

Implante autólogo de condrócitos para o tratamento de lesão do côndilo femoral e talo

Autologous chondrocyte implantation to treat femoral condyle and talar lesions

Moises Cohen¹, Caio Nery², Maria Stella Peccin³, Cibele Ramos Réssio⁴, Inácio Diogo Asaumi⁵, Christiane Bertachini Lombello⁶

RESUMO

Objetivo: Relatar os primeiros casos de implante autólogo de condrócitos no Brasil. **Métodos:** Foram selecionados pacientes jovens, com lesões traumáticas localizadas no côndilo femoral e talo. A avaliação clínica foi realizada com exames imaginológicos e artroscopias. **Resultados:** Foi observado o preenchimento da lesão com o tecido neoformado. Os pacientes apresentaram melhora de qualidade de vida, retomando as atividades cotidianas e esportivas. **Conclusões:** Concluiu-se que o implante autólogo de condrócitos é uma técnica promissora para o tratamento de lesões condrais do côndilo femoral e do talo.

Descritores: Traumatologia; Cartilagem; Condrócitos; Biotecnologia; Técnicas de cultura de células

ABSTRACT

Objective: To show the first Brazilian autologous chondrocyte implantation. **Methods:** Young patients with localized lesions in femoral condyle and talus were selected. The clinical evaluation was complemented with the imaginologic resources. **Results:** The neoformed cartilage tissue occupies the defect. The patients showed improve in the quality life, returning to the daily and sport activities. **Conclusions:** It was possible to concluded that the autologous chondrocyte implantation is a promising technique for the treatment of femoral condyle and talar condral lesions.

Keywords: Traumatology; Cartilage; Chondrocytes; Biotechnology; Cell culture techniques

INTRODUÇÃO

A dificuldade de reparo de lesões condrais é um desafio para os ortopedistas. Alternativas convencionais⁽¹⁾ e cirúrgicas⁽²⁾ normalmente resultam em alívio de sintomas do paciente sem, no entanto, a formação de tecido hialino no local da lesão. As técnicas cirúrgicas, como a microfratura, são baseadas no princípio de preenchimento da lesão condral com células mesenquimais provenientes da medula óssea⁽³⁾, resultando na formação de um tecido fibroso, com constituição e propriedades biomecânicas distintas do tecido hialino originalmente presente⁽⁴⁾.

O implante autólogo de condrócitos, também denominado de transplante autólogo de condrócitos por alguns autores, é uma técnica desenvolvida no final dos anos 1980 na Suécia, que utiliza os princípios da Biotecnologia para o tratamento de lesões condrais⁽⁵⁻⁷⁾. A técnica possibilita a regeneração da cartilagem hialina lesada, restaurando a biomecânica articular. As células utilizadas na técnica são autólogas, obtidas por artroscopia com coleta de biópsia de cartilagem de uma área de pouca carga da articulação⁽⁶⁾. Esta amostra de cartilagem é submetida à digestão enzimática para o isolamento dos condrócitos – as células da cartilagem⁽⁸⁻⁹⁾.

Os condrócitos são, então, proliferados *in vitro*, uma vez que esta condição não é obtida *in vivo*, devido à ausência de inervação e vascularização do tecido associado à alta especialização dos condrócitos. Foram estabelecidos

Trabalho realizado no Departamento de Traumatologia da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp, São Paulo (SP), Brasil.

¹ Livre-Docente, Professor do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP; Chefe do Centro de Traumatologia do Esporte do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP; Instituto Cohen de Ortopedia, Reabilitação e Medicina do Esporte – São Paulo (SP), Brasil.

² Livre-Docente, Professor do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

³ Professora Adjunta, Departamento da Ciência da Saúde da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Pós-Graduanda pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Médico do Hospital Estadual de Diadema – São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Doutora em Biologia Celular e Gerente de Pesquisa e Desenvolvimento, GMReis, Campinas (SP), Brasil.

Autor correspondente: Christiane Bertachini Lombello – Travessa Perez Y Marin – Guanabara – CEP 13020-250 – Campinas (SP), Brasil – Tel.: 19 3233-0020 – e-mail: clombello@hotmail.com

Não há conflito de interesse dos autores.

Data de submissão: 31/7/2007 – Data de aceite: 16/1/2008

protocolos de cultura que permitem a eficiente proliferação celular. Quantidade considerável de células (10^6) é injetada diretamente no sítio da lesão condral⁽⁶⁻⁷⁾.

Para a inoculação das células cultivadas, foi descrita uma técnica cirúrgica específica, criando uma cavidade fechada na lesão condral, com a sutura ao redor da lesão de uma membrana de periósteo retirada da tíbia do paciente. Os condrócitos implantados têm a capacidade de se reorganizar para a produção de matriz hialina, com as mesmas características da cartilagem hialina original. Observa-se a integração do tecido neoformado, preenchendo toda a profundidade da lesão⁽⁶⁾. Dados demonstram 71% de preenchimento nas primeiras oito semanas após o tratamento com tecido de natureza basicamente hialina, simulando a formação embriológica da cartilagem⁽⁷⁾.

A partir dos primeiros resultados clínicos publicados em 1994⁽⁶⁾, outros relatos científicos demonstram a regeneração da cartilagem lesada e a retomada de qualidade de vida dos pacientes⁽¹⁰⁻¹³⁾. Estudos posteriores possibilitaram o aprimoramento da técnica, por meio de utilização de duas camadas de periósteo para o preparo da lesão – técnica *sandwich*⁽¹⁴⁾, uso de fatores de crescimento nas culturas de condrócitos⁽¹⁵⁾, uso de bioreatores⁽¹⁶⁾ e, principalmente, desenvolvimento de biomateriais utilizados como carreadores celulares para os condrócitos⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi relatar os primeiros casos clínicos do implante autólogo de condrócitos realizados no Brasil.

MÉTODOS

Pacientes

Foram incluídos neste trabalho seis pacientes jovens, com idade média de 30 anos (variando entre 20 a 39), apresentando lesão condral traumática, sendo três pacientes com lesão de côndilo femoral e três com lesão osteocondral do talo (Quadro 1). Os pacientes

Quadro 1. Pacientes submetidos ao transplante autólogo de condrócitos durante o período de 2003 a 2005. Dados referentes aos pacientes

Paciente	Idade	Sexo	Lesão	Lado	Dimensão	Tratamento prévio
I	39	F	Côndilo femoral	D	40 mm	Artrotomia + artroscopia
II	36	F	Côndilo femoral	E	48 mm	Artroscopia
III	29	M	Côndilo femoral	D	50 mm	Conservador
IV	25	M	Talo	D	24 mm	Artroscopia
V	20	F	Talo	D	23 mm	Artroscopia + artrotomia
VI	35	F	Talo	D	20 mm	Artrotomia

havia sido submetidos anteriormente a tratamentos conservadores e cirúrgicos sem resultados satisfatórios.

Resumidamente os critérios de seleção dos pacientes incluíram: ausência de processos degenerativos articulares; pacientes jovens e ativos (idades entre 15 e 55 anos); tratamento prévio (cirúrgico ou convencional) ineficaz; persistência de dor e limitação de movimentos.

Dos pacientes com lesão do côndilo femoral (condromalácea grau IV), dois eram do sexo feminino e um do masculino. As lesões tinham dimensão média de 46 mm (variando entre 40 e 50 mm). Os pacientes com lesão osteocondral do talo, dois do sexo feminino e um do masculino, apresentavam lesões com dimensão média de 22 mm (variando entre 20 e 24 mm). As lesões eram localizadas na metade medial do talo, envolvendo as porções central e posterior.

O tratamento constou de três fases distintas: artroscopia para coleta de biópsia de cartilagem; cultura celular para proliferação dos condrócitos; artrotomia para implante das células.

Artroscopia

Os pacientes selecionados foram submetidos à artroscopia para coleta de amostra e cartilagem de uma área de pouca carga do côndilo femoral medial superior (mesmo para lesões do talo). As amostras de cartilagem, pesando aproximadamente 400 mg, foram coletadas com pinça artroscópica e depositadas em meio de cultura⁽⁶⁾. Nessa etapa cirúrgica, foi realizado o preparo, desbridamento da lesão, bem como a avaliação da necessidade de enxertia óssea.

Isolamento e cultura dos condrócitos

As amostras de cartilagem articular foram transportadas até um laboratório de engenharia de tecidos, onde foram submetidas ao processo de digestão enzimática para o isolamento das células⁽⁸⁻⁹⁾. Os condrócitos foram então cultivados na presença de meio HamF12 contendo 1% de penicilina/estreptomicina e 10% de soro autólogo por períodos de aproximadamente 30 dias. Foram realizadas avaliações microbiológicas e teste de identidade de tecidos. Ao término da cultura as células, foram tripsinizadas, centrifugadas e concentradas em 0,3 ml de meio.

Implante dos condrócitos – joelho

Para o implante dos condrócitos cultivados no côndilo femoral foi realizada técnica cirúrgica descrita previamente⁽⁶⁾. Os pacientes com anestesia geral foram submetidos à artrotomia com torniquete para acesso à lesão condral. A cartilagem ao redor da lesão foi desbridada, e pequenos sangramentos foram contidos

com o uso de noradrenalina. Foi realizado um molde da lesão condral em papel estéril para a retirada de uma membrana de periósteo da tibia, por meio de uma segunda incisão. O periósteo foi suturado sobre a lesão condral com fio reabsorvível 6-0 (Vicryl, Johnson & Johnson®) umedecido em glicerina estéril, para criar uma cavidade fechada. A sutura foi selada com cola de fibrina, tendo sido deixado apenas um orifício para injeção da suspensão celular. Após a inoculação das células e finalização da sutura do periósteo, foi realizada a sutura da cápsula articular, retináculo e pele.

Implante dos condrócitos – talo

Para o implante dos condrócitos cultivados no tornozelo, foi realizada técnica cirúrgica descrita previamente⁽¹⁹⁻²¹⁾. Os pacientes com anestesia geral foram submetidos à artrotomia do tornozelo com osteotomia do maléolo medial. A cartilagem ao redor da lesão foi desbridada e foi feito um molde da lesão em papel estéril. Segundo a técnica *sandwich*, duas membranas de periósteo obtidas da tibia (por meio de segunda incisão) foram utilizadas para criar uma cavidade na lesão condral. A primeira membrana de periósteo foi colocada na base da lesão com cola de fibrina, mantendo a orientação parietal voltada para o osso subcondral. A segunda membrana foi suturada ao redor da lesão, criando uma cavidade fechada. A sutura seguiu os passos descritos anteriormente. Após a inoculação das células, o maléolo medial foi fixado ao seu local de origem e os planos superficiais foram fechados de maneira usual.

Reabilitação

A fase inicial da reabilitação deve ser cuidadosa e adaptada para cada lesão especificamente. A movimentação da articulação com CPM (do inglês *continuous passive motion*) ou no aparelho suropodálico foi iniciada no pós-operatório imediato. Os exercícios isométricos foram iniciados precocemente e a liberação da carga foi iniciada nas primeiras oito semanas após a cirurgia. Após o sétimo mês, foram retomadas as atividades de baixo impacto. Após 12 meses, os pacientes retomaram inclusive atividades de impacto repetitivo e alto impacto.

Avaliação

Os pacientes foram avaliados clinicamente segundo o questionário específico para sintomas do joelho de Lysholm e o instrumento genérico de qualidade de vida (SF-36). Para avaliar os sintomas de tornozelo, o teste *t* de Student permitiu comparar as médias da Escala Analógica da Dor e o teste de Wilcoxon foi realizado para comparar os valores do escore da *American*

Orthopaedic Foot and Ankle Score (AOFAS). Foi adotado o nível de significância de $p < 0,05$. Foram realizadas ressonâncias magnéticas para acompanhamento dos pacientes e artroscopia posterior ao implante em cinco pacientes, com biópsia da área tratada.

RESULTADOS

A fase de cultura celular foi realizada, em média, em 30 dias. Não foram detectados contaminantes em nenhuma das culturas celulares. As cirurgias transcorreram normalmente, sem intercorrências. O tempo cirúrgico da segunda etapa, a artrotomia, foi de aproximadamente duas horas, devido principalmente à sutura da camada de periósteo sobre a lesão condral (Figura 1). A sintomatologia dos pacientes tratados no joelho foi consideravelmente reduzida após a cirurgia, segundo o questionário Lysholm (Quadro 2), e todos os domínios do SF-36 apresentaram melhora significativa, com valores médios de 90-100 (máximo de 100). Resultados semelhantes são apresentados pelos pacientes tratados no tornozelo, a partir de dados relativos à dor e ao escore da AOFAS (Quadro 3). Os pacientes alcançaram

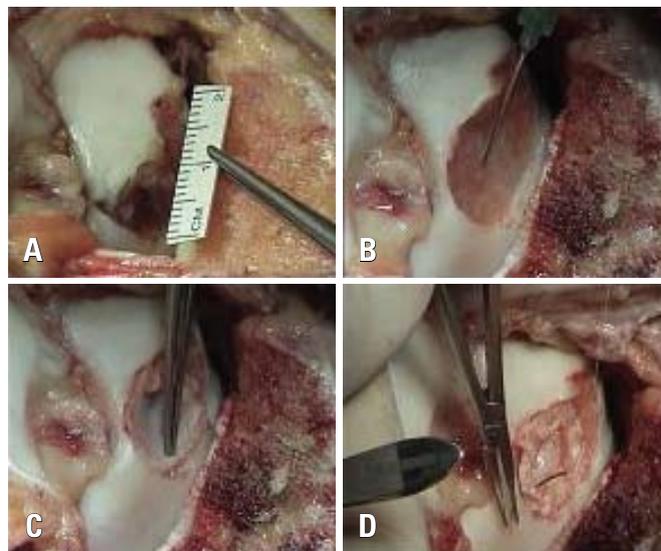


Figura 1. Paciente IV, lesão talar. Técnica de implante autólogo de condrócitos. A. Mensuração da lesão condral; B. Desbridamento da lesão condral e preparo do osso subcondral; C. Fixação da primeira membrana de periósteo sobre o osso subcondral (apenas nas cirurgias de talus); D. Sutura da membrana de periósteo superior ao redor da lesão condral para criar uma cavidade fechada, possibilitando a injeção dos condrócitos cultivados

Quadro 2. Valores numéricos e nominais da escala de Lysholm – questionário específico para sintomas do joelho

Paciente	Pré-operatório	Pós-operatório	Second look	Avaliação final
I	62 (ruim)	95 (excelente)	9 meses	30 meses
II	37 (ruim)	100 (excelente)	4 meses	30 meses
III	65 (regular)	89 (bom)	---	24 meses

Quadro 3. Resultados da dor e escore AOFAS para os sintomas de tornozelo

Paciente	Dor pré-operatório	Dor pós-operatório*	AOFAS pré-operatório	AOFAS pós-operatório*	Second look	Avaliação final
IV	8	0	39	100	14 meses	34 meses
V	8	3	38	90	12 meses	31 meses
VI	7	2	55	87	13 meses	30 meses

* Comparações pré x pós-operatórias significativas para $p < 0,05$

a consolidação das osteotomias dos maléolos entre a sexta e oitava semanas do pós-operatório.

As ressonâncias magnéticas demonstraram a formação de tecido semelhante ao tecido original, confirmado com as artroscopias posteriores (*second look*, conforme Figura 2). Foi possível observar a integração do periósteo na superfície articular e a formação de tecido abaixo do periósteo preenchendo a cavidade condral. A identificação do tecido não apresentava o mesmo padrão de áreas vizinhas ao implante, principalmente nas avaliações anteriores aos 12 meses, mas um padrão típico de condromalácea grau I. O pequeno intervalo de tempo até a realização da artroscopia justifica esse achado, uma vez que a regeneração tecidual ocorre a partir do osso subcondral até a superfície articular. Os pacientes submetidos à artroscopia por volta de 12 meses após o implante apresentavam identificação semelhantes à cartilagem vizinha, sadia.

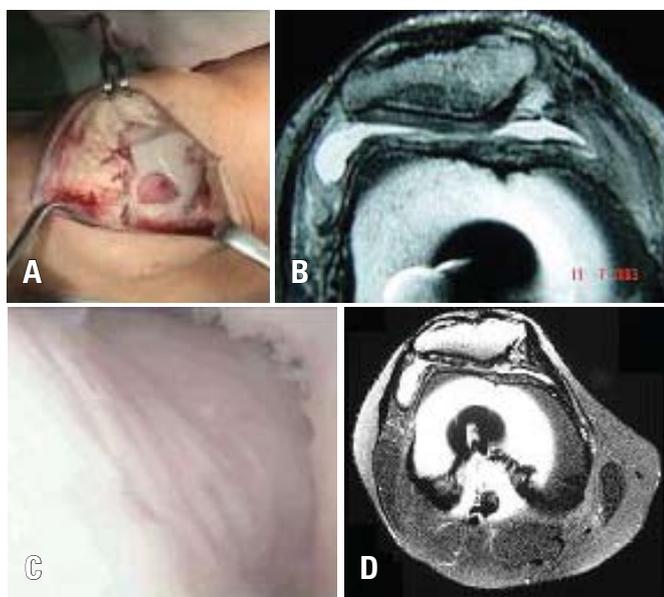


Figura 2. Paciente I, lesão de côndilo femoral. A. Medição intra-operatória da lesão condral; B. 12 semanas de pós-operatório, evidência da formação tecidual na área tratada; C. Artroscopia com 36 semanas pós-operatórias, integração do periósteo; D. Regeneração tecidual 12 meses após a cirurgia

As biópsias realizadas demonstram a integração do periósteo e a neoformação de tecido cartilaginoso hialino na área do implante celular (Figura 3). Em um dos pacientes, foi relatada a adesão da articulação do joelho, sendo resolvida por artroscopia. Os pacientes retomaram as atividades cotidianas e esportivas no prazo de 12 meses. Os resultados clínicos e imaginológicos permaneceram durante o tempo de acompanhamento dos pacientes.

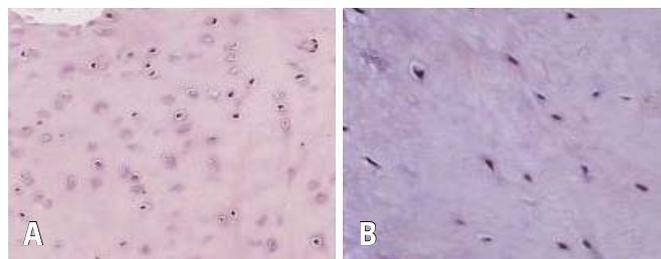


Figura 3. Histologia da área tratada 12 meses após o tratamento com a formação de tecido hialino no local da lesão. A. Paciente IV (20x); B. Paciente V (40x)

DISCUSSÃO

A dificuldade de regeneração do tecido condral permanece até os dias de hoje. No entanto, o avanço da Biotecnologia trouxe alternativas, como o uso de fatores de crescimento⁽²²⁾ ou biomateriais⁽²³⁾. O avanço mais significativo na área de regeneração condral está relacionado à terapia celular^(6,8,19). Desde 1987, tem sido proposto o reparo de lesões condrais com o uso de células autólogas⁽⁵⁾. Os estudos experimentais demonstraram não apenas o reparo tecidual, mas a regeneração de cartilagem hialina originalmente presente na articulação⁽⁷⁾. Esses dados foram comprovados posteriormente em estudos com humanos⁽⁶⁾.

Os condrócitos cultivados *in vitro* sofrem um processo de desdiferenciação celular induzido por fatores físicos e bioquímicos⁽²⁴⁻²⁷⁾. Nessa condição, os condrócitos aderem ao substrato de cultura e apresentam morfologia alongada, típica de fibroblastos. A alteração fenotípica é também acompanhada por alteração de expressão gênica e os condrócitos passam a sintetizar preferencialmente colágeno do tipo I, com a diminuição da síntese de colágeno tipo II e do proteoglicano agregan⁽²⁴⁻²⁵⁾. A alteração fenotípica e genotípica favorece a proliferação celular. As células proliferadas são capazes de retornar à condição diferenciada por meio de estímulos bioquímicos e por interação com substratos pouco adesivos^(8,25-26). Uma vez implantadas em uma lesão condral, as células têm a capacidade de adesão ao osso subcondral, retomando o fenótipo e genótipo característicos e regenerando a área lesada. A presença de células desdiferenciadas em alta densidade na lesão condral simula a formação embriológica da cartilagem⁽⁶⁾. Estudos publicados demonstram a formação de cartilagem hialina no local tratado, justificando a retomada de atividade dos pacientes e o alívio da sintomatologia – resultados considerados permanentes^(10-12,19-21,28-30).

No presente trabalho, observou-se a significativa melhora na qualidade de vida dos pacientes tratados, com a retomada das atividades e ausência de sintomatologia

posterior ao tratamento. O período de reabilitação é de extrema importância para o sucesso do tratamento e deve ser cuidadosamente seguido pelo paciente. A regeneração tecidual pode ser observada nos exames imaginológicos, e os resultados foram comprovados com artroscopias e biópsia. A realização das artroscopias posteriores com coleta de biópsia possibilitou observar a integração do periósteo e a formação de tecido com o pleno restabelecimento da lesão.

Não foram observados efeitos adversos ao tratamento. Uma das pacientes apresentou adesão da articulação tratada por artroscopia. A partir da cirurgia, a paciente não apresentou demais sintomas. A evolução dos pacientes tratados segue o padrão descrito na literatura, bem como as imagens obtidas durante o acompanhamento dos pacientes, tanto de ressonância magnética quanto de artroscopia. Esses resultados indicam a adequação técnica do implante realizado em nosso meio.

CONCLUSÕES

Concluiu-se, apesar do número de pacientes, que o implante autólogo de condrocitos é uma técnica promissora para o tratamento de lesões condrais traumáticas, possibilitando a recuperação da área lesada. Novos estudos envolvendo o desenvolvimento de biomateriais e o aprimoramento da técnica cirúrgica são perspectivas futuras para esse procedimento.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, pelo suporte financeiro, e à empresa GMReis, pela doação das culturas celulares.

REFERÊNCIAS

- Cohen M, Carvalho RT. Tratamento não cirúrgico das lesões condrais do joelho. *Rev Joelho*. 2002;2(1):33-6.
- Cohen M, Abdalla RJ, Silva RT, Souza CF. Tratamento cirúrgico das lesões condrais do joelho. *Rev Joelho*. 2002;2(1):37-42.
- Gilbert JE. Current treatment options for the restoration of articular cartilage. *Am J Knee Surg*. 1998;11(1):42-6.
- Bobic V, Noble J. Articular cartilage--to repair or not to repair. *J Bone Joint Surg Br*. 2000;82(2):165-6.
- Grande DA, Singh IJ, Pugh J. Healing of experimentally produced lesions in articular cartilage follow chondrocyte implantation. *Anat Rec*. 1987;218(2):142-8.
- Brittberg M, Lindhal A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte implantation. *New Engl J Med*. 1994;331(14):889-95.
- Brittberg M, Nilsson A, Lindhal A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Rabbit articular cartilage defects treated with autologous cultured chondrocytes. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;(326):270-83.
- Lombello CB, Reis Jr GM, Cohen M. Study on human chondrocyte culture viability for autologous implantation in clinical application. *einstein*. 2003;1(2):84-8.
- Archer CW, McDowell J, Bayliss MT, Stephens MD, Bentley G. Phenotypic modulation in sub-populations of human articular chondrocytes in vitro. *J Cell Science*. 1990;97(Pt 2):361-71.
- Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Jansson ES, Sjögren-Jansson E, Lindhal A. Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte implantation of the knee. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;(374):212-34.
- Brittberg M, Tallheden T, Sjögren-Jansson B, Lindhal A, Peterson L. Autologous chondrocytes used for articular cartilage repair: an update. *Clin Orthop*. 2001;391(Suppl):S337-48.
- Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A. Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am J Sports Med*. 2002;30(1):2-12.
- Henderson I, Lavigne P, Valenzuela H, Oakes B. Autologous chondrocyte implantation: superior biologic properties of hyaline cartilage repairs. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;(455):253-61.
- Baums BY, Heidrich G, Schultz W, Steckel H, Kahl E, Klinger HM. Autologous chondrocyte transplantation for treating cartilage defects of the talus. *J Bone Joint Surg*. 2006;88(2):303-8.
- Martin I, Suetterlin R, Baschong W, Heberer M, Vunjak-Novakovic G, Freed LE. Enhanced cartilage tissue engineering by sequential exposure of chondrocytes to FGF-2 during 2D expansion and BMP-2 during 3D cultivation. *J Cell Biochem*. 2001;25(83):121-8.
- Freed LE, Hollander AP, Martin T, Barry JR, Langer K, Vunjak-Novakovic G. Chondrogenesis in a cell-polymer-bioreactor system. *Exp Cell Res*. 1998;240(1):58-65.
- Marcacci M, Berruto M, Brocchetta D, Delcogliano A, Ghinelli D, Gobi A, et al. Articular cartilage engineering with Hyalograft C: 3-year clinical results. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(435):96-105.
- Ameer GA, Mahmood TA, Langer R. A biodegradable composite scaffold for cell transplantation. *J Orthop Res*. 2002;20(1):16-9.
- Giannini S, Buda R, Grigolo B, Vannini F, De Franceschi L, Facchini A, et al. The detached osteochondral fragment as a source of cells for autologous chondrocyte implantation (ACI) in the ankle joint. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(7):601-7.
- Kouklalis D, Schultz W, Heyden M. Autologous chondrocyte transplantation for osteochondritis dissecans of the talus. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(395):186-92.
- Tallheden T, van der Lee J, Brantsing C, Månsson JE, Sjögren-Jansson E, Lindahl A. Human serum for culture of articular chondrocytes. *Cell Transplant*. 2005;14(7):469-79.
- Brodtkin KR, García AJ, Levenston ME. Chondrocyte phenotypes on different extracellular matrix monolayers. *Biomaterials*. 2004;25(28):5929-38.
- Gavénis K, Schmidt-Rohlfing B, Mueller-Rath R, Andereya S, Schneider U. In vitro comparison of six different matrix systems for the cultivation of human chondrocytes. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2006;42(5-6):159-67.
- Lombello CB, Malmonge SM, Wada MLF. PolyHEMA and polyHEMA-poly(MMA-co-AA) as substrates for culturing Vero cells. *J Mater Sci Mater Med*. 2000;11(9):541-6.
- Lombello CB, Reis GM Jr, Cohen M. Novas perspectivas no tratamento das lesões da cartilagem. *Rev Joelho*. 2002;2(1):48-53.
- Glowacki J, Trepman E, Folkman M. Cell shape and phenotypic expression in chondrocytes. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1983;172(1):93-8.
- Bentley G, Biant LC, Carrington RWJ, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg Br*. 2003;85(2):223-30.
- Browne JE, Anderson AF, Arciero R, Mandelbaum B, Moseley JB, Micheli LJ, et al. Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation at 5 years in US subjects. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(436):237-45.
- Mithöfer K, Peterson L, Mandelbaum BR, Minas T. Articular cartilage repair in soccer players with autologous chondrocyte transplantation: functional outcome and return to competition. *Am J Sports Med*. 2005;33(11):1639-46.