



Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Tratamento de defeitos osteocondrais do joelho:
Implante Autólogo de Condrócitos e Mosaicoplastia**

Porto Alegre, março de 2019.

**Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências – Unimed
Federação RS**

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Título: Tratamento de defeitos osteocondrais do joelho: Implante Autólogo de Condrócitos e Mosaicoplastia.

Revisores e Consultores: Dr. Vítor M. Martins, Dra. Roberta Lunkes, Dr. Fernando H. Wolff, Dr. Alexandre M. Pagnoncelli, Dr. João Caron La Sálvia.

Data da Revisão: março/2019.

Síntese da Recomendação

Objetivo: Determinar se há evidências científicas na literatura de benefício associado ao uso de Implante Autólogo de Condrócitos e Mosaicoplastia no tratamento de defeitos osteocondrais do joelho.

Introdução: dano articular do joelho pode ser causado diretamente por trauma, frequentemente resultado de atividades esportivas, ou espontaneamente. Os sintomas associados incluem dor, edema e bloqueio. Não há abordagem padrão para manejar os defeitos da cartilagem do joelho. Existem duas principais categorias de procedimentos: aqueles destinados a atingir melhora sintomática (ex: lavagem do joelho e desbridamento, osteotomia e prótese) e aqueles com intenção de restabelecer a superfície articular (ex: implantação de condrocitos autólogos, artroplastia por abrasão, microfratura e mosaicoplastia).

Sumário das evidências

Desfechos Primordiais

- Não é esperado que os procedimentos avaliados alterem mortalidade. Sendo assim, podem ser considerados desfechos primordiais neste caso desfechos clínicos de grande relevância, tais como necessidade de cirurgia de prótese de joelho no futuro, desenvolvimento de osteoartrite sintomática, além de melhora na qualidade de vida em longo prazo. Não há evidência na literatura até o momento que permita avaliar este tipo de desfecho com implante autólogo de condrocitos ou mosaicoplastia.

Desfechos Secundários

- Revisões sistemáticas de ensaios clínicos com pequeno número de pacientes sugerem que mosaicoplastia apresenta desempenho igual ou melhor em relação a escores de funcionalidade e dor, quando comparada a microfratura em defeitos osteocondrais do joelho.

- Revisões sistemáticas de ensaios clínicos com pequeno número de pacientes sugerem que implante autólogo de condrocitos apresenta desempenho igual ou melhor em relação a escores de funcionalidade e dor, quando comparado a mosaicoplastia e microfratura em defeitos osteocondrais do joelho.

Considerações finais

1. Os estudos disponíveis sugerem que implante autólogo de condrocitos e mosaicoplastia de joelho, quando comparados com microfratura, podem proporcionar melhora em escores de funcionalidade e dor em pacientes com lesões sintomáticas. Quando comparado a mosaicoplastia, implante autólogo de condrocitos parece estar associado a melhora em escores clínicos.

(Recomendação de Grau A)

2. A evidência científica atual apresenta uma série de limitações, como heterogeneidade dos escores clínicos utilizados nos diferentes estudos, falta de uma definição consistente de falha, além de heterogeneidade nas características dos pacientes, técnica operatória e programas de reabilitação.

3. Não há estudos metodologicamente adequados comparando tratamento cirúrgico com manejo conservador ou lavagem/desbridamento.

4. Apesar da falta de evidência adequada, pacientes com defeitos de cartilagem articular do joelho sintomáticos podem ser considerados para cirurgia (mosaicoplastia, ACI, microfratura) caso os sintomas persistam após o melhor tratamento de suporte. A escolha entre os diferentes tratamentos cirúrgicos deve contemplar o tamanho do defeito condral, características antropométricas, nível de atividade, etiologia da lesão e cirurgias prévias.

5. Pacientes eventualmente submetidos a mosaicoplastia ou ao implante autólogo de condrocitos devem ser devidamente esclarecidos sobre as dúvidas associadas a estes procedimentos.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação:

Dr. Vítor Magnus Martins

Dr^a. Roberta Lunkes

Consultor Metodológico:

Dr. Fernando H. Wolff

Médico Consultor em Ortopedia e Traumatologia:

Dr. João Caron La Sálvia

Coordenador:

Dr. Alexandre M. Pagnoncelli

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 - Health Technology Assessment – (HTA – NHS)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PubMed, Cochrane e SUMSearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PubMed, Cochrane e SUMSearch). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes estudos serão contemplados. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.
4. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMED de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não serão posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou s relevantes para utilização mais prática das recomendações.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação, conforme a tabela abaixo:

Graus de Recomendação

- A** Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas
- B** Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados
- C** Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.

1. Condição Clínica

A cartilagem articular é composta basicamente de água e matriz colagenosa extracelular, promovendo uma superfície lisa e elástica no final dos ossos, permitindo movimentos virtualmente sem fricção. Também age como amortecedor de choques, protegendo o osso de impactos superiores a cinco vezes o peso do corpo. O componente celular da cartilagem hialina é o condrócito, que é responsável pela produção e manutenção da matriz. A cartilagem não tem suprimento sanguíneo e inervação, apresentando limitado potencial de regeneração.

O dano articular do joelho pode ser causado diretamente por trauma, frequentemente resultado de atividades esportivas, ou espontaneamente (osteocondrite dissecante). Perda da cartilagem sozinha é chamado de dano condral, e quando há perda de osso associado é referido como dano osteocondral. Os sintomas associados incluem, dor, edema, bloqueio (quando o joelho fica travado em uma posição). Finalmente o dano mecânico a superfície da articulação pode levar a osteoartrite.

Não há abordagem padrão para manejar os defeitos da cartilagem do joelho. Existem duas principais categorias de procedimentos: aqueles destinados a atingir melhora sintomática e aqueles com intenção de restabelecer a superfície articular. Intervenções que visam aliviar os sintomas incluem lavagem do joelho e desbridamento, osteotomia e prótese de joelho. Intervenções que almejam restabelecer a superfície articular incluem implantação de condrocitos autólogos (ACI) e técnicas de estimulação da medula óssea (artroplastia por abrasão, microfratura, perfuração) e mosaicoplastia (transplante autólogo osteocondral).

2. Descrição da Intervenção

O Implante Autólogo de Condrócitos (ACI) é uma abordagem cirúrgica utilizada para tratamento de lesões que comprometem toda espessura da cartilagem na qual amostras de cartilagem normal do próprio paciente são removidas, multiplicadas in vitro e reimplantadas em algumas semanas nas áreas danificadas da cartilagem.

Outra técnica para correção de lesões cartilaginosas é a chamada Mosaicoplastia (transplante autólogo de cilindros osteocondrais), na qual pequenos cilindros de cartilagem e osso são removidos de áreas não doentes da própria cartilagem (áreas não expostas à sobrecarga) e implantados no mesmo tempo cirúrgico nas áreas doentes. O procedimento é mais frequentemente realizado por cirurgia aberta, porém também pode ser realizado por técnica artroscópica.

Entre as potenciais complicações associadas aos procedimentos citados acima estão o bloqueio articular (imobilização da articulação), hematoma, hemoartrose, infecção da ferida operatória e infecção articular.

3. Objetivo da Recomendação

Determinar se há evidências científicas na literatura de benefício associado ao uso de Implante Autólogo de Condrócitos e Mosaicoplastia no tratamento de defeitos osteocondrais do joelho.

4. Resultados da Busca da Literatura

4.1 Avaliações de tecnologia em saúde e diretrizes nacionais e internacionais

- NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Reino Unido): 2 avaliações (2017 e 2018)
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): não encontradas avaliações específicas.
- HTA (Health Technology Assessment): 1 avaliação (2017).
- NGC (National Guideline Clearinghouse): não encontradas avaliações específicas.

4.2 Revisões Sistemáticas e Metanálises de ensaios clínicos randomizados: 9.

4.3 Ensaios Clínicos Randomizados (não incluídos nas revisões sistemáticas): 3.

5. Síntese dos Estudos

Resultados da busca na literatura e síntese dos estudos metodologicamente mais adequados:

5.1 – Avaliações de Tecnologias em Saúde

- **NICE – Interventional procedures guidance 607. Mosaicplasty for symptomatic articular cartilage defects of the knee. Março-2018. Disponível online em www.nice.org.uk.**

A evidência incluiu uma metanálise em rede, 3 revisões sistemáticas, 1 ensaio clínico randomizado, 3 séries de casos e 1 estudo comparativo não randomizado.

Os consultores especialistas e o comitê consideraram os principais resultados de eficácia como sendo: restauração da cartilagem hialina funcional em áreas de sustentação de peso, melhor mobilidade, retorno às atividades habituais, menos dor - inclusive a longo prazo, e redução na degeneração articular subsequente e necessidade para cirurgia de revisão. Os resultados de segurança principais foram considerados como sendo: infecção, trombose, morbidade do local doador (incluindo aceleração do desgaste no local doador), falha do procedimento e rigidez articular.

Os autores comentam que há extensa evidência disponível, incluindo estudos randomizados com dados de acompanhamento de médio a longo prazo (10 anos). A evidência foi baseada em diferentes dispositivos, mas isso foi frequentemente não relatado nos estudos. O comitê observou que a mobilização precoce pode levar a melhores resultados. A maioria das evidências foi de pacientes com idade entre 16 anos e 30 anos. Os resultados são melhores e a morbidade no local doador é menor quando o procedimento é usado para tratar defeitos menores.

Os autores fazem as seguintes recomendações:

- 1) A evidência atual sobre a segurança e a eficácia da mosaicoplastia para defeitos de cartilagem do joelho é adequada para apoiar o uso deste procedimento, desde que sejam estabelecidos arranjos padrão para governança clínica, consentimento e auditoria.
- 2) O procedimento só deve ser feito por cirurgiões experientes em cirurgia de cartilagem e com treinamento específico em mosaicoplastia para defeitos de cartilagem do joelho.

- **NICE – Technology appraisal guidance 477. Autologous chondrocyte implantation for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee. Outubro-2017. Disponível online em www.nice.org.uk.**

Os autores consideraram ACI como uma opção após tratamento de suporte otimizado, mas antes da colocação de prótese do joelho. O comitê entendeu que para as pessoas com defeitos de cartilagem articular serão primeiramente oferecidos os melhores cuidados de suporte. O comitê ouviu de especialistas clínicos que as pessoas com defeitos de

cartilagem articular serão consideradas para cirurgia (microfratura, mosaicoplastia ou ACI) somente se os sintomas persistirem após o melhor tratamento de suporte. O comitê ouviu que a escolha entre ACI, microfratura e mosaicoplastia depende do tamanho do defeito, cirurgia anterior, idade, IMC e condição da cartilagem.

Evidências de estudos clínicos mostram que o ACI pode melhorar os sintomas dos defeitos da cartilagem articular do joelho. Há evidências de que é provável que seja mais bem sucedido em pessoas que não tiveram qualquer cirurgia anterior de reparo do joelho, e em pessoas que têm muito pouco dano osteoartrítico no joelho. Mas não está claro como a ACI funciona a longo prazo em comparação com a microfratura, o tratamento alternativo mais usado. O consenso entre os médicos do Reino Unido é que a ACI é a única opção de tratamento eficaz para defeitos com mais de 2 cm² quando os sintomas persistem após o manejo não cirúrgico.

Por fim, os autores concluem o seguinte: o implante autólogo de condrócitos (ACI) é recomendado como uma opção para o tratamento de defeitos de cartilagem articular sintomáticos do joelho, somente se:

- 1) o paciente não teve cirurgia prévia para reparar defeitos da cartilagem articular;
- 2) há mínimo dano por osteoartrite do joelho (avaliado por clínicos experientes na investigação de danos na cartilagem do joelho usando uma medida validada para osteoartrite do joelho);
- 3) o defeito tem mais de 2 cm² e;
- 4) o procedimento é feito em um centro de referência terciário.

- **Mistry H et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2017;21(6).**

O objetivo desta revisão foi avaliar a eficácia clínica e custo-efetividade do ACI em defeitos condrais no joelho, em comparação com microfratura (MF).

Quatro ensaios clínicos randomizados publicados desde a última avaliação forneceram evidências sobre a eficácia do ACI. O estudo SUMMIT comparou o implante de condrócitos com auxílio de matriz contra MF. O estudo TIG/ACT comparou o ACI com os condrócitos caracterizados contra MF. O estudo ACTIVE comparou várias formas de ACI com tratamentos padrão, principalmente MF. No estudo SUMMIT, a melhora nos escores de lesão e osteoartrite do joelho (KOOSs) e a proporção de respondedores foram maiores no grupo ACI do que no grupo MF. No estudo TIG / ACT houve melhora no KOOS aos 60 meses, mas nenhuma diferença entre ACI e MF no geral. Pacientes com início de sintomas < 3 anos tiveram melhor desempenho com o ACI. Os resultados do ACTIVE ainda não haviam sido publicados. A análise de sobrevida sugere que os resultados a longo prazo são melhores com ACI do que com MF.

Os autores concluem que os estudos revisados relataram melhores resultados com ACI a longo prazo do que com MF. A principal limitação foi a falta de dados de seguimento a longo prazo dos métodos modernos de ACI. A análise dos autores sugere que ACI seja

custo-efetivo, levando em conta melhora a curto prazo nos sintomas e redução da necessidade de novos procedimentos.

5.1.2 – Revisões Sistemáticas e Metanálises

- **Haien Z et al. Osteochondral Autologous Transplantation Compared to Microfracture for Treating Osteochondral Defect: An Updated Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Knee Surg. 2018 Apr;31(4):341-347.**

O objetivo desta revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados era comparar mosaicoplastia com microfratura para o tratamento do defeito da cartilagem articular do joelho, sendo feita busca até dezembro de 2016.

As medidas de desfecho avaliadas neste estudo incluíram o número de pacientes que alcançaram resultados excelentes ou bons, os pacientes retornando à atividade, os escores da International Cartilage Repair Society (ICRS), a taxa de falha e a taxa de osteoartrite. Seis estudos e 294 pacientes foram identificados como elegíveis para extração de dados e metanálise.

O sigilo da alocação de todos os seis estudos elegíveis não era claro. Nenhum dos estudos incluiu procedimentos de cegamento adequados. Nos seis estudos incluídos, o tamanho do defeito da cartilagem articular estava entre 1 e 4 cm². Um desses estudos teve uma duração média de menos de 1 ano de seguimento e dois estudos tiveram mais de 3 anos de seguimento.

O resultado agrupado mostrou que não houve diferença significativa nos resultados excelentes ou bons (RR 1,27; IC95% 0,95 a 1,70; p = 0,11) e na taxa de osteoartrite (RRs 0,64; IC95% 0,37 a 1,13; p = 0,12) entre os grupos mosaicoplastia e microfratura. Houve diferenças significativas entre os dois grupos nos escores de ICRS (diferenças médias [DM] 12,51; IC95% 10,55 a 14,47; p = 0,00001), os pacientes retornando à atividade (RR 2,04; IC95% 1,36 a 3,07; p = 0,0006), e na taxa de falha (RR 0,23; IC95% 0,11 a 0,49; p = 0,0001).

- **Devitt BM et al. Surgical treatments of cartilage defects of the knee: Systematic review of randomised controlled trials. Knee. 2017 Jun;24(3):508-517.**

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados comparando pelo menos duas técnicas de tratamento diferentes para defeitos de cartilagem do joelho em pacientes com idade entre 18 e 55 anos e defeitos de cartilagem articular entre 1 e 15 cm². Busca da literatura realizada até fevereiro de 2015.

A média de idade dos pacientes variou de 24,0 a 41,0 anos e houve uma grande variação na duração dos sintomas antes da cirurgia de 19 a 118,5 meses. Diversas medidas de resultados clínicos foram apresentadas, o que dificulta as comparações diretas entre as

técnicas. Dez artigos foram incluídos (861 pacientes). Destes, três estudos compararam microfratura com mosaicoplastia e um comparou ACI com mosaicoplastia.

Microfratura versus mosaicoplastia

Gudas 2012 e Ulstein 2014 apresentaram resultados de seguimento em longo prazo (aproximadamente 10 anos), enquanto Gudas 2013 apresentou resultados clínicos de três anos. Resultados favoráveis com mosaicoplastia foram relatados em dois dos três estudos e resultados semelhantes no terceiro. Gudas 2012 e Gudas 2013 relataram melhora nos desfechos clínicos nos escores da ICRS ($p < 0,005$), Tegner ($p < 0,001$) e IKDC ($p = 0,024$) com mosaicoplastia. Em um estudo de 25 pacientes, Ulstein 2014 não relatou diferença significativa entre mosaicoplastia e microfratura para os escores de Lysholm e KOOS.

ACI versus mosaicoplastia

Um estudo com 100 pacientes (Bentley 2003) mostrou resultados clínicos semelhantes aos 19 meses para ACI e mosaicoplastia, com bons ou excelentes resultados em 51 de 58 (88%) pacientes com ACI e 29 de 42 (69%) pacientes com mosaicoplastia ($p = 0,277$). No entanto, resultados significativamente melhores nos escores de Cincinnati foram encontrados para lesões do côndilo femoral medial tratados com ACI em comparação com mosaicoplastia ($p = 0,032$). No seguimento de 10 anos (Bentley 2012), houve significativamente menos falhas com ACI em comparação com mosaicoplastia, 17% e 55%, respectivamente ($p = 0,001$).

- **Riboh JC et al. Comparative efficacy of cartilage repair procedures in the knee: a network meta-analysis. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017 Dec;25(12):3786-3799.**

Metanálise em rede comparando a eficácia dos procedimentos de reparação de cartilagem no joelho. Busca até janeiro de 2015. Foram incluídos pacientes de todas as idades que tinham defeitos de cartilagem articular sintomáticos do joelho e que foram tratados em um ECR comparando quaisquer duas (ou mais) técnicas de restauração de cartilagem cirúrgica (microfratura, implante autólogo de condrócitos (ACI) com patch periosteal ou de colágeno, implante autólogo de condrócitos com auxílio de matriz (MACI), aloenxerto osteocondral ou mosaicoplastia). O desfecho primário foi a re- operação medida em 2, 5 e 10 anos. Os desfechos secundários incluíram os escores de Tegner e Lysholm, a presença de cartilagem hialina na biópsia pós-operatória e hipertrofia do enxerto.

Dezenove ECRs de 15 coortes separadas, incluindo 855 pacientes, foram elegíveis para inclusão. Não foram observadas diferenças nas taxas de re- operação em 2 anos. Em 5 anos, mosaicoplastia teve uma taxa de re- operação menor do que microfratura (OR 0,03, IC95% 0,00-0,49), e em 10 anos mosaicoplastia teve uma menor taxa de re- operação que microfratura (OR 0,34, IC95% 0,12-0,92), mas uma taxa de re- operação maior do que ACI de segunda geração (OR 5,81, IC95% 2,33-14,47). Nenhuma diferença significativa nos escores de Tegner ou Lysholm foi observada em 2 anos. Tecido de reparo hialino foi

mais comum com mosaicoplastia (OR 16,13, IC95% 2,80-92,91) e 2ª geração de ACI (OR 7,69, IC95% 1,17-50) do que microfratura, embora o significado clínico disso seja desconhecido. ACI de segunda geração (OR 0,12, IC95% 0,02-0,59) e MACI (OR 0,13, IC95% 0,03-0,59) tiveram taxas significativamente mais baixas de hipertrofia do enxerto do que a ACI de primeira geração. ACI de segunda geração, mosaicoplastia e MACI foram os tratamentos melhor classificados (em ordem) quando todas as medidas de desfecho foram incluídas.

Nota dos revisores: devido ao número relativamente pequeno de estudos, muitas estimativas foram baseadas apenas em dados indiretos.

- **Li Z et al. Osteochondral autograft transplantation or autologous chondrocyte implantation for large cartilage defects of the knee: a meta-analysis. Cell Tissue Bank. 2016 Mar;17(1):59-67.**

O objetivo desta revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados era comparar mosaicoplastia com ACI em pacientes sintomáticos com defeitos de cartilagem do joelho de grau III ou IV de Outerbridge (maior que 100 mm²). Desfecho principal era função pós-operatória avaliada com escores clínicos. Busca realizada até novembro de 2014. Cinco estudos foram incluídos: Bentley et al. (2003, 2012), Dozin et al. (2005), Horas et al. (2003), Lim et al. (2012). Bentley 2003 foi o estudo com maior número de participantes (n = 100). As medidas de desfechos dos estudos foram diferentes entre si, então os resultados combinados de cada estudo foram classificados como excelente, bom, regular e ruim. Na comparação dos resultados com seguimento de 1 a 2 anos, não houve diferença significativa entre mosaicoplastia e ACI. No entanto, quando analisados estudos com maior tempo de seguimento, mosaicoplastia teve pior desempenho.

- **Gracitelli GC et al. Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep 3;9:CD010675.**

O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar os efeitos de diferentes intervenções cirúrgicas (microfratura, perfuração, mosaicoplastia e transplante de aloenxerto) para o tratamento de defeitos isolados de cartilagem do joelho em adultos. Foi feita ampla busca eletrônica da literatura até fevereiro de 2016 buscando ensaios clínicos randomizados (ECR) ou quasi-randomizados. Foram incluídos três ECR comparando mosaicoplastia versus microfratura para defeitos de cartilagem isolados em adultos. Estes pequenos estudos relataram resultados para um total de 133 participantes, dos quais 79 (59%) eram do sexo masculino. A idade média dos participantes variou de 24,4 anos a 32,3 anos. Todos os estudos incluíram lesões de cartilagem de grau 3 ou 4 (classificação da International Cartilage Repair Society - ICRS). A área do defeito variou de 1,0 cm² a 6,0 cm²; a área média nos três ensaios foi de 2,8 cm².

Há evidências de baixa qualidade de um estudo de centro único (Gudas 2005 - 57 participantes), que incluiu apenas atletas, que a mosaicoplastia resultou em maiores

escores de função relatados pelo paciente em comparação com microfratura (faixa de 0 a 100; maior pontuação = melhor função) em um ano de acompanhamento (diferença média 10,29 favorecendo mosaicoplastia, IC95% 7,87 a 12,71). Evidência de qualidade muito baixa do mesmo estudo mostrou que este efeito persistiu a longo prazo em 10 anos de seguimento. No entanto, há evidências de baixa qualidade dos dois outros estudos ([Lim 2012](#) e [Ulstein 2014](#) - 72 participantes) de pouca diferença na função relatada pelo paciente, avaliada pelo escore de Lysholm (faixa de 0 a 100; maior escore = melhor função), entre os dois grupos em seguimento de longo prazo (diferença média -1.10 favorecendo a microfratura, IC95% -4,54 a 2,33). Resultados agrupados para falha do tratamento - principalmente recorrência dos sintomas - relatados no seguimento a longo prazo (médias variando de 6,3 a 1,4 anos) favoreceram a mosaicoplastia (10/64 versus 20/65; RR 0,47, IC95% 0,24 a 0,90).

Os autores concluem que a evidência atualmente disponível não é suficiente para concluir se a mosaicoplastia é melhor que microfratura para o tratamento de defeitos isolados de cartilagem do joelho em adultos. Falha no tratamento ocorreu com ambos os métodos. Mais pesquisas são necessárias para definir a melhor opção cirúrgica para o tratamento de defeitos isolados de cartilagem.

- **Mundi R et al. Cartilage Restoration of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis of Level 1 Studies. Am J Sports Med. 2016 Jul;44(7):1888-95.**

Revisão sistemática e metanálise de ECRs comparando os resultados das técnicas de estimulação da medula (MS) - microfratura e abrasão mecânica, implante autólogo de condrocitos (ACI) e mosaicoplastia para a restauração dos defeitos focais da cartilagem do joelho. O desfecho primário de interesse foi a função (escore de Lysholm, pontuação do International Knee Documentation Committee, Knee Osteoarthritis Outcome Score) e dor aos 24 meses de pós-operatório.

Um total de 12 estudos randomizados com um tamanho de amostra cumulativa de 765 pacientes (62% homens) e um tamanho médio de lesão de $3,9 \pm 1,3$ cm² foram incluídos nesta revisão. Houve 5 estudos comparando ACI com MS, 3 comparando ACI com mosaicoplastia, e 3 avaliando diferentes gerações de ACI.

Em uma análise agrupada comparando ACI com o MS, não houve diferença nos resultados no acompanhamento de 24 meses para a função (diferença média padronizada - DMP 0,47; IC95% -0,19 a 1,13; P = 0,16) ou dor (DMP -0,13; IC95% -0,39 a 0,13; p = 0,33). As comparações de ACI com mosaicoplastia ou entre diferentes gerações de ACI não foram passíveis de análise conjunta. No geral, 5 dos 6 estudos concluíram que não houve diferença significativa nos resultados funcionais entre ACI e mosaicoplastia ou entre as gerações de ACI.

- **Vasiliadis HS et al. Autologous chondrocyte implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct 6;(10):CD003323.**

Revisão sistemática com objetivo de determinar a eficácia e segurança de ACI em pessoas com defeitos de cartilagem articular de espessura total do joelho. Eram elegíveis estudos randomizados e quasi-randomizados comparando ACI com qualquer outro tipo de tratamento (incluindo nenhum tratamento ou placebo) para defeitos de cartilagem sintomáticos do joelho. Busca realizada até janeiro de 2011.

Seis estudos heterogêneos foram identificados com 442 participantes. Três estudos compararam ACI versus mosaicoplastia. Um relatou resultados estatisticamente significativos em favor do ACI em um ano no número de pessoas com resultados funcionais "bons" ou "excelentes". Por outro lado, outro estudo encontrou melhora significativa para o grupo mosaicoplastia quando avaliado usando um sistema de pontuação funcional em dois anos, mas sem diferença significativa com base em dois outros sistemas de pontuação. Um terceiro estudo não encontrou diferença entre ACI e a mosaicoplastia, em média 10 meses após a cirurgia. Não houve diferença estatisticamente significativa nos resultados funcionais em dois anos em um único estudo comparando ACI com microfratura, nem nos resultados funcionais aos 18 meses de um único estudo comparando ACI com condrócitos caracterizados versus microfratura. No entanto, os resultados aos 36 meses para este estudo parecem indicar melhores resultados funcionais para ACI com condrócitos caracterizados em comparação com aqueles para microfratura. O sexto estudo comparando ACI orientado por matriz (MACI) versus microfratura encontrou resultados significativamente melhores para os resultados funcionais em dois anos de acompanhamento no grupo MACI. Falhas metodológicas dos estudos incluíram o acompanhamento incompleto e a notificação inadequada dos resultados.

Os autores relatam que não há evidências suficientes para tirar conclusões sobre o uso de ACI para tratar defeitos de cartilagem articular de espessura total no joelho. Outros ECRs de boa qualidade com resultados funcionais de longo prazo são necessários.

- **Vavken P et al. Effectiveness of autologous chondrocyte implantation in cartilage repair of the knee: a systematic review of controlled trials. Osteoarthritis Cartilage. 2010 Jun;18(6):857-63.**

O objetivo desta revisão sistemática foi abordar as evidências para a eficácia a curto e longo prazo do ACI em comparação com microfratura e mosaicoplastia. Todos os estudos controlados comparando ACI com outro tratamento ou placebo com um acompanhamento mínimo de 6 meses foram elegíveis para inclusão. Realizada busca até dezembro de 2009. Sete ensaios clínicos randomizados, publicados em 10 artigos, foram incluídos. Todos os estudos incluídos foram publicados entre 2000 e 2008 e compararam diferentes subtipos de ACI com mosaicoplastia (n = 4) ou microfratura (n = 5) em um total de 526 pacientes.

Comparando ACI com microfratura, Saris et al. não encontraram diferença nos escores de KOOS aos 24 meses, mas com resultados significativamente melhores para o ACI aos 36 meses. Knutsen et al. também não encontraram diferença significativa nos escores funcionais em 2 ou 5 anos, mas um resultado significativamente melhor no componente físico do SF-36 para microfratura. Basad encontrou melhores resultados para o ACI em comparação com a microfratura no escore de Meyers, Lysholm, Tegner e ICRS, mas não apresentou inferência estatística com seus resultados preliminares. Visna et al., comparando microfratura com o ACI, encontraram resultados significativamente melhores nos escores de Lysholm, IKDC e Tegner para pacientes tratados com ACI aos 12 meses. Bentley et al. compararam o ACI com mosaicoplastia e não encontraram diferença nos resultados "bons" e "excelentes" combinados. Horas et al. também compararam o ACI com mosaicoplastia e não encontraram diferença significativa nos resultados dos escores clínicos em 2 anos, mas relataram um aumento mais lento nos escores com o ACI. Dozin et al. também não encontraram diferenças significativas no desfecho clínico na comparação de ACI com mosaicoplastia.

- **Bekkers JE. Treatment selection in articular cartilage lesions of the knee: a systematic review. Am J Sports Med. 2009 Nov;37 Suppl 1:148S-55S.**

Revisão sistemática de estudos randomizados ou quasi-randomizados avaliando o tratamento de defeitos da cartilagem articular do joelho com microfratura, ACI ou mosaicoplastia. Devido à heterogeneidade dos parâmetros de desfechos entre os estudos selecionados, não foi realizada metanálise. Realizada busca até agosto de 2009. Um total de 4 ensaios clínicos randomizados foram incluídos.

Bentley et al (2003) compararam mosaicoplastia e ACI para o reparo de defeitos de cartilagem sintomáticos com tamanho médio de 4,66 cm² em 100 pacientes. Eles avaliaram o sucesso do tratamento com o escore de Cincinnati modificado e o sistema de classificação da International Cartilage Repair Society com um acompanhamento médio de 19 meses, mas também relataram os resultados de 12 meses de acompanhamento. Um ano após a cirurgia, 88% das lesões do côndilo femoral medial tratadas por ACI tiveram excelentes resultados clínicos, comparados com 74% tratados pela mosaicoplastia (P = 0,032). No entanto, não houve significância estatística ao examinar os resultados aos 19 meses (P = 0,277).

Gudas et al (2005) incluíram 60 atletas competitivos ou altamente treinados com osteocondrite dissecante sintomática ou lesão de cartilagem articular de espessura total. Todas as lesões localizavam-se na porção de carga dos côndilos femorais e apresentavam tamanho médio de 2,8 cm². Um total de 60 pacientes foram randomizados para receber microfratura ou mosaicoplastia. Ambas as técnicas mostraram uma melhora significativa dos escores iniciais para os questionários Hospital for Special Surgery e International Cartilage Repair Society. Além disso, os pacientes tratados com mosaicoplastia apresentaram um resultado clínico melhor estatisticamente significativo comparado ao grupo de microfratura. 93% dos pacientes tratados com mosaicoplastia retornaram ao nível de esportes pré-lesão, enquanto apenas 52% atingiram esse nível de atividade no grupo de microfratura.

5.1.2 – Ensaios Clínicos Randomizados

- **Solheim E et al. Randomized Study of Long-term (15-17 Years) Outcome After Microfracture Versus Mosaicplasty in Knee Articular Cartilage Defects. Am J Sports Med. 2018 Mar;46(4):826-831.**

O objetivo foi comparar o resultado clínico a longo prazo da microfratura versus mosaicoplastia em lesões de cartilagem de joelho sintomáticas. Pacientes com defeitos da cartilagem articular foram randomizados para se submeterem a reparo de cartilagem por microfratura (n = 20) ou mosaicoplastia (n = 20). Os critérios de inclusão foram os seguintes: idade de 18 a 50 anos no momento da cirurgia, 1 ou 2 defeitos condrais focais de espessura total sintomáticos nos côndilos femorais ou tróclea e tamanho de 2 a 6 cm². A principal variável de desfecho foi o escore de Lysholm registrado antes da cirurgia e aos 12 meses, mediana de 5 anos, mediana de 10 anos e mínimo de 15 anos após a cirurgia.

Quarenta pacientes foram incluídos no estudo (28 homens, 12 mulheres; idade mediana 32 anos). Defeitos com tamanho mediano de 3,5 cm² (variação de 2-5 cm²) foram tratados. Um aumento significativo no escore de Lysholm foi observado para todos os participantes - de uma média de 53 (DP 16) no início até 69 (DP 21) no período mínimo de 15 anos de acompanhamento (P = 0,001). O escore médio de Lysholm foi significativamente maior no grupo mosaicoplastia do que no grupo microfratura aos 12 meses, mediana 5 anos, mediana 10 anos e mínimo 15 anos: 77 (DP 17) versus 61 (DP 22), respectivamente (P = 0,01), no último seguimento. Em todos os momentos de seguimento, a diferença no escore médio de Lysholm foi clinicamente significativa (> 10 pontos).

- **Clavé A et al. Third-generation autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for knee cartilage injury: 2-year randomized trial. J Orthop Res. 2016 Apr;34(4):658-65.**

Este estudo multicêntrico comparou os desfechos funcionais em dois anos (escore IKDC) após ACI com utilização da malha Cartipatch versus mosaicoplastia em pacientes com defeitos condrais femorais sintomáticos isolados (ICRS III e IV) medindo 2,5 a 7,5 cm².

Eram necessários 76 pacientes para demonstrar uma diferença no escore IKDC de pelo menos 10 pontos. Durante o período de arrolamento, foram incluídos 55 pacientes, 30 deles alocados aleatoriamente para ACI e 25 para mosaicoplastia. As características iniciais dos dois grupos não foram significativamente diferentes. O escore médio do IKDC e melhora do escore após 2 anos foram respectivamente 73,7±20,1 e 31,8±20,8 com ACI, e 81,5±16,4 e 44,4±15,2 com mosaicoplastia. A diferença absoluta de 12,6 pontos em favor da mosaicoplastia foi estatisticamente significativa. Doze eventos adversos foram registrados no grupo ACI contra seis no grupo mosaicoplastia. Após 2 anos, os resultados funcionais foram significativamente piores após o tratamento com ACI comparado à mosaicoplastia.

- **Knutsen G et al. A Randomized Multicenter Trial Comparing Autologous Chondrocyte Implantation with Microfracture: Long-Term Follow-up at 14 to 15 Years. J Bone Joint Surg Am. 2016 Aug 17;98(16):1332-9.**

Estudo multicêntrico comparando ACI com microfratura em pacientes com lesões focais de cartilagem femoral (resultados do seguimento de longo prazo entre 14 e 15 anos). Oitenta pacientes com um único defeito de cartilagem crônica sintomática no côndilo femoral sem osteoartrite foram incluídos no estudo no momento da operação índice (janeiro de 1999 a fevereiro de 2000). Tamanho do defeito variou de 1,44 a 11,25 cm². Foram usados a classificação da International Cartilage Repair Society - ICRS, Lysholm, Formulário Curto-36 (SF-36) e formulários de Tegner para coletar dados no momento da inclusão e nas avaliações de acompanhamento. A operação foi considerada falha se uma re-operação fosse realizada devido a sintomas por falta de cura do defeito tratado.

Na avaliação de seguimento a longo prazo, não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento em relação aos resultados nos escores clínicos. Na avaliação de 15 anos, houve 17 falhas no grupo ACI em comparação com 13 no grupo microfratura. Foi observado que mais substituições totais do joelho foram necessárias no grupo ACI do que no grupo microfratura (6 vs. 3). Os pacientes sobreviventes em ambos os grupos, ou seja, aqueles que não tiveram uma falha, tiveram melhora significativa nos escores clínicos em comparação com o valor basal. Cinquenta e sete por cento dos pacientes sobreviventes no grupo ACI e 48% de tais pacientes no grupo de microfratura tinham evidência radiográfica de osteoartrite precoce - a diferença não foi significativa.

6. Sumário das evidências

Desfechos Primordiais

Não é esperado que os procedimentos avaliados alterem mortalidade. Sendo assim, podem ser considerados desfechos primordiais neste caso desfechos clínicos de grande relevância, tais como necessidade de cirurgia de prótese de joelho no futuro, desenvolvimento de osteoartrite sintomática, além de melhora na qualidade de vida em longo prazo. Não há evidência na literatura até o momento que permita avaliar este tipo de desfecho com implante autólogo de condrócitos ou mosaicoplastia.

Desfechos Secundários

- Revisões sistemáticas de ensaios clínicos com pequeno número de pacientes sugerem que mosaicoplastia apresenta desempenho igual ou melhor em relação a escores de funcionalidade e dor, quando comparada a microfratura em defeitos osteocondrais do joelho.
- Revisões sistemáticas de ensaios clínicos com pequeno número de pacientes sugerem que implante autólogo de condrócitos apresenta desempenho igual ou melhor em relação a escores de funcionalidade e dor, quando comparado a mosaicoplastia e microfratura em defeitos osteocondrais do joelho.

7. Considerações finais

1. Os estudos disponíveis sugerem que implante autólogo de condrócitos e mosaicoplastia de joelho, quando comparados com microfratura, podem proporcionar melhora em escores de funcionalidade e dor em pacientes com lesões sintomáticas. Quando comparado a mosaicoplastia, implante autólogo de condrócitos parece estar associado a melhora em escores clínicos.

(Recomendação de Grau A)

2. A evidência científica atual apresenta uma série de limitações, como heterogeneidade dos escores clínicos utilizados nos diferentes estudos, falta de uma definição consistente de falha, além de heterogeneidade nas características dos pacientes, técnica operatória e programas de reabilitação.

3. Não há estudos metodologicamente adequados comparando tratamento cirúrgico com manejo conservador ou lavagem/desbridamento.

4. Apesar da falta de evidência adequada, pacientes com defeitos de cartilagem articular do joelho sintomáticos podem ser considerados para cirurgia (mosaicoplastia, ACI, microfratura) caso os sintomas persistam após o melhor tratamento de suporte. A escolha entre os diferentes tratamentos cirúrgicos deve contemplar o tamanho do defeito condral, características antropométricas, nível de atividade, etiologia da lesão e cirurgias prévias.

5. Pacientes eventualmente submetidos a mosaicoplastia ou ao implante autólogo de condrócitos devem ser devidamente esclarecidos sobre as dúvidas associadas a estes procedimentos.

Esta Câmara Técnica propõe-se a revisar seu parecer assim que novos estudos estejam disponíveis. Conclusão do parecer: março/2019.