

OSTEOARTRITE: tratamentos inovadores e seus fatores associadosYasmim Fonseca¹Fabiana de Sousa Vieira²Paola Algarte Fernandes³**RESUMO**

A osteoartrite (AO) consiste em uma doença degenerativa e inflamatória que ocasiona a degeneração cartilaginosa da articulação, remodelamento ósseo e inflamação sinovial, com consequente perda de funcionalidade, presença de dor e rigidez. Em consequência do aumento da obesidade e da expectativa de vida, a AO tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. De maneira inicial, o tratamento possui como foco terapias alternativas, a exemplo de infiltrações, exercícios físicos e fisioterapia, bem como a terapêutica farmacológica, de maneira ao tratamento cirúrgico ser considerado no momento em que os tratamentos iniciais não são mais efetivos. Dentre as opções cirúrgicas, existem as artroplastias, indicadas para estágios terminais, artroscopias e osteotomias. Na atualidade, novas pesquisas têm surgido, notadamente pelas limitações das terapias já em uso, de jeito a abordarem técnicas como medicina regenerativa, terapia molecular e tratamentos biológicos. Nesse sentido, o surgimento dos Medicamentos Modificadores da Doença para AO (DMOADs) é uma realidade, além de recentes tecnologias que investigam a efetividade de terapias como interferência de RNA (RNAi), CRISPR/Cas9 e PROTAC, além do uso de células-tronco mesenquimais (MSCs).

Palavras-chave: Inflamação; Medicina Regenerativa; Osteoartrite; Stem cells; Terapia celular.

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a degenerative and inflammatory disease that causes joint cartilage degeneration, bone remodeling, and synovial inflammation, resulting in loss of functionality, pain, and stiffness. Due to rising obesity and life expectancy, OA has increased considerably in recent years. Initially, treatment focuses on alternative therapies, such as injections, exercise, and physiotherapy, as well as pharmacological therapy, with surgical treatment being considered when initial treatments are no longer effective. Surgical options include arthroplasty, indicated for terminal stages, arthroscopy, and osteotomy. Currently, new research has emerged, notably due to the limitations of existing therapies, to address techniques such as regenerative medicine, molecular therapy, and

¹ Yasmim Cristine Figueiredo Cruz Horta Fonseca- Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Atenas.

² Fabiana de Sousa Vieira- Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Atenas.

³ Paola Algarte Fernandes- Professor Orientador do Centro Universitário Atenas.

biological treatments. In this sense, the emergence of Disease-Modifying Antibodies for OA (DMOADs) is a reality, in addition to recent technologies that investigate the effectiveness of therapies such as RNA interference (RNAi), CRISPR/Cas9 and PROTAC, in addition to the use of mesenchymal stem cells (MSCs).

Keywords: *Cell therapy; Inflammation; Osteoarthritis; Regenerative medicine; Stem cells.*

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (AO), doença com aumento da prevalência nos últimos anos em decorrência do aumento da expectativa de vida e da elevação do IMC, tem por definição ser uma doença em que ocorre processo degenerativo, remodelamento do tecido ósseo, processo inflamatório sinovial, bem como o surgimento de osteófitos. Dados indicam que 9,6 % dos homens e 18% das mulheres acima de 60 anos possuem AO no mundo. Em consequência, surgem sintomas como rigidez articular, edema e perda de função. Para efeito diagnóstico, pode-se utilizar radiografia e ressonância magnética. Contudo, a clínica associada ao exame físico consistem em fontes iniciais de detecção da doença. (JIANG et al., 2024; PIRES et al., 2024)

Em sua fisiopatologia, em decorrência do processo degenerativo e inflamatório na cartilagem, há um estreitamento do espaço articular, com formação de osteófitos. Comumente, a AO ocorre por virtude de sobrecarga mecânica na articulação, no qual existe predomínio das interleucinas tipo 1 (IL-1), bem como o fator de necrose tumoral (TNF), responsáveis pelo aumento de metaloproteinases e óxido nítrico produzidos pelos condrócitos, de feito a gerar o catabolismo na articulação. (LOU, 2025; PIRES et al., 2024).

Dentre os tratamentos atuais, cujo focam na melhoria da dor, na regressão da evolução da doença e na qualidade de vida, AINES e analgésicos opioides são usados. Exercícios físicos de baixo impacto ganham destaque, enquanto terapias mais invasivas, a título de exemplo das cirúrgicas, mostram resultados conflitantes no prognóstico. Metodologias biológicas focadas na infiltração articular com esteroides e ácido hialurônico exibem resultados promissores ao propiciarem apoucamento da dor, acréscimo do líquido sinovial, igualmente ao amortecimento da superfície articular. Outrossim, o emprego dos DMOADs aparecem como os mais animadores, visto que coibem o processo degenerativo cartilaginoso, por meio da inibição da inflamação, atuação na via sinalizadora Wnt, tal qual no aumento de proteínas reparadoras da matriz e apoucamento das proteases cujo degradam a matriz cartilaginosa. Além disso, novas terapias medicamentosas focadas no aplicamento de RNAi, PROTAC E CRISPR/Cas9 estão em estudo. (JIANG et al., 2024; PIRES et al., 2024)

Nos últimos anos, terapias empregando células tronco mesenquimais (MSCs) também ganharam espaço, dada a sua capacidade de se diferenciarem em condrócitos, células responsáveis pela produção da matriz cartilaginosa (ECM). Ademais, pesquisas com enfoque em uso de vetores virais e nanopartículas, no intuito de elevarem a biodisponibilidade de agentes terapêuticos nas articulações lesadas, compõem uma realidade. (KIM et al., 2025)

METODOLOGIA

A pesquisa desenvolvida no presente trabalho fundamenta-se em revisão bibliográfica do tipo descritiva e explicativa, visto que assume como propósito identificar fatores que determinam ou contribuem para ocorrência de fenômenos específicos. Embasando-se em livros e artigos, visa proporcionar maior compreensão sobre o tema abordado com o intuito de torná-lo mais explícito.

O referencial teórico foi retirado de artigos científicos depositados na base de dados Google Acadêmico, *Pub Med*, *Scielo* e em livros relacionados ao tema, pertencentes ao acervo do Centro Universitário Atenas – Paracatu, Minas Gerais. As palavras-chave utilizadas para a finalidade da busca são: Inflamação; Medicina Regenerativa; Osteoartrite; Stem cells; Terapia celular.

Segundo Gil (2010), a metodologia de pesquisa define os procedimentos utilizados para a análise de dados, sendo assim, em relação ao tipo de pesquisa optou-se pela pesquisa bibliográfica de abordagem exploratória. As pesquisas exploratórias têm o propósito de desenvolver, explicar e modificar conceitos e ideias, tendo como objetivo a formulação de problemas mais assertivos ou hipóteses para pesquisas futuras. A pesquisa exploratória consiste na maioria das vezes em uma investigação mais ampla de um tema genérico ou pouco explorado. (GIL, 2008)

A pesquisa bibliográfica é elaborada com base em material já publicado. Tradicionalmente, esta modalidade de pesquisa inclui material impresso, como livros, revistas, jornais, teses, dissertações e anais de eventos científicos (GIL, 2010, p.29)

DESENVOLVIMENTO

Para efeito elucidativo, dentre os tratamentos cirúrgicos disponíveis atualmente, a artroscopia consiste em uma técnica que retira resíduos e cristais presentes nas cavidades da articulação, de modo a aumentar a regularidade da superfície articular. No entanto, ensaios clínicos randomizados (ECR) mostraram a baixa eficácia da técnica apresentada, em detrimento das terapias conservadoras, associando-a inclusive à necessidade posterior de substituição total ou parcial da articulação do joelho. A artroplastia, a qual pode ser total ou unicompartmental, é padrão ouro para casos avançados de degeneração AO. Um ECG relatou a melhora na qualidade de vida e na dor dos pacientes graves que realizaram a cirurgia em comparação ao grupo controle. A osteotomia constitui uma técnica que atua prevenindo ou adiando a necessidade de artroplastia. Tal técnica realiza a transferência de eixo da área comprometida para a região articular ainda saudável. (PIRES et al., 2024)

Dentre os tratamentos farmacológicos, o uso de paracetamol, AINEs, bem como corticosteroides estão presentes. Os AINEs ganham destaque por serem considerados primeira linha em resultados comparado ao grupo placebo em pesquisas. A Food and Drug Administration (FDA) e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) aprovaram as infiltrações IAs como opções terapêuticas para AO. O ácido hialurônico, polissacarídeo responsável por diminuir o atrito na articulação, está diminuído no líquido sinovial em indivíduos com AO. Portanto, sua administração torna-se responsável por promover ação anti-inflamatória, condroprotetora e analgésica. Porém, a necessidade de administração de diversas doses aumenta o tempo de tratamento. (PIRES et al., 2024)

Uma pesquisa utilizando 517 pacientes, os quais foram sujeitos a três administrações de plasma rico em plaquetas (PRP), teve como eficácia um valor de 60%. Seu mecanismo de ação envolve fatores de crescimento como IGF-1, PDGF, EGF e TGF-beta. No entanto, apesar de seus resultados promissores, a administração do PRP é aprovada apenas para ensaios clínicos com a devida aprovação pelo Comitê de Ética, normas essas tanto do Conselho Federal de Medicina, quanto da Anvisa. (PIRES et al., 2024)

Em sua composição, a predominância na cartilagem traduz-se em colágeno tipo II, uma modesta parcela de colágeno tipo VI, IX, XI E XIV, além de proteoglicanos que ligam a água, cerca de 80% da composição total cartilagínea. A cartilagem é caracterizada por possuir parca atividade metabólica, sendo pouco vascularizada, contribuindo assim para a limitação da regeneração da mesma, uma vez que os condrócitos, células especializadas em renovar o tecido cartilaginoso, possuem pequena capacidade de recompor a cartilagem intensamente lesada. Desse modo, por estarem localizadas em nichos, somado à dificuldade de migração das células progenitoras pela pouca vascularização, a autorreparação torna-se escassa. (THOENE et al., 2023)

Assim, o papel das células-tronco mesenquimais na recuperação, bem como implante no tecido cartilaginoso, dá-se pela sua capacidade de diferenciação em condrócitos, sendo verificado em novas pesquisas em humanos, visto que estudos iniciais foram realizados em modelos animais com aplicação na veterinária. Após lesão ou perda funcional pelo envelhecimento, as falhas condrais não são reparadas de jeito espontâneo e, quando reparadas, são afacionais, já que há substituição por fibrocartilagem, rica em colágeno tipo I e pobre em proteoglicanos. (CHEN et al., 2023)

Na tecnologia da cartilagem, usa-se dois tipos celulares, que são os condrócitos autólogos e as células-tronco mesenquimais (MSCs), que podem ser retiradas da medula (BM-MSCs), músculos, tecido adiposo (AD-MSCs), periôsteo, cordão umbilical e sangue periférico. Dentre essas duas opções celulares, as MSCs se destacam pela facilidade de cultivo, de diferenciação em tecidos condrócitos, efeito imunomodulador e modulação dos efeitos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. A ação dessas-células tronco reside na estimulação por efeitos parácrinos de diferenciação tecidual, em que eles secretam nutrientes e fatores de crescimento para sua própria diferenciação, necessitando, no entanto, de maiores esclarecimentos futuros quanto ao verdadeiro mecanismo de ação. (THOENE et al., 2023).

As EVs (estrutura de vesículas liberadas pelas células) são responsáveis pela geração dos efeitos parácrinos, de jeito que as EVs provenientes da linhagem BM-MSCs agem na via do NF- κ B, aliviando a inflamação. Enquanto a originária da AD-MSCs inibe a via PI3K/Akt/mTOR, também reduzindo a inflamação articular e oferecendo efeito protetor. Como efeito adicional, as EVs aumentam a sobrevivência dos condrócitos degenerativos induzidos por IL-1 β . (POZZUOLI et al., 2024)

Ainda, é visto certa divergência em relação à quantidade de células a serem administradas, de forma a variar entre 1 a 5 milhões de células/kg. Entre os efeitos adversos a serem considerados, o risco de surgimento de tecido ectópico, formação de tumor maligno e resposta imune. Os efeitos locais adversos incluem fadiga, constipação e insônia. (THOENE, 2023; CHEN, 2023)

Outra terapia relevante a ser descrita consiste no concentrado de aspirado da medula óssea (BMAC), cujo inclui plaquetas, MSCs e monócitos. A terapia referida apresentou redução da dor em ensaios clínicos, sendo

um estudo realizado com 150 pacientes por 15 anos relatar não apenas melhora da dor, como também a não necessidade ou postergamento significativo da artroplastia total de joelho. (CHEN et al., 2023)

Ademais, pesquisas utilizando ratos documentaram a ação benéfica de córion desidratado humano na articulação afetada por lesão pré-clínica. Após três semanas foi injetado o produto na articulação, tendo como resultado o retardado degenerativo da cartilagem. Do mesmo modo, a injeção intra-articular de clioquinol ativou a autofagia de condrócitos humanos, processo imprescindível para efeito protetor, com aumento de produção de matriz extracelular e redução da inflamação. Também, terapias com alvo na função mitocondrial devem ser analisadas, já que desordens como estresse oxidativo, desregulação do cálcio e apoucamento da produção de ATP são encontradas em condrócitos de pacientes com AO. (POZZUOLI et al., 2024)

Pesquisas tendo como alvo agentes de degradação cartilaginosa, a exemplo da ADAMTS4, ADAMTS5 E MMP13, apresentaram bom efeito terapêutico em modelos animais. Contudo, ensaios clínicos em humanos não apresentaram resultados promissores. Vias de inibição da WNT, como o medicamento verapamil, um bloqueador do canal de cálcio com ação supressora da WNT/beta-catenina nos condrócitos, por meio da expressão do antagonista FRZB, mostraram resultados promissores ao apoucarem a perda de proteoglicanos, além de deixarem de realizar a diferenciação hipertrófica de condrócitos de modelos animais. Também, uma pesquisa clínica cujo utilizou 28 pacientes com AO em joelho, fez uso da aplicação de LNA043, derivado da angiopoietina like-3, que promove a gênese de matriz cartilaginosa ao agir em células tronco mesenquimais primárias, mostrou resultados promissores. O protocolo contou com injeções intra-articulares 2 horas, 7 ou 21 dias antes da cirurgia de artroplastia de joelho. Fez-se também, para efeito comparativo, o controle com um grupo placebo. Os resultados mostraram que o grupo tratado, em comparação ao grupo placebo, teve como efeito a iniciação cascata anabólica. (LOU e BU, 2025)

Uma pesquisa comparativa o qual utilizou dados de mais de 40.000 pacientes com diabetes tipo II os quais faziam uso de metformina em seu tratamento, indicou que a medicação possui efeito protetor na AO, uma vez que 30-40% desses pacientes não precisaram realizar a substituição articular do joelho, tendo como comparação indivíduos que não utilizavam tal medicação. Seu mecanismo de ação reside justamente no aparcamento da apoptose e degradação enzimática cartilagínea, mas também na ativação de macrófagos inflamatórios e na migração de macrófagos sinoviais. (LOU e BU, 2025)

O uso de CRISPR/Cas9, em que utiliza sequências de RNA para realização de interferência na expressão de MMP-13, como também a atividade enzimática. Tal sistema é derivado de bactérias, de feito a utilizá-lo para modificar e silenciar sequências gênicas específicas. Resultados em pesquisas mostraram efeitos positivos no aumento de proteínas de matriz cartilaginosa e alívio da dor. No entanto, sua eficácia clínica ainda não foi comprovada, dada sua baixa eficiência no processo de introdução do material genético, além da presença de efeitos colaterais adicionais. (LOU e BU, 2025)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados obtidos, conclui-se que a AO constitui um desafio considerável para a saúde pública, visto o aumento significativo da obesidade e da expectativa de vida. Em sua terapia tradicional, fármacos, fisioterapia, exercícios físicos e cirurgias em casos avançados são utilizados necessitando, no entanto, novos tratamentos que modifiquem a progressão da doença, de jeito a atuarem no desenvolvimento e etiologia da

mesma. Desse modo, a pesquisa demonstrou que terapias inovadoras, a exemplo do uso das células-tronco mesenquimais (MSCs), medicamentos modificadores da doença (DMOADs), assim como biotecnologias com foco em RNAi, CRISPR/Cas9 e PROTAC, constituem elementos promissores no tratamento da AO.

De tal modo, as terapêuticas mencionadas têm enfoque não apenas no alívio dos sintomas, como também na atuação de fatores deflagradores da doença, ao atuarem no processo inflamatório e de degradação da cartilagem articular. Apesar de muitos dos tratamentos citados acima ainda estarem em fase clínica ou de pesquisa, os resultados iniciais demonstram o potencial assertivo terapêutico. Nesse sentido, compreender as vias de ação das terapias em estudo, bem como possíveis efeitos colaterais, constituem nas etapas do desenvolvimentos dos medicamentos nos próximos anos. Assim, apesar dos desafios ainda presentes, o manejo futuro da AO aponta para a atenuação, e quem sabe cura, de uma doença debilitante na qualidade de vida e na capacidade funcional dos indivíduos acometidos.

Além disso, é necessário destacar o papel fundamental da abordagem multidisciplinar no enfrentamento da osteoartrite. O envolvimento conjunto de reumatologistas, fisioterapeutas, nutricionistas, profissionais da educação física e psicólogos pode não apenas otimizar os resultados terapêuticos, mas também garantir maior adesão ao tratamento e melhora global na qualidade de vida dos pacientes. A prevenção e o diagnóstico precoce também devem ser incentivados, especialmente em populações de risco, como idosos e indivíduos com sobrepeso, a fim de reduzir o impacto socioeconômico da doença.

Por fim, políticas públicas voltadas ao incentivo à pesquisa translacional, ao acesso equitativo a novas terapias e à educação em saúde são essenciais para que os avanços biotecnológicos se traduzam em benefícios concretos para a população. O futuro do tratamento da osteoartrite dependerá não apenas da inovação científica, mas também do compromisso coletivo entre academia, sistema de saúde e sociedade civil na construção de soluções sustentáveis, acessíveis e eficazes para essa condição crônica e progressiva.

REFERÊNCIAS

CHEN, Y. et al. **Advances in Stem Cell-Based Therapies in the Treatment of Osteoarthritis.** International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 1, p. 394, 28 dez. 2023.

HERMIDA VITAR, et al. **Empleo de células madre mononucleares en el tratamiento de osteoartritis en rodilla: caso de estudio en Cuba.** Revista Ciencias de la Salud, v. 19, n. 2, 7 maio 2021.

JASINEVICIUS, I. O. et al. **Osteoartrite de joelho e envelhecimento: investigação de diferentes músculos da coxa.** Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v. 30, p. e2022_0006, 7 jul. 2023.

JIANG, P. et al. **A brief review of current treatment options for osteoarthritis including disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOADs) and novel therapeutics.** Annals of Medicine & Surgery, v. 86, n. 7, p. 4042–4048, 4 jun. 2024.

KIM, E. H. et al. **Progressing future osteoarthritis treatment toward precision medicine: integrating regenerative medicine, gene therapy and circadian biology.** Experimental & Molecular Medicine, v. 57, n. 6, p. 1133–1142, 30 jun. 2025.

LOU, Z.; BU, F. **Recent advances in osteoarthritis research: A review of treatment strategies, mechanistic insights, and acupuncture.** Medicine, v. 104, n. 4, p. e41335–e41335, 24 jan. 2025.

PIRES, D. P. DE C. et al. **Updates in the Treatment of Knee Osteoarthritis.** Revista Brasileira de Ortopedia, v. 59, n. 3, p. e337–e348, 22 jun. 2024.

POZZUOLI, et al. **Editorial: New trends in osteoarthritis treatment.** Frontiers in Medicine, v. 11, p. 1372052, 31 jan. 2024.

SCHWEICH-ADAMI. et al. **Efeitos das células-tronco mesenquimais no tratamento da osteoartrite de joelho: um relato de caso no Sistema Único de Saúde do Brasil.** Ufms.br, 2017.

SILVA, B. F. et al. **Abordagens Modernas para o Tratamento da Osteoartrite: Exploração das opções de tratamento não cirúrgico e cirúrgico para pacientes com osteoartrite.** Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 5, n. 4, p. 2607–2619, 26 set. 2023.

THOENE, M.; BEJER-OLENSKA, E.; WOJTKIEWICZ, J. **The Current State of Osteoarthritis Treatment Options Using Stem Cells for Regenerative Therapy: A Review.** International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 10, p. 8925, 1 jan. 2023.

