

A APLICAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO DO SANGUE PERIFÉRICO NO REPARO DE LESÕES CARTILAGINOSAS

APPLICATION OF PERIPHERAL BLOOD STEM CELLS IN THE REPAIR OF CARTILAGE INJURIES

APLICACIÓN DE CÉLULAS MADRE DE SANGRE PERIFÉRICA EN LA REPARACIÓN DE LESIONES CARTILAGINOSAS

Rafael Magalhães Delgado¹
Gisele de Andrade Carvalho²
Paulo Toledo Neto³
Mateus Curty Matos⁴
Manoela Martins Ker⁵
Ramon Fraga de Souza Lima⁶

RESUMO: O tratamento de lesões cartilaginosas representa um desafio significativo na medicina regenerativa, e a terapia celular emerge como uma alternativa terapêutica inovadora e promissora. O objetivo deste estudo é avaliar o potencial terapêutico das células-tronco derivadas do sangue periférico no tratamento de lesões cartilaginosas. Foi realizada uma revisão de literatura nas principais bases de dados médicas utilizando os descritores “blood stem cell” e “cartilage”, utilizando o operador booleano “AND”. Todos os artigos publicados entre 2015-2025 foram incluídos na análise primária. Foi visto que as células-tronco provenientes do sangue periférico apresentam notável capacidade de diferenciação condrogênica, sendo capazes de induzir processos de reparo da cartilagem in vivo. Esses efeitos demonstraram significância estatística tanto nos parâmetros clínicos quanto nas avaliações por imagens, representando uma melhoria considerável em relação aos tratamentos convencionais. Em comparação com as células-tronco derivadas da medula óssea, as células-tronco do sangue periférico possuem vantagens substanciais, como facilidade de obtenção, alta disponibilidade e simplicidade no processo de coleta. Dessa forma, é razoável concluir que, no futuro, o sangue periférico se consolidará como uma fonte celular de maior relevância para a terapia celular voltada ao tratamento de lesões cartilaginosas. Sendo assim, as células-tronco derivadas do sangue periférico possuem um grande potencial terapêutico para a reparação de lesões cartilaginosas e representam um recurso promissor no tratamento de doenças articulares. Contudo, os mecanismos subjacentes a esse processo de reparo, assim como os detalhes fisiopatológicos envolvidos, necessitam de investigações mais aprofundadas em estudos experimentais e clínicos subsequentes.

615

Palavras-Chave: Célula-Tronco de Sangue Periférico. Ortopedia. Cartilagem.

¹Discente da Universidade de Vassouras.

²Discente da Universidade de Vassouras.

³Discente da Universidade de Vassouras.

⁴Discente da Universidade de Vassouras.

⁵Discente da Universidade de Vassouras.

⁶Docente da Universidade de Vassouras.

ABSTRACT: The treatment of cartilage injuries represents a significant challenge in regenerative medicine, and cell therapy has emerged as an innovative and promising therapeutic alternative. The objective of this study is to evaluate the therapeutic potential of peripheral blood-derived stem cells in the treatment of cartilage injuries. A literature review was conducted in major medical databases using the descriptors “blood stem cell” and “cartilage,” applying the Boolean operator “AND.” All articles published between 2015 and 2025 were included in the primary analysis. It was observed that stem cells derived from peripheral blood exhibit a remarkable capacity for chondrogenic differentiation and are capable of inducing cartilage repair processes in vivo. These effects demonstrated statistical significance in both clinical parameters and imaging evaluations, representing a considerable improvement over conventional treatments. Compared to bone marrow-derived stem cells, peripheral blood stem cells offer substantial advantages, including ease of collection, high availability, and simplicity of the harvesting process. Thus, it is reasonable to conclude that peripheral blood will increasingly consolidate as a more relevant cellular source for cell therapy aimed at treating cartilage injuries. Therefore, peripheral blood-derived stem cells have great therapeutic potential for cartilage repair and represent a promising resource in the treatment of joint diseases. However, the mechanisms underlying this repair process, as well as the involved pathophysiological details, require further investigation in future experimental and clinical studies.

Keywords: Peripheral Blood Stem Cell. Orthopedics. Cartilage.

RESUMEN: El tratamiento de las lesiones del cartílago representa un desafío significativo en la medicina regenerativa, y la terapia celular ha surgido como una alternativa terapéutica innovadora y prometedora. El objetivo de este estudio es evaluar el potencial terapéutico de las células madre derivadas de la sangre periférica en el tratamiento de lesiones del cartílago. Se realizó una revisión de la literatura en las principales bases de datos médicas utilizando los descriptores “blood stem cell” y “cartilage,” aplicando el operador booleano “AND”. Se incluyeron en el análisis primario todos los artículos publicados entre 2015 y 2025. Se observó que las células madre provenientes de la sangre periférica presentan una notable capacidad de diferenciación condrogénica, siendo capaces de inducir procesos de reparación del cartílago in vivo. Estos efectos demostraron significancia estadística tanto en los parámetros clínicos como en las evaluaciones por imágenes, representando una mejora considerable en comparación con los tratamientos convencionales. En comparación con las células madre derivadas de la médula ósea, las células madre de sangre periférica ofrecen ventajas sustanciales, como facilidad de obtención, alta disponibilidad y simplicidad en el proceso de recolección. Por lo tanto, es razonable concluir que la sangre periférica se consolidará en el futuro como una fuente celular de mayor relevancia para la terapia celular dirigida al tratamiento de lesiones del cartílago. Así, las células madre derivadas de la sangre periférica poseen un gran potencial terapéutico para la reparación de lesiones del cartílago y representan un recurso prometedor en el tratamiento de enfermedades articulares. No obstante, los mecanismos subyacentes a este proceso de reparación, así como los detalles fisiopatológicos implicados, requieren de investigaciones más profundas en estudios experimentales y clínicos futuros.

Palabras-clave: Plasma Célula Madre de Sangre Periférica. Ortopedia. Cartílago.

INTRODUÇÃO

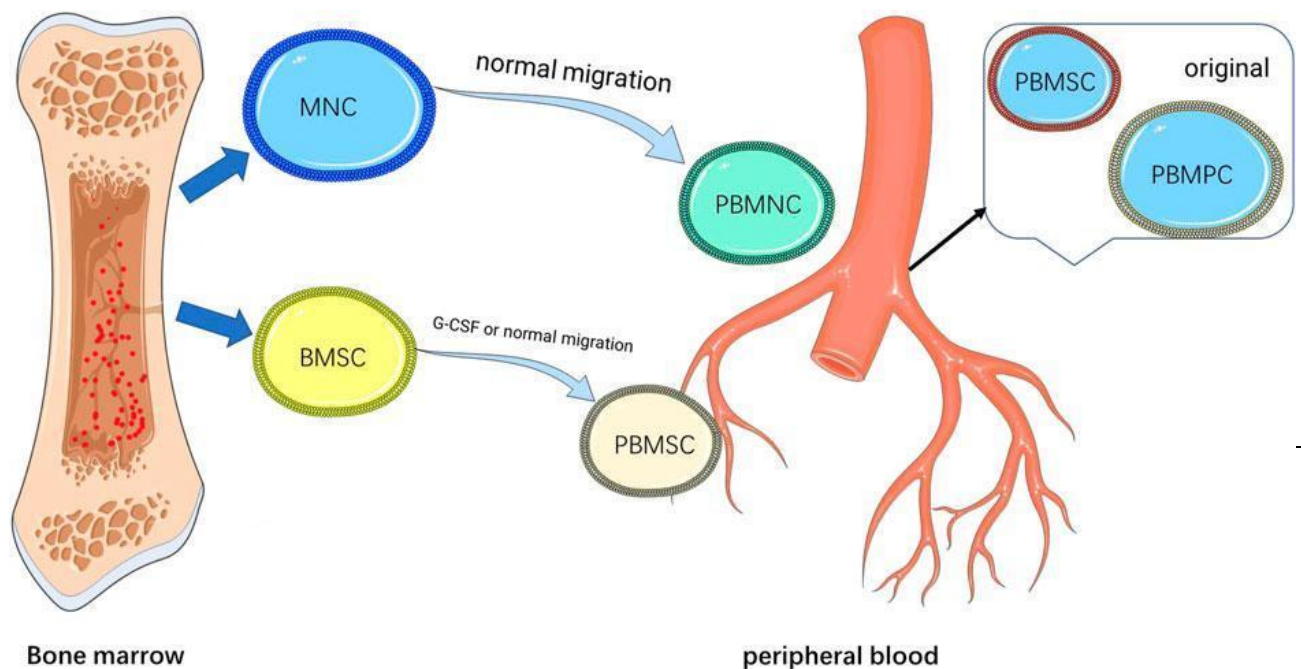
A cartilagem articular é um tecido especializado que recobre as superfícies articulares, caracterizado por baixo coeficiente de atrito e fundamental na dissipação de cargas, proporcionando movimentos articulares suaves nas articulações do tipo diartrose. Sua principal função é absorver impactos e proteger o osso subjacente contra as forças mecânicas exercidas durante a movimentação articular. Lesões condrais, quando não tratadas adequadamente, podem expor o osso subcondral, favorecendo a progressão para osteoartrite (RACKWITZ et al., 2014). Devido à ausência de vascularização e drenagem linfática, a cartilagem possui capacidade regenerativa limitada, sendo frequentemente substituída por fibrocartilagem (FRISCH et al., 2017a), a qual apresenta propriedades biomecânicas inferiores em comparação à cartilagem hialina original (HUNZIKER, 2002). Estudos indicam que esse tecido de reparo tende à degeneração progressiva ao longo do tempo (ORTH et al., 2014), o que reforça a importância do desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes para o tratamento de lesões condrais.

O manejo conservador das lesões cartilaginosas baseia-se, predominantemente, no uso de corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroidais, ácido hialurônico e glicosaminoglicanos polissulfatados (FERRIS et al., 2011). Tais fármacos, contudo, atuam apenas no alívio sintomático e não são capazes de interromper a progressão da osteoartrite. Entre as intervenções cirúrgicas, as técnicas de estimulação da medula óssea, como a microfratura e a microperfuração, destacam-se como abordagens amplamente utilizadas (MADRY et al., 2011). Essas técnicas consistem na perfuração da placa óssea subcondral para permitir a migração de células-tronco mesenquimais (MSCs) e outras células progenitoras ao local da lesão, com o objetivo de promover o reparo tecidual (BIEBACK et al., 2008). Todavia, o tecido resultante é predominantemente fibrocartilaginoso, o que compromete a durabilidade e funcionalidade da regeneração (SARIS et al., 2009; SEOL et al., 2012), especialmente sob estresse mecânico contínuo. Diante disso, a busca por métodos capazes de melhorar a qualidade do tecido regenerado tornou-se prioridade nas pesquisas atuais.

A aplicação intra-articular de MSCs autólogas tem demonstrado efeitos promissores na promoção da regeneração cartilaginosa de forma mais eficaz e duradoura (SAW et al., 2013), contribuindo para o avanço da terapia celular como alternativa ao tratamento convencional. As MSCs podem ser isoladas de diferentes fontes biológicas, como medula

óssea, tecido adiposo, derme, sangue periférico e cordão umbilical (KASSIS et al., 2006). Embora seja reconhecido que as MSCs provenientes da medula óssea apresentam redução de número e potencial de diferenciação com o envelhecimento e o prolongado cultivo in vitro, evidências recentes apontam que a fração mononuclear do sangue periférico também é capaz de favorecer o reparo osteocondral, conforme demonstrado em modelos animais (HOPPER et al., 2015). Além disso, o sangue periférico configura-se como uma fonte viável e menos invasiva, com presença de MSCs dotadas de potencial condrogênico semelhante ao das MSCs derivadas da medula óssea (HUANG et al., 2009).

Figura 1. Biologia das células-tronco derivadas do sangue periférico.



Fonte: **Frontiers** (2022)

Assim, o presente artigo de revisão sistemática tem como objetivo avaliar criticamente o potencial terapêutico das células-tronco derivadas do sangue periférico na reparação de lesões condrais, analisando as evidências disponíveis na literatura científica nacional e internacional. Busca-se compreender os mecanismos biológicos subjacentes à atuação dessas células no microambiente articular, bem como sua capacidade de diferenciação condrogênica, proliferação, viabilidade e integração ao tecido nativo. Além disso, são discutidos os protocolos experimentais utilizados e perspectivas futuras dessa abordagem terapêutica. A intenção é oferecer uma síntese atualizada e abrangente que possa contribuir para o avanço do conhecimento na área da medicina regenerativa, particularmente no desenvolvimento de

alternativas eficazes e minimamente invasivas para o tratamento de defeitos osteocondrais, os quais representam um desafio clínico significativo devido à baixa capacidade de regeneração da cartilagem articular.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “platelet rich plasma” e “orthopedic injury”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018; Silva et al., 2018). Foram incluídos no estudo artigos publicados no último ano (2020-2025) no idioma inglês; de acesso livre e artigos cujos estudos eram do tipo estudo clínico controlado e ensaio clínico. Foram excluídos os artigos de revisão, os duplicados e os que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetos do estudo.

619

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 2698 trabalhos. Foram encontrados 1368 artigos na base de dados PubMed e 1330 artigos no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 7 artigos na base de dados PubMed e 14 artigos no BVS, conforme apresentado na Figura 2.

Quadro 1. Caracterização dos artigos conforme autores, ano de publicação e título .

AUTOR	ANO	TÍTULO
JUNG, Se-Han et al.	2024	Anterior-to-central cartilage defects of arthritic knee showed better cartilage regeneration than posterior cartilage defects using mesenchymal stem cell implantation
BEERTS, Charlotte et al.	2023	Low-dose xenogeneic mesenchymal stem cells target canine osteoarthritis through systemic immunomodulation and homing.
BARACHINI, S. et al.	2020	Mesangiogenic progenitor cells and musculoskeletal tissue

		regeneration: differences between adipose-derived and bone marrow-derived cells?
PAPALIA, R. et al.	2016	Comparing hybrid hyaluronic acid with PRP in end career athletes with degenerative cartilage lesions of the knee.
DALLO, Ignacio et al.	2021	A prospective study comparing leukocyte-poor platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid and autologous microfragmented adipose tissue in patients with early knee osteoarthritis.
COMELLA, Kristin et al.	2017	Effects of the intradiscal implantation of stromal vascular fraction plus platelet rich plasma in patients with degenerative disc disease.
YOON, Sung-Hee et al.	2016	Positive effects of bisphosphonates on bone and muscle in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy.
AL-NAJAR, Mahasen et al.	2017	Intra-articular injection of expanded autologous bone marrow mesenchymal cells in moderate and severe knee osteoarthritis is safe: a phase I/II study.
SÁNCHEZ, M. et al.	2016	Combination of intra-articular and intraosseous injections of platelet-rich plasma for severe knee osteoarthritis: a pilot study.
VIGANÒ, M. et al.	2022	A single step, centrifuge-free method to harvest bone marrow highly concentrated in mesenchymal stem cells: results of a pilot trial.
DELGADO-ENCISOL. et al.	2018	A phase I-II controlled randomized trial using a promising novel cell-free formulation for articular cartilage regeneration as treatment of severe osteoarthritis of the knee.
NANDEESH, N. H. et al.	2016	Treatment of AVN using autologous BM stem cells and activated platelet-derived growth factor concentrates.
CASSANO, Jennifer M. et al.	2018	Bone marrow concentrate and platelet-rich plasma differ in cell distribution and interleukin 1 receptor antagonist protein concentration.
XU, Zhe et al.	2021	Intra-articular platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid injection for knee osteoarthritis is superior to platelet-rich plasma or hyaluronic acid alone in inhibiting inflammation and improving pain and function.
HE, Xiao et al.	2020	Combination of human umbilical cord mesenchymal stem (stromal) cell transplantation with IFN- γ treatment synergistically improves the clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis.
SUH, Kangho et al.	2023	Cost effectiveness of allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in patients with knee osteoarthritis.
XIAO, Zipeng et al.	2023	Global trends and hotspots in the application of platelet-rich plasma in knee osteoarthritis: A bibliometric analysis from 2008 to 2022.
SAW, Khay-Yong et al.	2021	Arthroscopic subchondral drilling followed by injection of peripheral blood stem cells and hyaluronic acid showed improved outcome compared to hyaluronic acid and physiotherapy for massive knee chondral defects: A randomized controlled trial.

YING, Jun et al.	2020	Peripheral blood stem cell therapy does not improve outcomes of femoral head osteonecrosis with cap-shaped separated cartilage defect.
SADRI, Bahareh et al.	2023	Cartilage regeneration and inflammation modulation in knee osteoarthritis following injection of allogeneic adipose-derived mesenchymal stromal cells: A phase II, triple-blinded, placebo controlled, randomized trial.
PARK, Yong-Beom et al.	2017	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.

Fonte: Autores (2025)

DISCUSSÃO

Estudos in vitro evidenciam que as células-tronco derivadas do sangue periférico (PBSCs) apresentam potencial condrogênico comparável ao das células-tronco mesenquimais (MSCs) oriundas da medula óssea, conforme demonstrado por Chong et al. (2012) e Gong et al. (2021). Aliado a isso, investigações in vivo, tanto em modelos animais quanto em ensaios clínicos, indicam que as PBSCs são capazes de promover a diferenciação condrogênica e contribuir para o reparo tecidual da cartilagem articular, com impactos clinicamente e radiologicamente significativos. Ademais, destaca-se que o sangue periférico, por ser de fácil acesso, menos invasivo e amplamente disponível, configura-se como uma alternativa promissora à medula óssea como fonte celular para terapias regenerativas voltadas à reparação de lesões condrais.

Entretanto, a literatura ainda apresenta resultados divergentes. No estudo conduzido por Ying et al. (2020), por exemplo, a aplicação de PBSCs no tratamento da osteonecrose da cabeça femoral (ONFH) não resultou em melhorias relevantes nos desfechos clínicos e de imagem. Adicionalmente, foi observada uma maior destruição óssea no grupo tratado, quando comparado ao grupo controle. Em contraste, estudos anteriores apontaram que a administração intra-arterial de PBSCs promoveu melhora clínica em pacientes com ONFH em estágios iniciais e intermediários (Schmitt-Sody et al., 2008; Mao et al., 2015), possivelmente devido à capacidade dessas células de estimular a neovascularização e a osteogênese em tecidos esqueléticos comprometidos (Zhang et al., 2016).

É importante considerar que, no estudo de Ying et al., as PBSCs foram empregadas em pacientes em estágio avançado da ONFH, caracterizado por intensa atividade osteoclástica,

separação da cartilagem e respostas inflamatórias exacerbadas, que culminam em necrose irreversível da cabeça femoral (Feng et al., 2010; Xiong et al., 2016). Tais condições podem comprometer o potencial regenerativo das PBSCs, limitando sua eficácia terapêutica isolada. Ressalta-se, entretanto, que, apesar da ausência de evidências histológicas favoráveis, os pacientes tratados apresentaram alívio sintomático e melhora funcional da articulação, o que sugere um possível efeito reparador das PBSCs sobre os tecidos cartilagosos intra-articulares remanescentes (Hopson e Siverhus, 1988).

Dessa forma, infere-se que, em condições patológicas com maior complexidade fisiopatológica do que lesões condrais isoladas, como a ONFH em estágio avançado, a utilização exclusiva de PBSCs pode não ser suficiente para promover regeneração tecidual eficaz. Nesses casos, torna-se necessário considerar abordagens terapêuticas combinadas, incluindo estratégias cirúrgicas ou a associação com outros agentes biológicos, a fim de otimizar os desfechos clínicos e funcionais.

Atualmente, a principal fonte celular empregada nas pesquisas corresponde ao sangue periférico (PB) mobilizado por fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) ou às células-tronco mesenquimais derivadas do sangue periférico (PBMSCs), submetidas a protocolos de indução condrogênica. Evidências da literatura indicam que a mobilização de células-tronco mesenquimais pode ser favorecida por antagonistas do G-CSF e do receptor CXCR4, permitindo o recrutamento dessas células para a corrente sanguínea periférica (Pelus, 2008; Kolonin & Simmons, 2009). Essa abordagem potencializa o êxito na cultura subsequente dessas células, sendo a densidade celular um parâmetro relevante na análise da eficácia do reparo condral.

Além disso, estudos sugerem que a administração isolada de G-CSF é capaz de promover o homing de células-tronco mesenquimais provenientes da medula óssea e do sangue periférico para a cavidade articular, contribuindo para a regeneração tecidual da cartilagem (Sasaki et al., 2017; Turajane et al., 2017). Os artigos analisados nesta revisão sistemática reforçam que o sangue periférico mobilizado por G-CSF possui potencial condrogênico significativo, constituindo-se como uma fonte celular alternativa promissora.

Paralelamente, as PBMSCs submetidas à indução condrogênica demonstram maior capacidade de produção de matriz extracelular cartilaginosa em ambiente *in vitro*, com síntese elevada de componentes estruturais como agregano, colágeno tipo II e a proteína oligomérica da matriz da cartilagem, indicando, portanto, uma superior atividade proliferativa (Broeckx et

al., 2014a). Estudos adicionais apontam que essas células também apresentam maior afinidade de adesão ao tecido condral em culturas de explantes (Spaas et al., 2015).

Dentre os fatores de crescimento utilizados nos protocolos de pré-diferenciação condrogênica, o fator de crescimento transformador beta (TGF- β) destaca-se não apenas por estimular a diferenciação celular, mas também por reduzir a expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), minimizando a resposta inflamatória e o risco de rejeição imunológica (Berglund et al., 2017; Schnabel et al., 2014).

Apesar das vantagens atribuídas a ambas as estratégias de preparação celular, não há, até o presente momento, estudos comparativos robustos que avaliem de forma conclusiva as respectivas eficácias e limitações. Investigações futuras que explorem a combinação das propriedades benéficas de cada abordagem poderão contribuir significativamente para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos mais eficazes voltados à regeneração da cartilagem articular.

As células-tronco representam uma ferramenta terapêutica promissora no tratamento de lesões cartilaginosas, em virtude de sua destacada capacidade de autorrenovação, pluripotencialidade e plasticidade fenotípica. Tais propriedades permitem sua aplicação em estratégias regenerativas, sobretudo na indução da condrogênese. Entretanto, a atividade funcional dessas células pode ser modulada negativamente por elementos do microambiente local, que influenciam diretamente sua trajetória de diferenciação celular. Esse fator pode comprometer a eficácia terapêutica, resultando em redução da atividade condrogênica, diferenciação heteróloga ou até mesmo eventos adversos indesejáveis, como hipertrofia celular ou risco de transformação neoplásica (Chen & Tuan, 2008; Vinatier et al., 2009; Koh et al., 2014; Pandey et al., 2022). Todavia, os estudos incluídos na presente revisão indicam que a utilização de células-tronco derivadas do sangue periférico está associada a um perfil de segurança favorável, com registro de eventos adversos de baixa gravidade e ausência de agravamento nas alterações identificadas por métodos de imagem. Esses achados sugerem uma maior estabilidade na diferenciação condrogênica dessas células, corroborando a hipótese de que representam uma alternativa viável e eficaz para a regeneração de tecidos cartilaginosos danificados (Chong et al., 2012). Dessa forma, as células-tronco provenientes do sangue periférico despontam como uma fonte celular relevante para o desenvolvimento de terapias regenerativas no campo da ortopedia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática evidencia que as células-tronco derivadas do sangue periférico (PBSCs) representam uma alternativa viável e promissora às fontes celulares convencionais no tratamento de lesões cartilaginosas. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram a capacidade condrogênica dessas células, com resultados clínicos e radiológicos positivos, especialmente quando mobilizadas por G-CSF ou submetidas a protocolos de indução condrogênica. A facilidade de coleta, menor invasividade e ampla disponibilidade do sangue periférico conferem vantagens logísticas e éticas em relação à medula óssea, consolidando-o como um recurso atrativo para a medicina regenerativa. Contudo, os dados também revelam que a eficácia terapêutica das PBSCs pode ser limitada em contextos patológicos mais complexos, como a osteonecrose da cabeça femoral em estágio avançado, nos quais a resposta inflamatória exacerbada e a degradação tecidual comprometam o potencial regenerativo celular. Nesses cenários, abordagens terapêuticas combinadas se mostram mais adequadas.

Adicionalmente, embora diferentes métodos de preparo celular apresentem vantagens distintas, ainda são escassos os estudos comparativos robustos que permitam definir a estratégia mais eficaz. Assim, investigações futuras devem priorizar o delineamento de protocolos otimizados, baseados na combinação das propriedades benéficas de cada abordagem, visando maximizar os efeitos terapêuticos e garantir segurança clínica.

Em suma, as células-tronco derivadas do sangue periférico têm se consolidado como uma ferramenta inovadora e segura na regeneração da cartilagem, com amplo potencial de aplicação na prática clínica ortopédica, desde que seus mecanismos de ação sejam devidamente compreendidos e aplicados de forma individualizada ao contexto patológico.

REFERÊNCIAS

- 1- JUNG, Se-Han et al. Anterior-to-central cartilage defects of arthritic knee showed better cartilage regeneration than posterior cartilage defects using mesenchymal stem cell implantation. *Arthroscopy*, [S.l.], 2 dez. 2024.
- 2- BEERTS, Charlotte et al. Low-dose xenogeneic mesenchymal stem cells target canine osteoarthritis through systemic immunomodulation and homing. *Arthritis Research & Therapy*, [S.l.], v. 25, n. 1, p. 190, 3 out. 2023.
- 3- BARACHINI, S. et al. Mesangiogenic progenitor cells and musculoskeletal tissue regeneration: differences between adipose-derived and bone marrow-derived cells? *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, v. 34, n. 5, supl. 1, p. 33-38, set./out. 2020.

4-PAPALIA, R. et al. Comparing hybrid hyaluronic acid with PRP in end career athletes with degenerative cartilage lesions of the knee. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, v. 30, n. 4, supl. 1, p. 17-23, out./dez. 2016.

5-DALLO, Ignacio et al. A prospective study comparing leukocyte-poor platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid and autologous microfragmented adipose tissue in patients with early knee osteoarthritis. *Stem Cells and Development*, v. 30, n. 13, p. 651-659, jul. 2021.

6-COMELLA, Kristin et al. Effects of the intradiscal implantation of stromal vascular fraction plus platelet rich plasma in patients with degenerative disc disease. *Journal of Translational Medicine*, v. 15, n. 1, p. 12, jan. 2017.

7-YOON, Sung-Hee et al. Positive effects of bisphosphonates on bone and muscle in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, v. 26, n. 1, p. 73-84, jan. 2016.

8-AL-NAJAR, Mahasen et al. Intra-articular injection of expanded autologous bone marrow mesenchymal cells in moderate and severe knee osteoarthritis is safe: a phase I/II study. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, v. 12, n. 1, p. 190, dez. 2017.

9-SÁNCHEZ, M. et al. Combination of intra-articular and intraosseous injections of platelet-rich plasma for severe knee osteoarthritis: a pilot study. *BioMed Research International*, v. 2016, p. 4868613, jun. 2016.

10-VIGANÒ, M. et al. A single step, centrifuge-free method to harvest bone marrow highly concentrated in mesenchymal stem cells: results of a pilot trial. *International Orthopaedics*, v. 46, n. 2, p. 391-400, fev. 2022.

625

11-DELGADO-ENCISO, I. et al. A phase I-II controlled randomized trial using a promising novel cell-free formulation for articular cartilage regeneration as treatment of severe osteoarthritis of the knee. *European Journal of Medical Research*, v. 23, n. 1, p. 52, jan. 2018.

12-NANDEESH, N. H. et al. Treatment of AVN using autologous BM stem cells and activated platelet-derived growth factor concentrates. *Journal of Stem Cells*, v. 11, n. 3, p. 135-148, set. 2016.

13- CASSANO, Jennifer M. et al. Bone marrow concentrate and platelet-rich plasma differ in cell distribution and interleukin 1 receptor antagonist protein concentration. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, v. 26, n. 1, p. 333-342, jan. 2018.

14-XU, Zhe et al. Intra-articular platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid injection for knee osteoarthritis is superior to platelet-rich plasma or hyaluronic acid alone in inhibiting inflammation and improving pain and function. *Arthroscopy*, v. 37, n. 3, p. 903-915, mar. 2021.

15-HE, Xiao et al. Combination of human umbilical cord mesenchymal stem (stromal) cell transplantation with IFN- γ treatment synergistically improves the clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 79, n. 10, p. 1298-1304, out. 2020.

16-SUH, Kangho et al. Cost effectiveness of allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in patients with knee osteoarthritis. *Applied Health Economics and Health Policy*, v. 21, n. 1, p. 141–152, jan. 2023.

17- XIAO, Zipeng et al. Global trends and hotspots in the application of platelet-rich plasma in knee osteoarthritis: A bibliometric analysis from 2008 to 2022. *Medicine*, v. 102, n. 47, p. e35854, nov. 2023.

18- SAW, Khay-Yong et al. Arthroscopic subchondral drilling followed by injection of peripheral blood stem cells and hyaluronic acid showed improved outcome compared to hyaluronic acid and physiotherapy for massive knee chondral defects: A randomized controlled trial. *Arthroscopy*, v. 37, n. 8, p. 2502–2517, ago. 2021.

19-YING, Jun et al. Peripheral blood stem cell therapy does not improve outcomes of femoral head osteonecrosis with cap-shaped separated cartilage defect. *Journal of Orthopaedic Research*, v. 38, n. 2, p. 269–276, fev. 2020.

20-SADRI, Bahareh et al. Cartilage regeneration and inflammation modulation in knee osteoarthritis following injection of allogeneic adipose-derived mesenchymal stromal cells: A phase II, triple-blinded, placebo controlled, randomized trial. *Stem Cell Research & Therapy*, v. 14, n. 1, p. 162, jun. 2023.

21- PARK, Yong-Beom et al. 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 Translational Medicine*, v. 6, n. 2, p. 613–621, fev. 2017.