.' Justificativa: o método para mascaramento de pacientes, equipe interventora e avaliação de desfechos pareceu ser adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Baixo risco	Justificativa: Sem perdas amostrais
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Baixo risco	Justificativa: Sem perdas amostrais
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: Sem perdas amostrais
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Justificativa: Sem perdas amostrais
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Justificativa: Sem perdas amostrais
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Baixo risco	Justificativa: todos os resultados planejados no protocolo (NCT01586312) foram relatados. Registrado prospectivamente
Outros vieses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

Wakitani 2002

Viés	Julgament o dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: o método usado para gerar a sequência de randomização não foi relatado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: o método usado para manter o sigilo de alocação não foi relatado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Alto risco	Justificativa: Estudo tipo "open-label" sem macaramento da unidade paciente-pesquisador
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Alto risco	Justificativa: Estudo tipo "open-label" sem macaramento da unidade paciente-pesquisador
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	NA	
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	NA	
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Alto risco	Justificativa: Estudo tipo "open-label" sem macaramento da unidade paciente-pesquisador
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Alto risco	Justificativa: Estudo tipo "open-label" sem macaramento da unidade paciente-pesquisador
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de	NA	

detecção): Qualquer evento adverso		
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Risco incerto	Justificativa: não havia informações sobre quantos pacientes completaram os dados de resultados em cada grupo.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Risco incerto	Justificativa: não havia informações sobre quantos pacientes completaram os dados de resultados em cada grupo.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Risco incerto	Justificativa: Nenhum registro de protocolo disponível.
Outros vieses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

Wang 2016

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: não há informações suficientes para o julgamento adequado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: não há informações suficientes para o julgamento adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Risco incerto	Justificativa: não há informações suficientes para o julgamento adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Risco incerto	Justificativa: não há informações suficientes para o julgamento adequado.

Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado. Porém, este desfecho objetivo provavelmente não é afetado pela ausência de mascaramento.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	Risco incerto	Justificativa: não há informações suficientes para o julgamento adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	Risco incerto	Justificativa: não há informações suficientes para o julgamento adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	Risco incerto	Justificativa: não há informações suficientes para o julgamento adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Risco incerto	Justificativa: não há informações suficientes para o julgamento adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Justificativa: O cegamento da unidade 'participantes-equipe' não foi confirmado. Porém, este desfecho objetivo provavelmente não é afetado pela ausência de mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	Risco incerto	Justificativa: não há informações suficientes para o julgamento adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	Risco incerto	Justificativa: não há informações suficientes para o julgamento adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Baixo risco	Justificativa: Sem perdas amostrais.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Baixo risco	Justificativa: Sem perdas amostrais.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito):	Baixo risco	Justificativa: Sem perdas amostrais.

Eventos adversos graves		
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Justificativa: Sem perdas amostrais.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	Baixo risco	Justificativa: Sem perdas amostrais.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Risco incerto	Justificativa: Nenhum registro de protocolo disponível.
Outros viéses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

Wong 2013

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Citação: Simple randomization methods were used, in which each patient, when enrolled in the trial, was asked to choose either of 2 identical envelopes with either the control or treatment group indicated inside. Justificativa: o método usado para gerar a randomização não foi totalmente descrito.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: o método usado para manter o sigilo de alocação não foi relatado. Justificativa: o método usado para manter o sigilo de alocação não foi relatado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	NA	
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Alto risco	Citação: 'Patients, however, were not blinded in terms of intervention method.' Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e esse resultado provavelmente é influenciado pela falta de mascaramento
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citation: 'Patients, however, were not blinded in terms of intervention method.' Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado. No entanto, esse resultado provavelmente não deve ser influenciado pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos	NA	

participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso		
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Alto risco	Citação: 'Patients, however, were not blinded in terms of intervention method. Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado, e esse resultado provavelmente é influenciado pela falta de mascaramento
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citation: 'Patients, however, were not blinded in terms of intervention method. Justificativa: O cegamento dos participantes não foi realizado. No entanto, esse resultado provavelmente não deve ser influenciado pela falta de mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Baixo risco	Citação: 'There was no dropout during the study. All patients completed 2years of follow-up Justificativa: Sem perdas amostrais.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	Baixo risco	Citação: 'There was no dropout during the study. All patients completed 2years of follow-up Justificativa: Sem perdas amostrais.
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	NA	
Dados incompletos de	NA	

desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso		
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de reintervenção	NA	
Relato seletivo dos desfechos	Risco incerto	Justificativa: Nenhum registro de protocolo disponível.
Outros viéses	Alto risco	Justificativa: Disparidade de valores basais entre os braços de tratamento em relação à idade e à pontuação inicial de dor.

Zhao 2019

Viés	Julgamento dos autores	Apoio e justificativa para as decisões
Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: o método usado para gerar a sequência de randomização não foi relatado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Justificativa: o método usado para manter o sigilo de alocação não foi relatado.
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Dor	Risco incerto	Citação: 'This was a randomized and double-blind phase I/IIa clinical trial' Justificativa: o mascaramento foi mencionado, mas o método para cegamento dos pacientes e pesquisadores não foi detalhado o suficiente para garantir a performance adequada de mascaramento
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Função física	Risco incerto	Citação: 'This was a randomized and double-blind phase I/IIa clinical trial' Justificativa: o mascaramento foi mencionado, mas o método para cegamento dos pacientes e pesquisadores não foi detalhado o suficiente para garantir a performance adequada de mascaramento
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	NA	
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida rel. à saúde	Risco incerto	Citação: 'This was a randomized and double-blind phase I/IIa clinical trial' Justificativa: o mascaramento foi mencionado, mas o método para cegamento dos pacientes e pesquisadores não foi detalhado o suficiente para garantir a performance adequada de mascaramento
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	NA	
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Necessidade de reintervenção	NA	
Mascaramento dos	Risco	Citação: 'This was a randomized and double-blind phase I/IIa clinical trial'

avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Dor	incerto	trial' Justificativa: o mascaramento foi mencionado, mas o método para cegamento da avaliação de desfecho não foi detalhado o suficiente para garantir a performance adequada de mascaramento
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função física	Risco incerto	Citação: 'This was a randomized and double-blind phase I/IIa clinical trial' Justificativa: o mascaramento foi mencionado, mas o método para a avaliação de desfecho não foi detalhado o suficiente para garantir a performance adequada de mascaramento
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida rel. à saúde	Risco incerto	Citação: 'This was a randomized and double-blind phase I/IIa clinical trial' Justificativa: o mascaramento foi mencionado, mas o método para cegamento da avaliação de desfecho não foi detalhado o suficiente para garantir a performance adequada de mascaramento
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso	NA	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Necessidade de reintervenção	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Dor	Baixo risco	Justificativa: Sem perdas amostrais
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Função física	Baixo risco	Justificativa: Sem perdas amostrais
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida rel. à saúde	Baixo risco	Justificativa: Sem perdas amostrais
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	NA	
Dados incompletos de desfechos (viés de atrito): Necessidade de	NA	

reintervenção		
Relato seletivo dos desfechos	Alto risco	Justificativa: alguns resultados preestabelecidos não foram relatados (VAS, eventos adversos) no protocolo NCT02641860.
Outros viéses	Baixo risco	Justificativa: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

ANEXO I: Checklist do relato de revisão sistemática e metanálise conforme o protocolo PRISMA (92,103).

Seção/tópico	N.	Item do checklist
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, metanálise ou ambos.
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.
Crítérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica

			para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.
Seleção dos estudos	9		Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na metanálise).
Processo de coleta de dados	10		Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.
Lista dos dados	11		Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.
Risco de viés em cada estudo	12		Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.
Medidas de sumarização	13		Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).
Síntese dos resultados	14		Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada metanálise.
Risco de viés entre estudos	15		Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).
Análises adicionais	16		Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram preestabelecidos.
Seleção de estudos	17		Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio

		de gráfico de fluxo.
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.
Risco de viés entre os estudos	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada metanálise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, relato de viés).
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex. suprimento de

dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.
